



## Ранняя диагностика хронического панкреатита: современное состояние проблемы

Гриневич В.Б.<sup>1</sup>, Коржева М.Д.<sup>1</sup>, Лазебник Л.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, (ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)

**Для цитирования:** Гриневич В.Б., Коржева М.Д., Лазебник Л.Б. Ранняя диагностика хронического панкреатита: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(12): 119–126 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-119-126

✉ Для переписки:

**Гриневич  
Владимир  
Борисович**

grinevich\_vb@mail.ru

**Гриневич Владимир Борисович**, д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей)  
**Коржева Мария Дмитриевна**, преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)  
**Лазебник Леонид Борисович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии

### Резюме

В последнее время термин «ранний хронический панкреатит» получает все большее признание. Разрозненные литературные источники освещают вопросы патогенеза, диагностики и терапевтических подходов к ранним стадиям хронического панкреатита до того, как изменения в ткани поджелудочной железы станут необратимыми. Последнее может помочь избежать развития осложнений и улучшить прогноз заболевания. Отчетливо видна тенденция в переходе от поиска методов визуализации в диагностике хронического панкреатита к поиску биомаркеров, которые позволят диагностировать заболевание на стадии функциональных нарушений поджелудочной железы с минимальными и обратимыми изменениями в ее ткани.

В свою очередь данные об инициации заболевания измененным биотканевым комплексом желудочно-кишечного тракта находят все больше подтверждений. Дисбиотический провоспалительный состав микробиоты запускает континуум событий, приводящий к развитию хронического панкреатита, путем повышения проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, развития эндотоксинемии, локального и системного воспаления. Таким образом следует ожидать, что состав кишечной микробиоты, оценка цитокинового профиля, определение выраженности активации иммунных клеток могут стать ранними диагностическими маркерами хронического панкреатита.

**Ключевые слова:** ранний хронический панкреатит, диагностика раннего хронического панкреатита, микробиота желудочно-кишечного тракта

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: DDDRV5



## Early diagnosis of chronic pancreatitis: current state of the problem

V.B. Grinevich<sup>1</sup>, M.D. Korzheva<sup>1</sup>, L.B. Lazebnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, (6, Akademika Lebedev Str., St. Petersburg, 194044, Russia)

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

**For citation:** Grinevich V.B., Korzheva M.D., Lazebnik L.B. Early diagnosis of chronic pancreatitis: current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(12): 119–126. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-119-126

✉ Corresponding author:

**Vladimir B. Grinevich**

grinevich\_vb@mail.ru

**Vladimir B. Grinevich**, MD, Professor, the head of the 2<sup>nd</sup> Therapy department; ORCID: 0000-0002-1095-8787, Scopus Author ID: 7005167197, SPIN: 1178-0242

**Maria D. Korzheva**, lecturer of the 2<sup>nd</sup> Therapy department

**Leonid B. Lazebnik**, MD, Professor, Department of Outpatient Therapy

## Summary

Recently, definition "early chronic pancreatitis", describing the early stages of chronic pancreatitis, is gaining more recognition. Research on this topic includes issues of pathogenesis, early diagnosis and therapeutic approaches to early stages of chronic pancreatitis before changes in the pancreatic tissue become irreversible. It can help to avoid the development of complications and improve the prognosis of the disease. We can see a pronounced trend in diagnostic for visualization methods in diagnostic of chronic pancreatitis to searching for biomarkers that will allow diagnosing the disease at the stage of functional disorders of the pancreas with minimal and reversible changes in the tissue of the gland.

Data on the initiation of chronic pancreatitis by an altered gut microbiota are increasingly confirmed. The dysbiotic proinflammatory composition of the microbiota triggers a continuum of events leading to the development of disease through increased gut permeability, development of endotoxemia, local and systemic inflammation. Thus, it should be expected that the composition of the intestinal microbiota, assessment of the cytokine profile and determination of the severity of immune cell activation could become early diagnostic markers of chronic pancreatitis.

**Keywords:** early chronic pancreatitis, diagnostics of early chronic pancreatitis, gastrointestinal microbiota

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

---

## Эпидемиология хронического панкреатита

За последние несколько десятилетий глобальная заболеваемость панкреатитом продемонстрировала отчетливую тенденцию к росту. С 1990 по 2021 год число случаев панкреатита в мире увеличилось с 1,73 миллиона до 2,75 миллиона, что показало рост на 59%. Число смертей выросло с 68 490 в 1990 году до 122 416 в 2021 году, увеличившись на 78,7% [1]. Заболеваемость хроническим панкреатитом (ХП) также увеличилась на 50% за последние два десятилетия. По данным семилетнего популяционного исследования, проведенного в Китае, заболеваемость ХП увеличивалась с каждым годом с 4,03 на 100 000 человеко-лет в 2015 году до 8,27 на 100 000 человеко-лет в 2021 году [2]. Во всем мире также фиксируется рост госпитализаций, связанных с ХП. В то же время за 17-летний период стоимость госпитализаций увеличилась более чем на 300%, а в США ориентировочная стоимость госпитализаций по поводу панкреатита превышает 2 миллиарда долларов в год [3].

Однако в целом понимание эпидемиологии ХП чрезвычайно бедно по сравнению с эпидемиологией других заболеваний [4]. По имеющимся данным, распространенность ХП в мире колеблется

от 42 до 163 случаев на 100 000 человек, а заболеваемость – от 8 до 48 новых случаев на 100 000 человеко-лет. [5–8]. Очевидно, что широкие диапазоны распространенности и заболеваемости ХП могут быть связаны с различиями в диагностических критериях, когортах пациентов и статистических методах. В 2024 году Американским Национальным институтом диабета, заболеваний органов пищеварения и почек было постулировано, что изучение ХП осложняется значительной гетерогенностью этиологии, механизмов развития, симптомов и осложнений панкреатита [9].

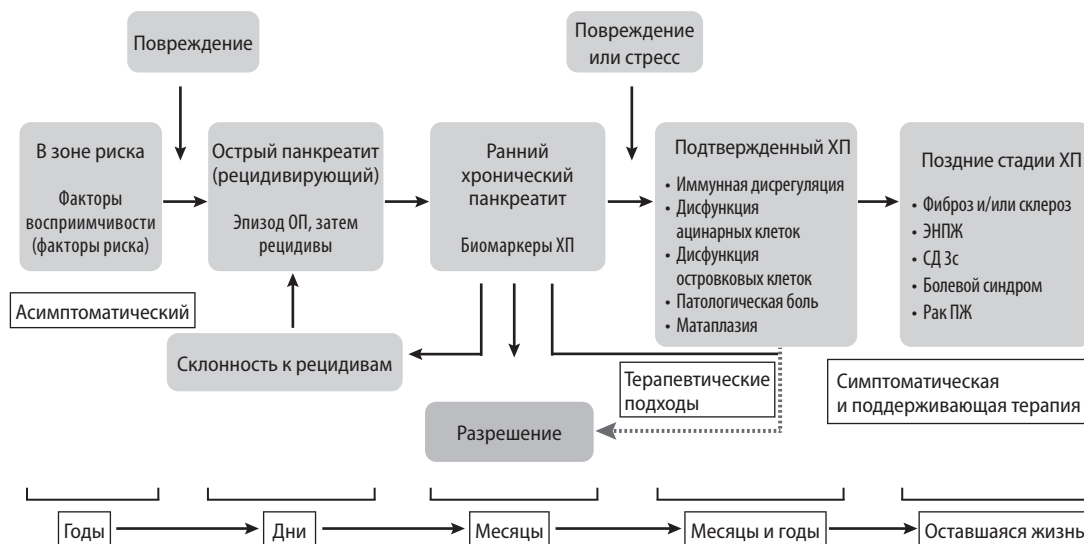
Что касается распространенности и заболеваемости раннего хронического панкреатита (РХП) в мире, они остаются практически неизвестными, поскольку отсутствуют общепринятые диагностические критерии. Согласно единственному общенациональному эпидемиологическому исследованию, проведенному в Японии в 2017 году, РХП был зарегистрирован с распространенностью 4,2 на 100 000 человек и заболеваемостью 1,0 на 100 000 человеко-лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1,32:1, средний возраст составил 60,4 года, а средний возраст начала заболевания – 55,4 года [10].

## Континуум хронического панкреатита

В современном понимании ХП является собой непрерывно развивающийся континуум событий, сопровождающийся повреждением ткани поджелудочной железы (ПЖ), со временем становящимся необратимым вследствие формирования фиброза. Ранее предполагалось, что острый панкреатит (ОП) и ХП представляют собой два различных процесса. Так в Кембриджской классификации от 1984 года ОП и ХП указаны, как две разные нозологии [11]. Только в 2016 году была предложена концептуальная модель прохождения индивидуумом пяти стадий прогрессирования, начиная с риска развития панкреатита, стадии ОП или рецидивирующего острого панкреатита (РОП), РХП,

установленного ХП, заканчивая конечной поздней стадией заболевания (рис. 1) [12, 13]. Важно отметить, что эта модель подчеркивает существование ранней стадии заболевания – раннего хронического панкреатита, с обратимым повреждением паренхимы. Концепцию непрерывного течения заболевания подтвердили несколько исследований на больших когортах пациентов. Так Peter J. Hegyi и коллеги проанализировали данные о 1315 пациентах с ОП и 318 с ХП и выявили, что у пациентов, впервые перенесших ОП с вероятностью в 22% разовьется РОП, а у пациентов, перенесших четыре эпизода РОП с вероятностью 50%, разовьется ХП [14]. Исследование на мышинных моделях РОП

**Рисунок 1.**  
Адаптировано/  
переведено Kleff  
et al (13)



**Таблица 1.**

Критерии раннего хронического панкреатита JDCESP2019

Клинические признаки (три и более из пяти)	Результаты визуализации (либо а, либо б); пересмотрены в 2023 г.
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Повторяющаяся боль в верхней части живота или спине;</li> <li>2. измененные уровни ферментов поджелудочной железы в сыворотке или моче;</li> <li>3. измененная экзокринная функция поджелудочной железы;</li> <li>4. продолжительное употребление алкоголя в больших количествах, эквивалентное или превышающее 60 г чистого этанола в день (EtOH 60 г/день), или гены предрасположенности развития ХП;</li> <li>5. острый панкреатит в анамнезе.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Более двух критериев среди следующих четырех по ЭУЗИ, в том числе хотя бы один из 1–2:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гиперэхогенные очаги; без затенения / с затенением;</li> <li>2. лобулярность (несотовый / сотовый тип);</li> <li>3. гиперэхогенный край главного протока поджелудочной железы;</li> <li>4. расширенные боковые ветви.</li> </ol> </li> <li>b. Неравномерное расширение более чем трех ветвей протока по данным ЭРХПГ или МРХПГ.</li> </ol>

позволили подтвердить, что три или более эпизодов ОП вызывают ранние хронические морфологические изменения в ПЖ. Авторы пришли к выводу, что три или более эпизодов ОП можно считать РХП.

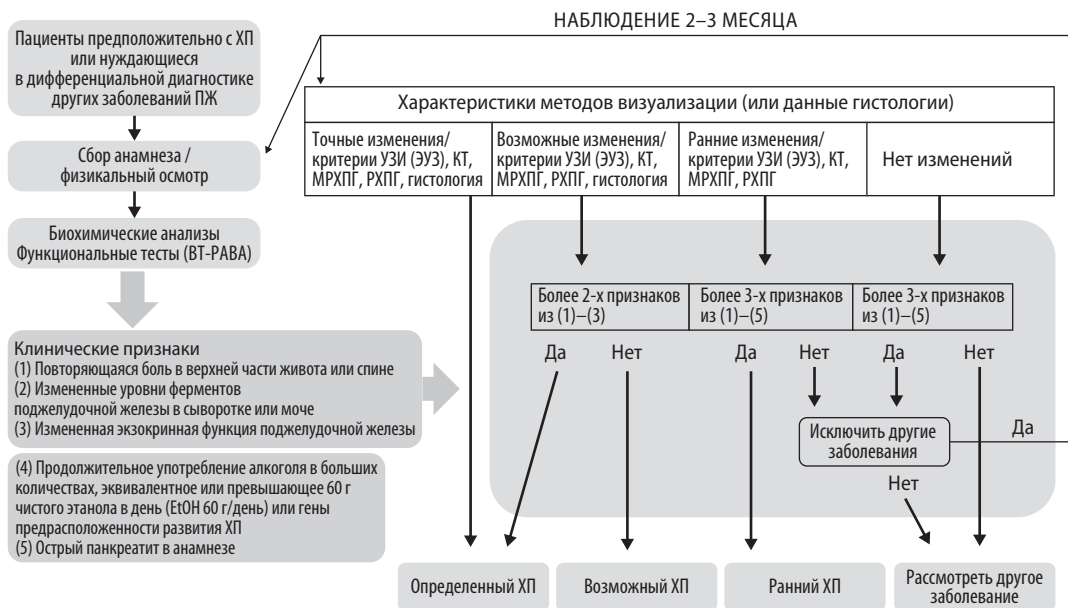
Вопрос формализации определения и диагностики ранних стадий ХП возник в начале 1980-х годов, когда были массово внедрены и улучшены методы визуализации органов брюшной полости, в том числе методом ЭУЗИ [15]. В 1983 году международная рабочая группа по изучению ХП предложила термин «holding grade» для обозначения промежуточного состояния между острым и ХП, но эта концепция в итоге была отвергнута, и вместо нее использовался термин «вероятный ХП» [16]. Затем, на семинаре, прошедшем в Цюрихе в 1996 году для описания ранних стадий ХП, был использован термин «вероятный алкогольный ХП» [17]. Последнее явилось отражением драматичности ситуации относительно понимания этиологии заболевания в указанный период. Очевидно, что сведение проблемы ХП к повреждению ткани ПЖ только алкоголем не могло дать врачам инструмент для своевременной диагностики и купирования прогрессирования заболевания.

В 2009 году впервые в мире Японским панкреатологическим обществом были представлены определение и диагностические критерии раннего

хронического панкреатита – JDCESP2009 [18]. Позже в 2019 году они были пересмотрены [19]. По данным JDCESP2019 РХП диагностируется на основании наличия  $\geq 3$  клинических признаков из представленных 5, сопровождающихся положительными результатами ЭУЗИ, РХПГ или МРХПГ. (табл. 1) [20]. Авторы отмечают, что компьютерная томография имеет наибольшее значение для верификации ХП, но малоинформативна для постановки диагноза РХП. Трансабдоминальное УЗИ может быть использовано для диагностики РХП, хотя имеет более низкую чувствительность в сравнении с рекомендованными методами визуализации. В то же время отмечают, что оценка результатов в соответствии с классификацией Rosemont увеличивает чувствительность до 81%, а специфичность – до 97%. В случае отсутствия подтверждающих результатов визуализации рекомендуется повторная визуализация в течение 2–3 месяцев. (Алгоритм указан на рис. 2)

В 2023 году были опубликованы пересмотренные критерии стадий ХП по данным ЭУЗИ. Каждому изменению по данным исследования были присвоены баллы: 8 баллов или более были определены как соответствующие ХП, 6–7 баллов как возможный ХП, 3–5 баллов как РХП и 2 балла или менее как норма. (табл. 2) [21].

**Рисунок 2.**  
Адаптировано/  
переведено  
Shimizu K et al [19]  
Алгоритм поста-  
новки диагноза  
раннего хрониче-  
ского панкреатита  
JDCECP2019



**Таблица 2.** Модифицированные критерии JDCECP RC-B для ЭУЗИ

Критерии ХП	Японские критерии	Баллы
Паренхима	Гиперэхогенные очаги с затемнением	5
	Лобулярность с ячеистостью	3
	Лобулярность без ячеистости	1
	Гиперэхогенные очаги без затемнения	1
	Кисты	1
	Тяжи	1
Протоки	Внутрипротоковые кальцинаты	5
	Неровный или неправильный контур главного протока	1
	Расширенные боковые протоки	1
	Расширение главного протока	1
	Гиперэхогенный край главного протока	1
	Определенный ХП	8 и > баллов
	Возможный ХП	6-7 баллов
	Ранний ХП	3-5 баллов
	Норма	2 и < баллов

## Этиология хронического панкреатита

Международный консенсус 2016 года определил ХП как фиброзно-воспалительный синдром ПЖ, при котором персистирующая патологическая реакция на повреждение паренхимы ПЖ или стресс возникает у лиц с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска [12]. Согласно классификации TIGAR-O V2 выделяют гетерогенные группы факторов риска развития ХП: генетические и эпигенетические – токсические; заболевания билиарной системы; различные варианты обструкции протоков. В целом описано по меньшей мере 30 различных факторов риска и комбинаций, которые способствуют развитию различных клинических проявлений панкреатита [22]. Однако стоит предположить, что это не гетерогенные факторы риска, а порочный континуум событий в программе формирования и прогрессирования заболевания.

Генетические факторы являются основой для возможного развития панкреатита при наличии эпигенетических воздействий, которые реализуются с течением жизни человека. В 1996 году

появились первые сообщения о том, что мутация гена катионного трипсиногена (PRSS1) является причиной наследственного панкреатита [23]. Позже были зарегистрированы и рекомендованы к диагностике мутации в генах, связанных с панкреатитом, включая гены регулятора проводимости мембраны при муковисцидозе (CFTR), ингибитора секреторного трипсина поджелудочной железы (SPINK1), химотрипсина С (CTRC), карбоксипептидазы А1 (CPA1), липазы карбоксильного эфира (CEL), кальций-чувствительного рецептора (CASR), клаудина 2 (CLDN2), кальциевого ионного канала (TRPV6) [24]. Стоит отметить, что роль генетического тестирования в повседневной клинической практике возрастает и количество выявляемых мутаций, ассоциированных с панкреатитом, вероятно будет расти. В этих условиях индивидуум, имея генетическую предрасположенность, в случае формирования негативных условий для реализации данных особенностей, будет демонстрировать клиническую картину панкреатита.

По нашему мнению, неперенным компонентом инициации повреждающего действия факторов риска является измененный состав микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным систематического обзора и мета-анализа ( $n$  ХП = 342,  $n$  группа контроля = 649) установлена четкая корреляция между изменениями в микробиоте ЖКТ и панкреатитом, однако авторы признают, что в настоящее время невозможно определить, является ли дисбиоз первичной причиной развития панкреатита или, напротив, реактивным следствием изменения функции ПЖ [25]. Определенно доказано, что микробиота влияет на дисрегуляцию дуодено-панкреато-билиарной моторики [26, 27]. По мнению ряда авторов влияние повреждающего действия алкоголя и продуктов горения при курении, опосредованно измененной микробиотой, а не только их прямым токсическим действием [28, 29]. Существуют данные, что нарушенная микробиота кишечника может влиять на экспрессию генов хозяина. Fumin Xu и соавторы выдвинули гипотезу, что в патогенезе панкреатита микробиота эпигенетически влияет на экспрессию имеющих мутации гены, ассоциированных с панкреатитом, нарушая нормальную функцию ПЖ и вызывая развитие заболевания [30].

Таким образом наиболее вероятно именно дисбиотические изменения микробиоты ЖКТ запускают континуум заболевания, способствуя реализации всех факторов риска. При дисбиозе инициируется классический путь формирования низкоуровневого воспаления. Развивается повышенная проницаемость СО ЖКТ, приводящая к развитию эндотоксинемии, что приводит к стимулированию мембранных рецепторов TLR4 и цитоплазматических NOD1 рецепторов ацинарных клеток. Сигналинг через TLR4 приводит к активации инфламмосом NLRP3 и продукции каспазы1 и Ил1 $\beta$ . Сигналинг через NOD1 приводит к активации NF- $\kappa$ B, ФНО $\alpha$  и IFN типа I, которые

поддерживают воспаление [31]. В то же время активно изучается роль клеток врожденного иммунитета в патогенезе ХП. Нейтрофилы и макрофаги, представляя собой самый значимый пул клеток, инфильтрирующих ткань ПЖ при воспалении. Как правило, инфильтрация иммунными клетками в ответ на повреждение является защитным механизмом, однако при персистенции патогенных микробных факторов происходит усиление местного воспаления, гиперактивация макрофагов и нейтрофилов, что может еще больше усугубить повреждение ПЖ и способствовать системному воспалению [32]. При дисбиозе и транслокации патогенной флоры в ткань ПЖ активированные нейтрофилы нейтрализуют микроорганизмы путем фагоцитоза, образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НЕТоз) и/или путем дегрануляции с высвобождением токсичного содержимого их гранул во внеклеточную среду. НЕТоз и дегрануляция приводят к высвобождению активных форм кислорода и азота, пероксидаз, включая миелопероксидазу, и протеолитических ферментов, таких как нейтрофильная эластаза, катепсин G и протеиназа 3, которые содержатся в азурофильных гранулах [33]. При неконтролируемой активации нейтрофилов нейтрофильные ловушки блокируют ацинарные протоки, вызывая отек, а протеолитические ферменты нейтрофилов помимо лизирования клеток микробов, повреждают клетки ПЖ [34, 35].

Неперенным участником воспалительного процесса в ПЖ, роль которого активно изучается, являются макрофаги. В острой фазе заболевания макрофаги активируются и дифференцируются в провоспалительный фенотип M1, секретируют воспалительные цитокины и медиаторы, вызывая локальное воспаление ПЖ и системную воспалительную реакцию. При хронизации процесса макрофаги часто демонстрируют поляризацию M2 и взаимодействуют со звездчатыми клетками ПЖ, способствуя прогрессированию фиброза ПЖ [36].

## Диагностика раннего хронического панкреатита

ХП рекомендовано диагностировать на основе выявляемых морфологических изменений, главным образом лучевыми методами. В рамках Международного консенсуса по Раннему хроническому панкреатиту 2018 года было признано, что диагностика раннего хронического панкреатита только с помощью методов визуализации практически невозможна [37]. Определение РХП остается одной из самых сложных проблем для специалистов, тогда как эффективный и стандартизированный диагностический подход остается крайне востребованным. Принципиально важным для реализации терапевтической тактики, является положение, вынесенное Международным консенсусом 2016 года, согласно которому на ранних стадиях ХП морфологические изменения в ПЖ потенциально обратимы. Очевидно, что своевременно проведенная диагностика и начатое лечение смогут нивелировать риски развития фиброза ткани ПЖ и онкологического процесса.

В настоящий момент основные направления в ранней диагностике хронического панкреатита сводятся к усовершенствованию визуальных методов исследования, в том числе внедрению искусственного интеллекта (ИИ) в обработку данных, оценку воспалительного, иммунологического статуса пациентов с РХП, поиску метаболических биомаркеров и маркеров функционирования биотканевого комплекса ЖКТ.

В соответствии с диагностическими критериями Японского панкреатологического общества 2019 года для диагностики РХП рекомендовано использовать ЭУЗИ. Значимость метода ЭУЗИ для постановки диагноза РХП была подтверждена в ряде исследований [38, 39]. Однако диагностическая точность ЭУЗИ не достигает желаемого уровня: чувствительность составляет 63%, специфичность 89% [40]. Кроме того, остается спорной корреляция данных ЭУЗИ с данными гистологического исследования. Так Trikudanathan G. и коллеги в исследовании когорты пациентов

с некальцифицирующим ХП, выявили слабую корреляцию между стандартными признаками ЭУЗИ и гистологическим исследованием ( $r = 0.24$ ,  $P < 0.05$ ) [41]. Продолжает изучаться роль тонкоигльной аспирационной биопсии и биопсии под контролем ЭУЗИ в диагностике РХП, однако на текущий момент данных для рекомендации метода недостаточно.

В последние годы стала доступна ЭУЗИ-эластография. Она применяется не только для оценки изменения морфологии ткани при ХП, но и для оценки эндокринной и экзокринной функции ПЖ. Yamashita Y. и коллеги сообщили о 90% и 75% чувствительности и 65% и 64% специфичности соответственно для диагностики экзокринной и эндокринной дисфункции ПЖ при ХП [42].

Представляет интерес, предложенный группой ученых во главе с Domínguez-Muñoz JE мульти-модальный подход, подразумевающий интеграцию четырех диагностических методов: (а) ЭУЗИ для чувствительной оценки морфологии ПЖ, (б) ЭУЗИ-эластография для количественной оценки жесткости ПЖ и степени фиброза, (с) эндоскопический секретинный тест ePFT для точной оценки панкреатической секреции, (d) динамическая ЭУЗИ-оценка изменения панкреатического протока после внутривенного введения секретина [43]. Однако данный метод является крайне трудоемким и очевидно нереализуемым в рутинной практике.

В настоящее время ИИ все шире используется для дифференциальной диагностики ХП, рака ПЖ и аутоиммунного панкреатита. Магуа NB и коллеги сообщили, что нейронная сеть (CNN) может отличать аутоиммунный панкреатит по данным ЭУЗИ с чувствительностью 94% и специфичностью 71% [44]. Авторы считают, что модель ИИ-ЭУЗИ-эластография может стать новым точным методом диагностики раннего хронического панкреатита. Однако на данный момент использование ИИ имеет ряд ограничений, как технического, так и регламентирующего характера.

Опора на визуализацию, как на необходимое требование для диагностики ХП, затрудняет возможность диагностики РХП, поскольку морфологические изменения на ранних стадиях незначительны. При этом большое внимание на данный момент уделяется поиску биомаркеров РХП, как возможно самыми ранними диагностическими критериями постановки диагноза. Систематический обзор имеющихся публикаций по анализу биомаркеров ХП проведенный в 2021 году выявил 5 наиболее значимых маркера заболевания: аденозин в моче, адипонектин, des-leu альбумин, IL6, окисленные жирные кислоты (5-НЕТЕ: AA, 11-НЕТЕ: AA, 15-НЕТЕ: AA) [45]. Однако авторы указывают на то, что в настоящее время все исследования сосредоточены лишь на открытии биомаркеров, а не на валидации предлагаемого биомаркера в диагностических целях.

Начатое в 2017 году первое проспективное наблюдательное когортное исследование ХП в США в рамках работы Консорциум по изучению

хронического панкреатита, диабета и рака поджелудочной железы (CPPDPC), поставило своей целью определить этапы прогрессирования заболевания, проверить прогностическую способность потенциальных биомаркеров и разработать платформу для проведения трансляционных и механистических исследований при ХП. В ходе исследования будет создано биохранилище крови, мочи, слюны, кала, жидкости и ткани ПЖ, что, по мнению ученых, позволит разработать новые стратегии диагностики и методы мониторинга прогрессирования и лечения ХП [46]. Данное исследование отражает общую тенденцию в изучении панкреатита перехода от поиска или улучшения методов визуализации к поиску биомаркеров заболевания, что позволит диагностировать ХП на ранних этапах развития, до развития морфологических изменений органа, видимых при визуальных методах исследования.

Мы, начиная с 90х годов, основываемся на позиции детерминированности динамических изменений морфосубстрата ХП, при условии инициации воспалительного процесса в ПЖ дисбиотически измененным биототканевым комплексом ЖКТ [47]. В настоящее время объем исследований достиг критического уровня, необходимого для подтверждения позиции. Взаимодействие хозяин-микробиота – базовый механизм формирования и клинического течения ХП. По нашему мнению, важным маркером РХП являются количественные и функциональные характеристики микробиоты ЖКТ. В пользу существующей точки зрения можно привести результаты первого широкомасштабного исследования метаболомных сигналов пациентов с ХП. По результатам которого были выявлены всего 8 метаболитов, повышенных у пациентов с данным заболеванием в отличие от группы сравнения, в том числе две органические кислоты – Индол-3-уксусная и Гиппуровая кислоты, которые являются маркерами дисбиоза ЖКТ [48]. Были выявлены ассоциации между определенными изменениями микробиоты и исходами панкреатита, тяжестью панкреатита, выживаемостью пациентов с опухолью ПЖ. Так, например, в клиническом исследовании PANDEMIC (NCT04274972) оценили роль микробиоты при аденокарциноме протоков ПЖ. Авторы делают выводы, что микробиота ЖКТ может стать независимым диагностическим и прогностическим биомаркером для воспалительных и онкологических заболеваний ПЖ [49].

Дальнейший анализ проблемы ранней диагностики хронического панкреатита требует поиска и осмысления маркеров количественных и функциональных характеристик измененного биототканевого комплекса желудочно-кишечного тракта при раннем хроническом панкреатите. Необходима оценка биомаркеров, ассоциированных с дисбиозом: повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, эндотоксинемии, маркеров местного и системного воспаления, активности клеток врожденного иммунитета.

## Заключение

Ранний хронический панкреатит сопровождается иммунно-воспалительным процессом в ткани поджелудочной железы с инициирующим воздействием дисбиотически измененного биотканевого комплекса желудочно-кишечного тракта. Ввиду того, что хронический панкреатит на ранних стадиях обратим, следует активизировать поиск новых диагностических маркеров, позволяющих выявить заболевание до того, как подтвердятся морфологические изменения в ткани поджелудочной железы,

визуализируемые ныне существующими методами. Определение биомаркеров раннего хронического панкреатита позволит кроме ранней диагностики обеспечить поиск таргетных вариантов терапии. Панкреатология в вопросах хронического панкреатита должна выйти за рамки терапии осложнений и начать разрабатывать целевые стратегии лечения, основанные на определении индивидуальных рисков и диагностике при помощи обнаружения биомаркеров заболевания на ранних стадиях.

### Вклад авторов:

В.Б. Гриневиц: концепция обзора; написание текста; редактирование текста.

М.Д. Коржева: сбор и обработка информации; написание текста.

## Литература | References

- Li T, Qin C, Zhao B, Li Z, Zhao Y, Lin C, Wang W. Global and regional burden of pancreatitis: epidemiological trends, risk factors, and projections to 2050 from the global burden of disease study 2021. *BMC Gastroenterol*. 2024 Nov 8;24(1):398. doi: 10.1186/s12876-024-03481-8.
- Cai Q.Y., Tan K., Zhang X.L., Han X., Pan J.P., Huang Z.Y., Tang C.W., Li J. Incidence, prevalence, and comorbidities of chronic pancreatitis: A 7-year population-based study. *World J Gastroenterol*. 2023 Aug 14;29(30):4671–4684. doi: 10.3748/wjg.v29.i30.4671.
- Park S.K., Conwell D.L., Hart P.A., Li S., Stello K., Fogel E.L., Fisher W.E., Forsmark C.E., Pandol S.J., Park W.G., Topazian M., Serrano J., Vege S.S., Van Den Eeden S.K., Li L., Yadav D., Saloman J.L.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Evaluation of Chronic Pancreatitis Prognosis Score in an American Cohort. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024 Nov 1;15(11): e00758. doi: 10.14309/ctg.0000000000000758.
- Lévy P., Domínguez-Muñoz E., Imrie C., Löhr M., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J*. 2014 Oct;2(5):345–54. doi: 10.1177/2050640614548208.
- Cai Q.Y., Tan K., Zhang X.L., Han X., Pan J.P., Huang Z.Y., Tang C.W., Li J. Incidence, prevalence, and comorbidities of chronic pancreatitis: A 7-year population-based study. *World J Gastroenterol*. 2023 Aug 14;29(30):4671–4684. doi: 10.3748/wjg.v29.i30.4671.
- Olesen S.S., Mortensen L.H., Zinck E. et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. *United European Gastroenterol J*. 2021 Feb;9(1):82–90. doi: 10.1177/2050640620966513.
- Spagnolo D.M., Greer P.J., Ohlsen C.S. et al. Acute and Chronic Pancreatitis Disease Prevalence, Classification, and Comorbidities: A Cohort Study of the UK BioBank. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Jan 19;13(1): e00455. doi: 10.14309/ctg.0000000000000455.
- Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar;16(3):175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
- Bellin M.D., Andersen D.K., Akshintala V. et al. Heterogeneity in Pancreatitis: Recognizing Heterogeneity and Its Role in the Management of Pancreatitis Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2025 Feb 1;54(2): e114–e121. doi: 10.1097/MPA.0000000000002403.
- Masamune A., Kikuta K., Nabeshima T., Nakano E., Hirota M., Kanno A., Kume K., Hamada S., Ito T., Fujita M., Irisawa A., Nakashima M., Hanada K., Eguchi T., Kato R., Inatomi O., Shirane A., Takeyama Y., Tsuji I., Shimosegawa T.; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases in Japan. Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2017 Aug;52(8):992–1000. doi: 10.1007/s00535-017-1311-8.
- Sankaran S.J., Xiao A.Y., Wu L.M., Windsor J.A., Forsmark C.E., Petrov M.S. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1490–1500.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066.
- Whitcomb D.C., Frulloni L., Garg P., Greer J.B., Schneider A., Yadav D., Shimosegawa T. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol*. 2016 Mar-Apr;16(2):218–24. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
- Kleeff J., Whitcomb D.C., Shimosegawa T. et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 7;3:17060. doi: 10.1038/nrdp.2017.60.
- Hegyi P.J., Soós A., Tóth E. et al. Evidence for diagnosis of early chronic pancreatitis after three episodes of acute pancreatitis: a cross-sectional multicentre international study with experimental animal model. *Sci Rep*. 2021 Jan 14;11(1):1367. doi: 10.1038/s41598-020-80532-6.
- DiMaggio E.P., Buxton J.L., Regan P.T. et al. Ultrasonic endoscope. *Lancet*. 1980 Mar 22;1(8169):629–31. doi: 10.1016/s0140-6736(80)91122-8.
- Sarner M., Cotton P.B. Classification of pancreatitis. *Gut*. 1984 Jul;25(7):756–9. doi: 10.1136/gut.25.7.756.
- Ammann R.W., Heitz P.U., Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996 Jul;111(1):224–31. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698203.
- Shimosegawa T., Kataoka K., Kamisawa T. et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010 Jun;45(6):584–91. doi: 10.1007/s00535-010-0242-4.
- Shimizu K., Ito T., Irisawa A. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol*. 2022 Oct;57(10):709–724. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
- Masamune A., Kikuta K., Kume K., Hamada S., Tsuji I., Takeyama Y., Shimosegawa T., Okazaki K.; Japan Pancreas Society. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019. *J Gastroenterol*. 2020 Nov;55(11):1062–1071. doi: 10.1007/s00535-020-01704-9.
- Kashima K., Yamamiya A., Abe Y. et al. Proposal and Validation of New Diagnostic Criteria for Diagnostic

- Weights of Endoultrasonographic Findings for Early Chronic Pancreatitis. *J Clin Med*. 2023 Aug 16;12(16):5320. doi: 10.3390/jcm12165320.
22. Whitcomb D.C; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Jun;10(6): e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027.
  23. Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996 Oct;14(2):141–5. doi: 10.1038/ng1096-141.
  24. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020 Mar;115(3):322–339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.
  25. Hong J., Fu Y., Chen X., Zhang Y., Li X., Li T., Liu Y., Fan M., Lin R. Gut microbiome changes associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2024 Sep 1;110(9):5781–5794. doi: 10.1097/JIS.0000000000001724.
  26. Waclawiková B., Codutti A., Alim K., El Aidy S. Gut microbiota-motility interregulation: insights from *in vivo*, *ex vivo* and *in silico* studies. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):1997296. doi: 10.1080/19490976.2021.1997296.
  27. Liu Q., Luo Y., Ke X. Interaction between the Gut Microbiota and Intestinal Motility. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Nov 15;2022:3240573. doi: 10.1155/2022/3240573.
  28. Singhvi A., Yadav D. Myths and realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):355–361. doi: 10.1097/MOG.0000000000000466.
  29. Watanabe T., Kudo M., Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017 Mar;10(2):283–298. doi: 10.1038/mi.2016.101.
  30. Xu F., Yang C., Tang M. et al. The Role of Gut Microbiota and Genetic Susceptibility in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gut Liver*. 2022 Sep 15;16(5):686–696. doi: 10.5009/gnl210362.
  31. Watanabe T., Kudo M., Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017 Mar;10(2):283–298. doi: 10.1038/mi.2016.101.
  32. Peng C., Li Z., Yu X. The Role of Pancreatic Infiltrating Innate Immune Cells in Acute Pancreatitis. *Int J Med Sci*. 2021 Jan 1;18(2):534–545. doi: 10.7150/ijms.51618.
  33. Barry R., Ruano-Gallego D., Radhakrishnan S.T. et al. Faecal neutrophil elastase-antiprotease balance reflects colitis severity. *Mucosal Immunol*. 2020 Mar;13(2):322–333. doi: 10.1038/s41385-019-0235-4.
  34. Wan J., Ren Y., Yang X., Li X., Xia L., Lu N. The Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in Acute Pancreatitis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 21;8:565758. doi: 10.3389/fcell.2020.565758.
  35. Hu J., Kang H., Chen H., Yao J., Yi X., Tang W., Wan M. Targeting neutrophil extracellular traps in severe acute pancreatitis treatment. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Nov 24;13:1756284820974913. doi: 10.1177/1756284820974913.
  36. Hu F., Lou N., Jiao J., Guo F., Xiang H., Shang D. Macrophages in pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110693. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110693.
  37. Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Chari S.T., Forsmark C.E., Frulloni L., Garg P., Hegyi P., Hirooka Y., Irisawa A., Ishikawa T., Isaji S., Lerch M.M., Levy P., Masamune A., Wilcox C.M., Windsor J., Yadav D., Sheel A., Neoptolemos J.P.; Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2018 Jul;18(5):516–527. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.008.
  38. Dumonceau J.M., Delhaye M., Tringali A. et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019 Feb;51(2):179–193. doi: 10.1055/a-0822-0832.
  39. Vege S.S. EUS, secretin endoscopic pancreatic function test, and minimal change chronic pancreatitis: Where are we now and where will we go? *Gastrointest Endosc*. 2021 Feb;93(2):454–456. doi: 10.1016/j.gie.2020.07.066.
  40. Koh C.J., Lakhtakia S., Kida M. et al. Defining the endoscopic ultrasound features of chronic pancreatitis in Asians: a multicenter validation study. *Endoscopy*. 2021 Jun;53(6):595–602. doi: 10.1055/a-1217-3112.
  41. Trikudanathan G., Vega-Peralta J., Malli A. et al. Diagnostic Performance of Endoscopic Ultrasound (EUS) for Non-Calcific Chronic Pancreatitis (NCCP) Based on Histopathology. *Am J Gastroenterol*. 2016 Apr;111(4):568–74. doi: 10.1038/ajg.2016.48.
  42. Yamashita Y., Tanioka K., Kawaji Y. et al. Endoscopic ultrasonography shear wave as a predictive factor of endocrine/exocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;36(2):391–396. doi: 10.1111/jgh.15137.
  43. Domínguez-Muñoz J.E., Lariño-Noia J., Alvarez-Castro A. et al. Endoscopic ultrasound-based multimodal evaluation of the pancreas in patients with suspected early chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2020 Aug;8(7):790–797. doi: 10.1177/2050640620936810.
  44. Marya N.B., Powers P.D., Chari S.T. et al. Utilisation of artificial intelligence for the development of an EUS-convolutional neural network model trained to enhance the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2021 Jul;70(7):1335–1344. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322821.
  45. Cruz-Monserrate Z., Gumpper K., Pita V., Hart P.A., Forsmark C., Whitcomb D.C., Yadav D., Waldron R.T., Pandol S., Steen H., Anani V., Kanwar N., Vege S.S., Appana S., Li L., Serrano J., Rinaudo J.A.S., Topazian M., Conwell D.L.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Biomarkers of Chronic Pancreatitis: A systematic literature review. *Pancreatology*. 2021 Mar;21(2):323–333. doi: 10.1016/j.pan.2021.01.006.
  46. Pandol S.J., Forsmark C.E.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer: achievements and future directions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021 Sep 1;37(5):486–490. doi: 10.1097/MOG.0000000000000765.
  47. Grinevich V.B., Sas E.I., Denisov N.L., Efimov O.I. [Chronic pancreatitis: microbe-intestinal tissue complex and systemic inflammatory response]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(7):13–7. Russian. PMID: 22363993.
- Гриневич В.Б., Сас Е.И., Денисов Н.Л., Ефимов О.И. Хронический панкреатит: микробно-тканевой комплекс кишечника и системная воспалительная реакция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;(7):13–7.
48. Adam M.G., Beyer G., Christiansen N. et al. Identification and validation of a multivariable prediction model based on blood plasma and serum metabolomics for the distinction of chronic pancreatitis subjects from non-pancreas disease control subjects. *Gut*. 2021 Nov;70(11):2150–2158. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320723.
  49. Ammer-Herrmenau C., Pfisterer N., Weingarten M.F., Neeße A. The microbiome in pancreatic diseases: Recent advances and future perspectives. *United European Gastroenterol J*. 2020 Oct;8(8):878–885. doi: 10.1177/2050640620944720.