



Обзор

# Ранняя диагностика хронического панкреатита

Хатьков И.Е.<sup>1,2</sup> • Тюляева Е.Ю.<sup>3</sup> • Лесько К.А.<sup>1</sup> • Дубцова Е.А.<sup>1</sup> • Бордин Д.С.<sup>1,2,4</sup> • Кирюкова М.А.<sup>1</sup> • Малых М.В.<sup>1</sup> • Винокурова Л.В.<sup>1</sup>

Хронический панкреатит – одно из наиболее сложных заболеваний с точки зрения проведения ранней диагностики и эффективного лечения. В течение последнего десятилетия диагноз «ранний хронический панкреатит» прочно входит в гастроэнтерологическую практику. Выделение данной формы как начальной стадии развития хронического панкреатита обусловлено необходимостью проведения раннего и эффективного лечения, что позволяет остановить прогрессирование заболевания и снизить вероятность его осложнений. Критерии диагностики хронического панкреатита подробно описаны в научной литературе, тем не менее особенности распознавания его ранней формы освещены скупо. Хронический панкреатит обычно диагностируют с помощью ряда методов визуализации (они могут обнаружить морфологические изменения

в поджелудочной железе), а также лабораторных тестов (определяют функциональную недостаточность органа). Однако для диагностики раннего хронического панкреатита использования исключительно морфологических и визуализационных методов недостаточно. Необходимым представляется новый интегральный подход к ранней диагностике, учитывающий не только морфологию, но также возможную этиологию, факторы риска развития заболевания и его осложнений у пациентов с подозрением на хронический панкреатит. В обзоре литературы дано определение раннего панкреатита, обсуждаются возможности методов визуализации, функциональных тестов в диагностике раннего хронического панкреатита. Формулируется адекватный подход к диагностике раннего хронического панкреатита, диагноз при котором опирается на комплекс

индивидуальных особенностей пациента с подозрением на ранний хронический панкреатит, а именно факторы риска, клинические проявления, результаты визуализации и серологические биомаркеры.

**Ключевые слова:** ранний панкреатит, классификация, диагностика, фиброз, лечение

**Для цитирования:** Хатьков ИЕ, Тюляева ЕЮ, Лесько КА, Дубцова ЕА, Бордин ДС, Кирюкова МА, Малых МВ, Винокурова ЛВ. Ранняя диагностика хронического панкреатита. Альманах клинической медицины. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-049.

Поступила 03.11.2022; доработана 13.12.2022; принята к публикации 18.12.2022; опубликована онлайн 27.12.2022

**Д**иагностика хронического панкреатита (ХП) на ранней стадии – одна из сложных задач современной гастроэнтерологии. Для ее решения международной группой экспертов в 2016 г. было разработано определение ХП, состоящее из двух частей, отражающих сущность и характер заболевания [1]. Согласно данному определению, ХП представляет собой патологический фибровоспалительный синдром поджелудочной железы (ПЖ) у людей с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска, у которых развиваются стойкие патологические реакции на повреждение паренхимы или стресс. Кроме того, общие признаки установленного и прогрессирующего ХП включают атрофию ПЖ, фиброз, болевой синдром, деформацию протоков и стриктуры, кальцификацию, экзокринную дисфункцию ПЖ, эндокринную дисфункцию ПЖ и дисплазию [1].

Это «механистическое» определение признает сложный характер ХП и подразумевает совместное рассмотрение факторов риска, маркеров активности и исхода заболевания, что позволяет рационально подходить к ранней диагностике, классификации, прогнозу и персонализированной терапии [2].

Заболеваемость ХП составляет 10 на 100 000 в год и значительно выше у мужчин, чем у женщин [3]. Основной морфологической характеристикой ХП считается фиброз [4]. В качестве начальной стадии развития ХП используется термин «ранний хронический панкреатит». Выделение данной формы обусловлено обратимостью течения и, следовательно, возможностью для лечения. В связи с этим важную роль приобретает своевременная диагностика раннего ХП, вопросам которой посвящен данный обзор литературы.



## Особенности классификации хронического панкреатита

Для постановки диагноза и выбора тактики лечения большое значение имеет классификация, учитывающая не только морфологические признаки ХП, использующие диагностическую визуализацию, но и понимание этиологии заболевания, наличие клинических проявлений, функциональных нарушений и осложнений. Это особенно важно при направлении пациентов на хирургическое лечение [5, 6].

За последние 40 лет предложено множество классификаций ХП. Гастроэнтерологи и терапевты для диагностики чаще пользуются критериями TIGAR-O [7] и системой классификации M-ANNHEIM [8]. Эти международные классификации учитывают этиологические факторы риска: потребление алкоголя и никотина, генетические мутации и полиморфизмы, метаболические расстройства, факторы, нарушающие проходимость протоков, иммунологические факторы. Среди них наиболее часто причиной ХП становится злоупотребление алкоголем, отмеченное у 42–77% пациентов [3]. Употребление этанола и никотина сопровождается окислительным стрессом, который активирует звездчатые клетки ПЖ. Они играют существенную роль в воспалительном ответе и прогрессировании ХП [9, 10], что в конечном итоге приводит к необратимому повреждению паренхимы ПЖ и фиброзу [3]. Пересмотренные в 2019 г. критерии TIGAR-O дают возможность применить систему оценки потребления алкоголя и никотина [11]. Кроме того, с развитием ХП обычно связаны генетические мутации, фенотипическая и клиническая реализация которых может быть разнообразна. Крупное когортное исследование, посвященное четырем мутациям, связанным с ХП (SPINK1, PRSS1, CTRC и CFTR), показало, что у пациентов с генными мутациями отмечалось более раннее начало заболевания по сравнению с больными, не имеющими мутаций. Установлено также, что генетические мутации чаще встречаются у пациентов с идиопатическим ХП [3].

Трудности в ранней диагностике ХП связаны прежде всего с неспецифическими клиническими проявлениями. Острый панкреатит, особенно рецидивирующий, признан значительным фактором риска раннего ХП [12]. Ранняя диагностика при соответствующем лечении может предотвратить развитие осложнений [13]. У некоторых больных ХП на ранней стадии протекает бессимптомно, а стеаторея и сахарный диабет могут быть первыми клиническими проявлениями этого заболевания без болевого синдрома [14]. На поздних стадиях

**Хатьков Игорь Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>. E-mail: [i.hatkov@mknc.ru](mailto:i.hatkov@mknc.ru)

**Тюляева Елена Юрьевна** – врач-гастроэнтеролог<sup>3</sup> ✉ 140055, Московская область, г. Котельники, ул. Сосновая, 5, Российская Федерация. Тел.: +7 (963) 699 43 37. E-mail: [elena\\_tyulyaeva16@mail.ru](mailto:elena_tyulyaeva16@mail.ru)

**Лесько Константин Александрович** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог рентгеновского отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9814-0172>. E-mail: [k.lesko@mknc.ru](mailto:k.lesko@mknc.ru)

**Дубцова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-7505>. E-mail: [e.dubtsova@mknc.ru](mailto:e.dubtsova@mknc.ru)

**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта<sup>1</sup>; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней<sup>1</sup> и гастроэнтерологии<sup>2</sup>; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета последипломного образования<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. E-mail: [dbordin@mail.ru](mailto:dbordin@mail.ru)

ХП потребность в медицинской помощи возникает чаще в связи с развитием осложнений. Если на ранней стадии ХП не диагностируется, риск прогрессирования до стадии функциональной недостаточности более высокий, как и вероятность развития нарушений минеральной плотности костной ткани и рака поджелудочной железы [15, 16].

## Понятие раннего хронического панкреатита

В 2009 г. было предложено выделять ранний ХП при формулировке диагноза, чтобы улучшить качество раннего лечения ХП и предотвратить развитие его осложнений [17]. В 2019 г. Международным консенсусом приняты положения, согласно которым ранний панкреатит отнесен к начальной стадии хронического воспалительного процесса в ПЖ [12]. Таким образом, была выделена стадия заболевания с потенциально обратимыми морфологическими и функциональными изменениями ПЖ, которую чрезвычайно сложно диагностировать [18].

Поставить диагноз «ранний или предполагаемый ХП» можно при наличии не менее трех следующих признаков: увеличение концентрации ферментов ПЖ в крови и моче; повторяющиеся боли в верхней части живота; непрерывное чрезмерное употребление алкоголя (> 80 г алкоголя в день); семейный анамнез наследственного ХП или известные спорадические мутации высокого риска; нарушение экзокринной функции ПЖ [3].

В отличие от поздней или конечной стадии ХП, когда с помощью методов визуализации могут быть обнаружены характерные морфологические изменения, такие как фиброз, расширение и деформация протоков, кальцинаты или атрофия, а с помощью функциональных тестов выявляются нарушения функции ПЖ, на ранней стадии заболевания клиническая картина неспецифична, морфологические изменения не выражены, что затрудняет диагностику. Именно поэтому для выявления признаков ХП на ранней стадии важно проанализировать информацию о персональных этиологических факторах и факторах риска, клинических симптомах, особенностях применяемых методов визуализации и тестов, характеризующих функции ПЖ [3].

## Фиброз как морфологическая основа развития хронического панкреатита

К ключевым морфологическим признакам ХП относится фиброз ПЖ, представляющий собой прогрессирующее накопление внеклеточных матричных протеинов в интерстициальном пространстве ткани ПЖ. Данный процесс нарушает функции



органа, ухудшает регенерацию и предрасполагает к развитию рака. При ХП фиброз ухудшает секрецию и проходимость протоков, способствуя появлению хронической боли [2]. Как правило, фиброз при ХП – это исход некроза клеток ПЖ, возникающий при дисбалансе между синтезом и деградацией белкового межклеточного матрикса. К развитию фиброза непосредственно приводит активация панкреатических матрикс-продуцирующих звездчатых клеток (ПЗК) [19, 20]. В ходе закономерной патофизиологической реакции на повреждающий агент запускается процесс активации ПЗК в рамках этапа репарации. ПЗК в результате активации становятся миофибробластоподобными клетками и приобретают способность к продукции гладкомышечного актина- $\alpha$ , ламинина, фибронектина, а также коллагенов I и III типов – веществ, минимально представленных в нормальной строении ПЖ [4, 21].

В настоящее время ведется поиск лекарственных средств, влияющих на формирование фиброза. Было показано, что интерлейкин 10 (IL-10), противовоспалительный цитокин, подавляет формирование фиброза легких *in vivo*, что дает многообещающие результаты [22]. Совсем недавно было обнаружено, что экспрессия компонентов пути IL-36R в культуре тканей ПЖ может иметь значение в развитии фиброза ПЖ. Опубликованные работы позволяют вывести возможную модель, в которой IL-36 опосредует активацию молекул воспалительного процесса и фиброза посредством механизма, который зависит от активности митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) и транскрипционного фактора (NF- $\kappa$ B). Авторы воздерживаются от формулирования терапевтических концепций, однако высказано предположение о потенциальной эффективности ингибирования IL-36 в рамках антифибротической терапии [23].

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и магнитно-резонансная томография (МРТ) не могут определить минимальные изменения в паренхиме ПЖ, характерные для раннего ХП. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУЗИ) имеет более высокую чувствительность по сравнению с другими методами, а также четко определенные критерии для стратификации степени тяжести заболевания по структурным изменениям, обызвествлениям и фиброзу [19].

**Кирюкова Мария Анатольевна** – мл. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-3826>. E-mail: [m.kirukova@mknc.ru](mailto:m.kirukova@mknc.ru)

**Малых Марина Васильевна** – мл. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2480-5191>. E-mail: [m.malykh@mknc.ru](mailto:m.malykh@mknc.ru)

**Винокурова Людмила Васильевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>. E-mail: [l.vinokurova@mknc.ru](mailto:l.vinokurova@mknc.ru)

Морфологический метод признан основным для выявления фиброза ПЖ. В этой связи неинвазивное распознавание фиброза ПЖ с использованием лабораторной и лучевой диагностики имеет важное значение в диагностике ХП. Активно изучаются возможности оценки микроциркуляторного русла и измерения плотности тканей, в первую очередь – анализ по данным КТ с внутривенным болюсным контрастированием с пофазной денситометрией, как это описано в работе R.J. Torphy и соавт. [21]. В настоящее время высокоспецифичные биомаркеры фиброза ПЖ отсутствуют, однако изучается диагностическая ценность определения уровня матриксных металлопротеиназ плазмы крови. А. Venkateshwari и соавт. обнаружили, что значимое повышение данного уровня приводило к активации ПЗК и избыточному разрушению коллагена IV типа [24].

## Методы диагностики раннего хронического панкреатита

УЗИ и КТ рекомендованы в качестве неинвазивных методов визуализации первой линии для оценки состояния ПЖ у пациентов с подозрением на ХП. Объединенным Европейским гастроэнтерологическим обществом предложены следующие критерии диагностики раннего ХП: деформированный проток ПЖ > 3 мм; гиперэхогенная стенка протока ПЖ и ее неравномерность. Важное значение для диагностики ХП имеют также размер, форма железы и ее подвижность при УЗИ. КТ признана наиболее эффективным методом первичной диагностики ХП, при использовании которого помимо формы железы можно изучить состояние протоков. Чувствительность КТ для распознавания ХП составляет 75% (95% доверительный интервал (ДИ) 66–83), специфичность – 91% (95% ДИ 81–96). КТ обладает широкими возможностями для диагностики новообразований ПЖ и заболеваний других органов брюшной полости, а также может использоваться для наблюдения за развитием ХП и его осложнений [25, 26]. Следует отметить ограниченную ценность КТ для выявления раннего ХП, поскольку паренхиматозные и протоковые изменения в такой ситуации незначительны. При ХП и раке ПЖ фиброзная ткань активно замещает интактную паренхиму, что обуславливает развитие осложнений ХП [27].

<sup>1</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86–6, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

<sup>3</sup> АО «Группа компаний "МЕДСИ"»; 140055, Московская область, г. Котельники, ул. Сосновая, 5, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Российская Федерация

Некоторые возможности предоставляют МРТ и магнитно-резонансная (МР) холангиопанкреатография (МРХПГ), особенно у пациентов без специфических изменений, выявленных на КТ, поскольку указанные методики превосходят КТ для обнаружения раннего ХП. Начальная дилатация главного панкреатического протока, стриктуры и патологические боковые ответвления протока, которые служат типичными ранними признаками ХП, точнее визуализируются на МРТ. Кроме того, для количественной оценки тяжести фиброза и экзокринной дисфункции ПЖ применяются новые методы МРТ, такие как диффузионно-взвешенная визуализация (англ. diffusion-weighted imaging, DWI), МР-эластография и T1-картирование паренхимы ПЖ. Ретроспективный анализ, проведенный T. Tirkes и соавт., дает основания полагать, что T1-взвешенная последовательность при МРТ имеет высокую чувствительность (77%,  $p < 0,0001$ ) и специфичность (83%,  $p < 0,0001$ ) для выявления изменений паренхимы ПЖ, связанных с экзокринной дисфункцией, и может быть полезна для ее оценки при раннем ХП. Другое исследование этого же авторского коллектива показало, что многопараметрическое картирование МРТ (комбинация T1, T2 и карты по измеряемому коэффициенту диффузии) повысило диагностическую эффективность распознавания раннего ХП по сравнению с МРХПГ (чувствительность 91,54%; специфичность 85,81%;  $p < 0,001$ ). При высокой вероятности наличия ХП, но нормальной МР- и МРХПГ-картине, эффективны секретин-стимулированная МРХПГ и МРТ [28].

ЭУЗИ превосходит КТ и МРТ по эффективности выявления раннего ХП. Именно поэтому, когда КТ и МРТ не выявляют изменений у пациентов с подозрением на ХП, следует выполнить ЭУЗИ. Большинство диагностических критериев ЭУЗИ основаны на системе классификации Rosemont, опубликованной в 2009 г., где определены критерии для обнаружения незначительных изменений в структуре паренхимы и протоков ПЖ [19]. В исследовании J.E. Dominguez-Munoz и соавт. показано, что ЭУЗИ может сыграть фундаментальную роль в диагностике раннего ХП, особенно при применении эластографии [16].

По данным общенационального эпидемиологического исследования раннего ХП в Японии, процитированным в обзоре M. Jauaja и соавт., его предполагаемая распространенность и заболеваемость составили 4,2/100 000 и 1/100 000 соответственно. На основании полученных клинико-эпидемиологических признаков у 151 пациента клинические профили больных раннего

ХП и ХП различались, например, отмечено более низкое соотношение мужчин и женщин (1,32 против 5,8), более частая неуточненная этиология ХП, чем алкогольная, и более высокий возраст начала ( $55,4 \pm 15,3$  против  $52,4 \pm 15,3$ ) соответственно. Анализ подгрупп показал, что пациенты с ранним ХП и предшествующими эпизодами острого панкреатита имели схожую с ХП клиническую картину [13].

Сообщается о значительных различиях между интактной ПЖ и ранним панкреатитом по результатам МРТ с применением секретина (s-MRI). G. Trikudanathan и соавт. описывают сильную положительную корреляционную зависимость между результатами МРТ и МРХПГ с введением секретина и патоморфологической картиной при некальцифицирующем ХП [29].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) при ХП характеризуется недостаточной секрецией пищеварительных ферментов и бикарбонатов ПЖ. В большинстве случаев ХП она возникает в результате потери нормальной паренхимы ПЖ, обструкции ее протоковой системы [30, 31]. Проявления ЭНПЖ включают стеаторею, дефицит микроэлементов и витаминов, боли в животе, метеоризм, что в итоге может привести к уменьшению массы тела и значительному снижению качества жизни [32, 33]. При раннем ХП неожиданная потеря массы тела может быть связана с экзокринной недостаточностью ПЖ [2, 34–36]. При ЭНПЖ легкой степени происходит снижение секреции одного или нескольких ферментов на фоне нормальной концентрации бикарбоната в соке двенадцатиперстной кишки и нормальной экскреции жира с калом. Умеренная ЭНПЖ наблюдается при сниженном выбросе ферментов и уменьшении концентрации бикарбоната, но при нормальной экскреции жира с калом. При ЭНПЖ тяжелой степени определяют снижение выработки ферментов и концентрации бикарбоната на фоне стеатореи [25, 26]. Несмотря на то что стеаторея может быть первым проявлением ХП, такое состояние нельзя относить к раннему ХП. Тем не менее для диагностики ХП необходима оценка экзокринной функции ПЖ, особенно у пациентов с неспецифическими и необидительными морфологическими или визуальными признаками заболевания. Золотым стандартом диагностики стеатореи считается 72-часовое исследование фекального жира. Исследование заключается в том, что пациенты в течение 5 дней употребляют пищу, содержащую определенное количество жира, с дальнейшим сбором каловых масс в течение последующих трех дней. В норме на 100 г



употребляемого жира в день поглощается около 93% [37]. Этот тест практически невыполним в рутинных клинических условиях, учитывая, что он в значительной степени зависит от точного количества употребляемого жира и сбора кала в течение трех дней. При интерпретации результатов данного теста следует учитывать, что он позволяет диагностировать только мальабсорбцию жира, а не ранний ХП.

Наиболее доступным в настоящее время тестом следует признать измерение уровня эластазы в образцах стула [38]. Исследование проводится на одном твердом или полутвердом образце кала [39, 40]. Тест фактически измеряет химотрипсиноподобные эластазы (CELA) 3А и 3В. Уровни других панкреатических ферментов (например, химотрипсина) также могут быть измерены в стуле, но они не столь стабильны в период пассажа по кишечнику и гораздо менее точны. Отметим недостаточную диагностическую ценность данного метода при раннем ХП: он обладает высокой чувствительностью и специфичностью лишь при тяжелой степени экзокринной недостаточности, что нехарактерно для раннего панкреатита.

Для оценки экзокринной функции ПЖ разработаны дыхательные тесты с использованием субстратов, меченных  $^{13}\text{C}$  [26, 41]. Из них наиболее многообещающим видится тест с использованием  $^{13}\text{C}$ -меченных липидов. Они принимаются перорально вместе с пробной порцией пищи, должны быть переварены до моноглицеридов и свободных жирных кислот липазой ПЖ и абсорбироваться. Печеночный метаболизм абсорбированных липидов приводит к выработке  $^{13}\text{CO}_2$ , который транспортируется в легкие и выдыхается. Таким образом, соотношение выдыхаемого воздуха  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  с течением времени отражает расщепление жиров липазой ПЖ как стадию, ограничивающую скорость всасывания липидов. Доступные субстраты включают 1,3-дистеарил-2- $^{13}\text{C}$ -октаноат, называемый  $^{13}\text{C}$ -смешанным триглицеридом, который имеет преимущества по сравнению с другими липидными маркерами и наиболее часто используется. Другими потенциальными липидными маркерами являются жиры, помеченные холеином и холестерил- $^{13}\text{C}$ -октаноатом. Сообщается, что чувствительность и специфичность некоторых модификаций тестов превышают 90%. Более того, было показано, что модифицированная версия дыхательного теста с  $^{13}\text{C}$ -триглицеридами выявляет ЭНПЖ от легкой до умеренной. Помимо диагностики ЭНПЖ,  $^{13}\text{C}$ -дыхательные тесты также могут использоваться для мониторинга эффекта

заместительной ферментной терапии. Данная методика может выявлять более ранние нарушения экзокринной функции ПЖ, чем другие, однако в России в настоящее время этот метод недоступен [26, 42].

Сахарный диабет, возникающий на фоне заболеваний ПЖ, классифицируется как панкреатогенный сахарный диабет или сахарный диабет типа 3С (СД3с), согласно текущей классификации заболевания [22]. Панкреатогенный диабет – достаточно распространенное осложнение ХП. Его частота варьирует от 5 до более 80%, что зависит от этиологии и длительности заболевания. Риск развития диабета увеличивается после хирургического вмешательства. В исследовании, проведенном в пяти странах, установлено, что курение при алкогольном ХП увеличивает риск развития сахарного диабета. Все пациенты с длительным течением ХП должны регулярно сдавать анализы на глюкозу в плазме крови натощак и гликированный гемоглобин (HbA1c). Критериями для установления диагноза СД3с служат глюкоза плазмы крови натощак  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л) или HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 ммоль/моль). При СД3с очень важно его дифференцировать с другими типами диабета, поскольку разные типы могут предшествовать друг другу или накладываться друг на друга. Сахарный диабет может формироваться при ХП и служить первым его проявлением, но это совсем не относится к раннему панкреатиту, так как частота развития сахарного диабета при ХП приобретает линейную зависимость от времени [12, 23].

## Заключение

В настоящее время нет универсального метода диагностики раннего ХП вследствие неспецифической клинической картины и незначительных морфологических изменений, а также отсутствия общепринятых стандартов. Важно учитывать возможную этиологию, факторы риска и осложнения заболевания у пациентов с подозрением на ХП.

ХП обычно диагностируется с использованием ряда методов визуализации, которые могут обнаружить морфологические изменения в ПЖ, а также лабораторных тестов, определяющих функциональную недостаточность органа [3]. Для диагностики раннего хронического панкреатита нужен новый подход, основанный не только на морфологии. Он должен учитывать все индивидуальные особенности: факторы риска, клинические проявления, результаты визуализации и серологические биомаркеры. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Статья подготовлена в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Оценка степени фиброза поджелудочной железы как фактора прогноза течения ее патологии» (соглашение № 2412-21/22 от 21.03.2022).

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

И.Е. Хатьков – концепция статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.Ю. Тюляева – поиск и анализ литературы, написание

текста; К.А. Лесько – концепция статьи, поиск и анализ литературы, написание текста; Е.А. Дубцова – концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.С. Бордин – концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.А. Кирюкова – поиск и анализ литературы, написание текста; М.В. Малых – поиск и анализ литературы, написание текста; Л.В. Винокурова – концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, Shimosegawa T. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218–224. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
- Uc A, Andersen DK, Bellin MD, Bruce JL, Drewes AM, Engelhardt JF, Forsmark CE, Lerch MM, Lowe ME, Neuschwander-Tetri BA, O'Keefe SJ, Palermo TM, Pasricha P, Saluja AK, Singh VK, Szigethy EM, Whitcomb DC, Yadav D, Conwell DL. Chronic Pancreatitis in the 21<sup>st</sup> Century – Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016;45(10):1365–1375. doi: 10.1097/MPA.0000000000000713.
- Ge QC, Dietrich CF, Bhutani MS, Zhang BZ, Zhang Y, Wang YD, Zhang JJ, Wu YF, Sun SY, Guo JT. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4342–4357. doi: 10.3748/wjg.v27.i27.4342.
- Гальперин ЭИ, Семененко ИА. Фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;(12):96–102. [Gal'perin ÉI, Semenenko IA. [Fibrosis of pancreas in chronic pancreatitis]. *Pirogov Russian Journal of Surgery=Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015;(12):96–102. Russian. doi: doi.org/10.17116/hirurgia20151296-102.
- Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:93. doi: 10.1186/1471-230X-9-93.
- Rahman A, O'Connor DB, Gather F, Kosci S, Gilgan J, Mockler D, Bashir Y, Momba R, Duggan SN, Conlon KC. Clinical Classification and Severity Scoring Systems in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Surg*. 2020;37(3):181–191. doi: 10.1159/000501429.
- Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6):e00027. doi: 10.14309/ctg.000000000000027.
- Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANN-HEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2):101–119. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
- Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Kanno A, Sato A, Tachibana Y, Inatomi O, Yamamoto S, Ikeura T, Futagami S, Taguchi M, Hanada K, Shimizu K, Kageoka M, Saito T, Eguchi T, Kubota K, Takenaka M, Mima A, Irisawa A, Ito T, Andoh A, Inui K, Takeyama Y, Yamaue H, Okazaki K, Shimosegawa T. Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria. *J Gastroenterol*. 2019;54(10):928–935. doi: 10.1007/s00535-019-01602-9.
- Muniraj T, Yadav D, Abberbock JN, Alkaade S, Amann ST, Anderson MA, Banks PA, Brand RE, Conwell D, Cote GA, Forsmark CE, Gardner TB, Gelrud A, Guda N, Lewis MD, Romagnuolo J, Sandhu BS, Sherman S, Singh VK, Slivka A, Tang G, Whitcomb DC, Wilcox CM. Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2019;19(4):500–506. doi: 10.1016/j.pan.2019.02.009.
- Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Кирюкова МА. Обновленная этиологическая классификация панкреатитов TIGAR-O (версия 2): адаптация для российской клинической практики. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(6):349–363. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-062. [Bordin DS, Kucheryavyy YA, Kiryukova MA. [The revised pancreatitis etiology-based classification system TIGAR-O, version 2: adaptation for the Russian clinical practice]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):349–363. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-062.]
- Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, Forsmark CE, Frulloni L, Garg P, Hegyi P, Hirooka Y, Irisawa A, Ishikawa T, Isaji S, Lerch MM, Levy P, Masamune A, Wilcox CM, Windsor J, Yadav D, Sheel A, Neoptolemos JP; 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, Pancreas-Fest Working Group and European Pancreatic Club*. *Pancreatology*. 2018;18(5):516–527. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.008.
- Jayaraj M, Makar R, Ohning G. Evaluation and Management of Suspected Early Chronic Pancreatitis (ECP). *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(8):40. doi: 10.1007/s11894-020-00778-y.
- Giger U, Stanga Z, DeLegge MH. Management of chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2004;19(1):37–49. doi: 10.1177/011542650401900137.
- Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1745–1750. doi: 10.1007/s10620-017-4518-x.
- Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J, Löhr JM; HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(8):847–854. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.016.
- Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Ikeda G, Noda H, Kirita K, Higuchi K, Gudis K, Murakami M, Kodaka Y, Ueki N, Iwakiri K. Comparison of Functional Dyspepsia and Early Chronic Pancreatitis. *J Nippon Med Sch*. 2020;87(1):2–6. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2020\_87-101.
- Arcidiacono PG, Tacelli M, Löhr M. Early chronic pancreatitis: a challenge not so far to be met. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(8):849–850. doi: 10.1177/2050640620950875.
- Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersma M, Brugge W, Freeman M, Yamao K, Canto M, Hernandez LV. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1251–1261. doi: 10.1016/j.gie.2008.07.043.



20. Phoebe P. Pancreatic stellate cells and fibrosis. In: Grippo PJ, Munshi HG, editors. *Pancreatic Cancer and Tumor Microenvironment*. Trivandrum, India: Transworld Research Network; 2012. p. 29–53.
21. Torphy RJ, Wang Z, True-Yasaki A, Volmar KE, Rashid N, Yeh B, Anderson JM, Johansen JS, Hollingsworth MA, Yeh JJ, Collisson EA. Stromal Content Is Correlated With Tissue Site, Contrast Retention, and Survival in Pancreatic Adenocarcinoma. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.17.00121. doi: 10.1200/PO.17.00121.
22. Shamskhou EA, Kratochvil MJ, Orcholski ME, Nagy N, Kaber G, Steen E, Balaji S, Yuan K, Keswani S, Danielson B, Gao M, Medina C, Nathan A, Chakraborty A, Bollyky PL, De Jesus Perez VA. Hydrogel-based delivery of IL-10 improves treatment of bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Biomaterials*. 2019;203:52–62. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.017.
23. Melton E, Qiu H. Interleukin-36 Cytokine/Receptor Signaling: A New Target for Tissue Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6458. doi: 10.3390/ijms21186458.
24. Venkateshwari A, Sri Manjari K, Krishnaveni D, Nallari P, Vidyasagar A, Jyothy A. Role of Plasma MMP 9 levels in the Pathogenesis of Chronic Pancreatitis. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(2):136–139. doi: 10.1007/s12291-010-0103-1.
25. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
26. Ивашкин ВТ, Кригер АГ, Охлобыстин АВ, Анищенко МА, Кардашева СС, Алексеенко СА, Багненко СФ, Быков МИ, Будзинский СА, Буриев ИМ, Вишнеvский ВА, Гальперин ЭИ, Глабай ВП, Гольцов ВР, Дюжева ТГ, Кармазановский ГГ, Королев МП, Красильников ДМ, Кучерявый ЮА, Маев ИВ, Майстренко НА, Осипенко МФ, Прудков МИ, Симаненков ВИ, Солоницин ЕГ, Федоров АВ, Федоров ЕД, Хлынов ИБ, Чикунова МВ, Шабунин АВ, Шаповальянц СГ, Шептулин АА, Шифрин ОС. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):99–156. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156. [Ivashkin VT, Kriger AG, Okhlobystin AV, Anischenko MA, Kardasheva SS, Alekseenko SA, Bagnenko SF, Bykov MI, Budzinskiy SA, Buriev IM, Vishnevskiy VA, Galperin EI, Glabay VP, Goltsov VR, Dyuzheva TG, Karmanovskiy GG, Korolev MP, Krasilnikov DM, Kucheryavy YuA, Maev IV, Maystrenko NA, Osipenko MF, Prudkov MI, Simanenkov VI, Solonitsin EG, Fedorov AV, Fedorov ED, Khlynov IB, Chikunova MV, Shabunin AV, Shapovalyants SG, Sheptulin AA, Shifrin OS. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndO" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):99–156. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156.]
27. Thomas D, Radhakrishnan P. Tumor-stromal crosstalk in pancreatic cancer and tissue fibrosis. *Mol Cancer*. 2019;18(1):14. doi: 10.1186/s12943-018-0927-5.
28. Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, Grajo JR, Chang ST, Venkatesh SK, Conwell DL, Fogel EL, Park W, Topazian M, Yadav D, Dasyam AK; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology*. 2019;290(1):207–215. doi: 10.1148/radiol.2018181353.
29. Trikudanathan G, Walker SP, Munigala S, Spilseth B, Malli A, Han Y, Bellin M, Chinnakotla S, Dunn T, Pruett TL, Beilman GJ, Vega Peralta J, Arain MA, Amateau SK, Schwarzenberg SJ, Mallery S, Attam R, Freeman ML. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced MRI With Secretin-Stimulated MRCP for Non-Calific Chronic Pancreatitis: A Comparison With Histopathology. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1598–1606. doi: 10.1038/ajg.2015.297.
30. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54 Suppl 6(Suppl 6):vi1–28. doi: 10.1136/gut.2005.065946.
31. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*. 1973;288(16):813–815. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.
32. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malacka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2276–2286. doi: 10.1038/ajg.2010.201.
33. Pezzilli R, Morselli Labate AM, Ceciliato R, Frulloni L, Cavestro GM, Comparato G, Ferri B, Corinaldesi R, Gullo L. Quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2005;37(3):181–189. doi: 10.1016/j.dld.2004.10.007.
34. Винокурова ЛВ, Лесько КА, Бордин ДС, Дубцова ЕА, Тюляева ЕЮ, Варванина ГГ. Роль ретинол-связывающего белка в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(24):20–26. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-20-26. [Vinokurova LV, Lesko KA, Bordin DS, Dubtsova YeA, Tyulyaeva YeYu, Varvanina GG. [Role of retinol binding protein in patients with pancreatic diseases]. *Effektivnaya Farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]*. 2020;16(24):20–26. Russian. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-20-26.]
35. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Алиханов РБ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Восканян СЭ, Винокурова ЛВ, Гринеvич ВБ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Израилов РЕ, Коробка ВЛ, Котив БН, Коханенко НЮ, Кучерявый ЮА, Ливзан МА, Лядов ВК, Никольская КА, Осипенко МФ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ, Бордин ДС. Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):13–26. doi: 10.26442/terarkh201890813-26. [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alikhanov RB, Bakulin IG, Bakulina NV, Baranovskiy AY, Beloborodova EV, Belousova EA, Voskanyan SE, Vinokurova LV, Grinevich VB, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Izrailov RE, Korobka VL, Kotiv BN, Kokhanenko NY, Kucheryavyu YA, Livzan MA, Lyadov VK, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Pasechnikov VD, Plotnikova EY, Sablin OA, Simanenkov VI, Tsvirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV, Bordin DS. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Therapeutic Archive = Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):13–26. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890813-26.]
36. Erchinger F, Engjom T, Dimcevski G, Drewes AM, Olesen SS, Vujasinovic M, Löhr JM, Nøjgaard C, Novovic S, Laukkanen J, Parhiala M, Björn L, Waage A, Hauge T, Pukitis A, Ozola-Zalite I, Kalaitzakis E, Okhlobystin A, Barauskas G, Eva Efsen D, Tjora E; Scandinavian Baltic Pancreatic Club. Exocrine pancreas insufficiency in chronic pancreatitis – Risk factors and associations with complications. A multicentre study of 1869 patients. *Pancreatology*. 2022;22(3):374–380. doi: 10.1016/j.pan.2022.02.003.
37. Borowitz D, Konstan MW, O'Rourke A, Cohen M, Hendeles L, Murray FT. Coefficients of



fat and nitrogen absorption in healthy subjects and individuals with cystic fibrosis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007;12(1):47–52. doi: 10.5863/1551-6776-12.1.47.

38. Rose SD, MacDonald RJ. Evolutionary silencing of the human elastase I gene (ELA1). *Hum Mol Genet.* 1997;6(6):897–903. doi: 10.1093/hmg/6.6.897.

39. Weiss FU, Budde C, Lerch MM. Specificity of a Polyclonal Fecal Elastase ELISA for CELA3. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159363. doi: 10.1371/journal.pone.0159363.

40. DiMaggio MJ. Pancreatic Function Tests. In: Johnson LR, Alpers D, Barrett K, Carethers JM, Feldman M, Gores GJ, Grand RJ, Kagnoff MF,

Liddle RA, Lu S, Madara JL, Mansbach II CM, Margulis AR, Williams JA, Wilmore DW, Wood JD, editors. *Encyclopedia of Gastroenterology.* 1<sup>st</sup> ed. Elsevier Science; 2004. p. 76–77.

41. Малых МВ, Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, Кирюкова МА, Бордин ДС. Диагностика функциональной недостаточности поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(4):52–61. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-52-61. [Malykh MV, Dubtsova EA, Vinokurova LV, Kiryukova MA, Bordin DS. [Diagnosis of the Pancreatic Functional Insufficiency]. *Effektivnaya Farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2021;17(4):52–61.

Russian. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-52-61.]

42. Дроздов ВН, Винокурова ЛВ, Невмержитский ВИ, Чернышова ИВ, Березина ОИ. Современные методы исследования и медикаментозная коррекция нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Лечащий врач.* 2009;(7):10–13. [Drozdov VN, Vinokurova LV, Nevmerzhitky VI, Chernyshova IV, Berezina OI. [Modern diagnostics and medical treatment of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis]. *Lechaschi Vrach* [Consulting Physician]. 2009;(7):10–13. Russian.]

## Early diagnosis of chronic pancreatitis

I.E. Khatkov<sup>1,2</sup> • E.Yu. Tyulyaeva<sup>3</sup> • K.A. Lesko<sup>1</sup> • E.A. Dubtsova<sup>1</sup> • D.S. Bordin<sup>1,2,4</sup> • M.A. Kiriukova<sup>1</sup> • M.V. Malykh<sup>1</sup> • L.V. Vinokurova<sup>1</sup>

Chronic pancreatitis is one of the most challenging disorders from the perspective of its early diagnosis and effective treatment. Within the last decade, the diagnosis of “early chronic pancreatitis” has been firmly introduced into the practice of gastroenterology. The delineation of this form as an initial stage of chronic pancreatitis is based on the need in early and effective treatment that could cease the progression of the disease and reduce the possibility of its complications. The diagnostic criteria of chronic pancreatitis have been described in details in the literature; however, specifics of the diagnosis in its early stage have been scarcely highlighted. Chronic pancreatitis is commonly diagnosed with a number of imaging techniques (they can show abnormalities in morphology of the pancreas), as well as laboratory tests (showing functional organ deficit). However, morphological and imaging techniques are insufficient for the diagnosis of the early chronic pancreatitis. A new integral strategy towards early diagnosis seems necessary, that would consider not only the morphology, but also potential etiology,

risk factors of the disease and its complications in patients with suspected chronic pancreatitis. The review of the literature presents the definition of the early pancreatitis and discusses the potential of imaging techniques and functional tests in its diagnosis. An adequate strategy for the diagnosis of the early pancreatitis is formulated, based on an individual patient characteristic with suspected early chronic pancreatitis, namely, risk factors, clinical manifestations, imaging results and serological biomarkers.

**Key words:** early pancreatitis, classification, diagnostics, fibrosis, treatment

**For citation:** Khatkov IE, Tyulyaeva EYu, Lesko KA, Dubtsova EA, Bordin DS, Kiriukova MA, Malykh MV, Vinokurova LV. Early diagnosis of chronic pancreatitis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-049.

Received 3 November 2022; revised 13 December 2022; accepted 18 December 2022; published online 27 December 2022

### Funding

The paper has been written within the healthcare research project “Assessment of pancreatic fibrosis as a prognostic factor for the disease course” (Agreement # 2412-21/22 from 21.03.2022).

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

I.E. Khatkov, the paper concept, approval of the final version of the manuscript; E.Yu. Tyulyaeva, the literature search and analysis, text writing; K.A. Lesko, the paper concept, literature search and analysis, text writing; E.A. Dubtsova, the paper concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; D.S. Bordin, the paper concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.A. Kiriukova, literature search and analysis, text writing; M.V. Malykh, literature search and analysis, text writing; L.V. Vinokurova, the paper concept, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Igor E. Khatkov** – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director<sup>1</sup>; Head of Chair of Faculty Surgery No. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>. E-mail: [i.hatkov@mknc.ru](mailto:i.hatkov@mknc.ru)

**Elena Yu. Tyulyaeva** – Gastroenterologist<sup>1</sup>  
✉ Ul. Sosnovaya 5, Kotelniki, Moscow Region, 140055, Russian Federation. Tel.: +7 (963) 699 43 37. E-mail: [elena\\_tyulyaeva16@mail.ru](mailto:elena_tyulyaeva16@mail.ru)

**Konstantin A. Lesko** – MD, PhD, Radiologist, Roentgenology Unit, Department of Radiological Methods of Diagnostics and Treatment<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9814-0172>. E-mail: [k.lesko@mknc.ru](mailto:k.lesko@mknc.ru)

**Elena A. Dubtsova** – MD, PhD, Head of Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-7505>. E-mail: [e.dubtsova@mknc.ru](mailto:e.dubtsova@mknc.ru)

**Dmitry S. Bordin** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract<sup>1</sup>; Professor, Chair of Internal Diseases and Gastroenterology<sup>2</sup>; Professor, Chair of General Practice and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. E-mail: [dbordin@mail.ru](mailto:dbordin@mail.ru)

**Mariia A. Kiriukova** – Junior Research Fellow, Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-3826>. E-mail: [m.kirukova@mknc.ru](mailto:m.kirukova@mknc.ru)

**Marina V. Malykh** – Junior Research Fellow, Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2480-5191>. E-mail: [m.malykh@mknc.ru](mailto:m.malykh@mknc.ru)

**Ludmila V. Vinokurova** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>. E-mail: [l.vinokurova@mknc.ru](mailto:l.vinokurova@mknc.ru)

<sup>1</sup>The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; shosse Entuziastov 86–6, Moscow, 111123, Russian Federation

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ul. Delegatskaya 20–1, Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>3</sup>MEDSI; ul. Sosnovaya 5, Kotelniki, Moscow Region, 140055, Russian Federation

<sup>4</sup>Tver State Medical University; ul. Sovetskaya 4, Tver, 170100, Russian Federation