

# Хронический панкреатит — дебют или фактор риска рака поджелудочной железы?

К.м.н. К.А. Краснов<sup>1,2</sup>, профессор В.В. Анищенко<sup>3,4</sup>, к.м.н. С.В. Пугачев<sup>1</sup>,  
к.м.н. А.О. Краснов<sup>1</sup>, к.м.н. Н.В. Краснова<sup>1,2</sup>, д.м.н. Е.Ю. Плотникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ ККБСМП, Кемерово

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

<sup>4</sup>АО Медицинский центр «АВИЦЕННА», Новосибирск

## РЕЗЮМЕ

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой фиброзно-воспалительное заболевание экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ) с различной этиологией и широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного течения до изнурительных хронических болей, экзокринной и эндокринной недостаточности. ХП является довольно распространенным заболеванием (выявляемость, по разным данным, варьирует от 7–14 до 120–143 случаев на 100 тыс. населения), часто требующим инвазивных методов диагностики и лечения, хирургических вмешательств. Также ХП является известным фактором риска рака поджелудочной железы (РПЖ), что может рассматриваться в контексте ранней диагностики и улучшения результатов лечения последнего. Длительное воспаление увеличивает клеточный обмен и пролиферацию звездчатых клеток, а при ХП это создает нарушения дифференцировки тканей ПЖ, которые способствуют канцерогенезу. Острый панкреатит может быть самым ранним клиническим проявлением РПЖ. Однако связь между острым панкреатитом и риском развития РПЖ остается неясной из-за непоследовательных и противоречивых результатов исследований. В данной статье освещаются современные возможности диагностики и лечения обоих заболеваний, приводятся данные литературы об их взаимосвязи, обсуждаются методы дифференциальной диагностики и возможного одновременного лечения.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, острый панкреатит, рак поджелудочной железы, факторы риска, генетические маркеры, хирургическое лечение.

**Для цитирования:** Краснов К.А., Анищенко В.В., Пугачев С.В. и др. Хронический панкреатит — дебют или фактор риска рака поджелудочной железы? РМЖ. 2022;8:23–29.

## ABSTRACT

Chronic pancreatitis: a debut or a risk factor for pancreatic cancer?

K.A. Krasnov<sup>1,2</sup>, V.V. Anishchenko<sup>3,4</sup>, S.V. Pugachev<sup>1</sup>, A.O. Krasnov<sup>1</sup>, N.V. Krasnova<sup>1,2</sup>, E.Yu. Plotnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo Clinical Emergency Hospital, Kemerovo

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo

<sup>3</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

<sup>4</sup>AVICENNA Medical Center, Novosibirsk

Chronic pancreatitis (CP) is a fibroinflammatory disease of the exocrine pancreas with various etiologies and a wide range of clinical manifestations: from asymptomatic course to debilitating chronic pain, and exocrine and endocrine insufficiency. CP is a quite common disease (manifestation according to various data varies from 7–14 to 120–143 cases per 100 thousand population), frequently requiring invasive methods of diagnosis and treatment, and surgical interventions. CP is also a known risk factor for pancreatic cancer, which can be considered in the context of early diagnosis and improvement of the treatment results of the latter. Long-term inflammation increases cellular metabolism and stellate cell proliferation, and in CP it creates differentiation disorders of pancreatic tissues, which contribute to carcinogenesis. Acute pancreatitis may be the earliest clinical manifestation of pancreatic cancer. However, the association between acute pancreatitis and the risk of pancreatic cancer remains unclear due to inconsistent and contradictory research results. This article highlights the modern options for diagnosis and treatment of both diseases, provides literature data on their association, discusses methods of differential diagnosis and possible simultaneous treatment.

**Keywords:** chronic pancreatitis, acute pancreatitis, pancreatic cancer, risk factors, genetic markers, surgical treatment.

**For citation:** Krasnov K.A., Anishchenko V.V., Pugachev S.V. et al. Chronic pancreatitis: a debut or a risk factor for pancreatic cancer? RMJ. 2022;8:23–29.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и распространенность хронического панкреатита (ХП) остается дебатированной в довольно широких пределах цифрой. Так, формальные исследования медицинских реестров и опросов специалистов показывают частоту около 7–14 на 100 тыс., в то время

как моделирование, основанное на приблизительной выживаемости 15–20 лет, и особенностях заболевания, оценивает встречаемость ХП в популяции от 120 до 143 на 100 тыс. [1–3]. Систематический анализ данных по 195 странам и территориям показал, что стандартизированная по возрасту распространенность панкреатита в целом и количе-

ство лет, прожитых с инвалидностью, увеличились в период с 1990 по 2017 г. [2]. При этом данные о тенденции к увеличению распространенности ХП также наблюдались в нескольких странах [4, 5]. Если же учесть, что сама по себе диагностика ХП довольно проблематична и не существует однозначного воспроизводимого теста для постановки диагноза, распространенность ХП в популяции может оказаться и выше. Таким образом, ХП стал критической проблемой общественного здравоохранения.

К особенностям заболевания относятся, в частности, его периодизация. Ранняя стадия (приблизительно 5 лет) характеризуется эпизодами острого панкреатита (ОП), болевым синдромом, госпитализациями и хирургическими вмешательствами. Промежуточная стадия (от 5–10 лет) проявляется уменьшением остроты проявлений и формированием стриктур главного желчного протока, протоков поджелудочной железы (ПЖ), формированием кист и других структурных изменений, постепенным появлением панкреатической недостаточности. В позднюю стадию, которая начинается примерно через 10 лет после первой атаки ОП, острые проявления довольно редки, основные проявления ХП — это сахарный диабет и экзокринная недостаточность ПЖ. Выраженность и последовательность явлений значительно варьируют, и поэтому пациенты с ХП могут оказываться под наблюдением разных специалистов: эндокринологов, гастроэнтерологов, терапевтов. Таким образом, множество факторов влияют на оценку распространенности заболевания [6, 7].

Немаловажно, что ХП взаимосвязан с атаками рецидивирующего ОП. В одном длительном наблюдении [7] пациентов, госпитализированных по поводу ОП, выяснено, что рецидивирующий ОП развивается у 17%, а хронический — у 7,6%. Чаще рецидивирующий ОП (25%) и ХП (16%) диагностируются впоследствии у пациентов с алкогольной этиологией. С другой стороны, около 50% пациентов с ХП имеют в анамнезе приступы ОП [6]. Таким образом, в отношении этих видов панкреатита можно рассуждать о некоем их общем континууме исходов и осложнений.

## Этиология и патогенез ХП

В основе патогенеза ХП лежит разрушение ткани активированными пищеварительными ферментами, в дальнейшем такие общеизвестные механизмы, как воспаление, оксидативный стресс, отек, ишемия, приводят к прогрессирующей деструкции и фиброзу ткани ПЖ [8–10]. Около 80% случаев ХП обусловлены злоупотреблением алкоголя и осложненной желчнокаменной болезнью (ЖКБ). В качестве более редких причин называют наследственный, аутоиммунный, тропический и идиопатический панкреатит [7, 11].

Широко принятыми в практике и отечественной научной среде являются классификации ХП: Марсельско-Римская классификация (1988 г.) [12] и клиническая классификация по В.Т. Ивашкину (1990 г.) [13]. Среди новых современных классификаций, наиболее полно учитывающих причины панкреатитов, необходимо выделить этиологическую классификацию TIGARO [14] и многофакторную классификацию M-ANNHEIM [15].

## Клиническая картина ХП

Для ХП довольно характерен типичный болевой синдром — постоянная (от умеренной до сильной) боль в эпи-

гастрии (53% случаев), несколько реже встречается перемежающаяся боль (32%). Экзокринная недостаточность констатируется у 10–13% пациентов к моменту постановки диагноза, эндокринная — у 10–33%. Нутритивная недостаточность (ИМТ <18 кг/м<sup>2</sup>) присутствует у 8%, остеопения — у 29–52%, остеопороз — у 17–32%. Дефицит жирорастворимых витаминов выявляется в 17–38% случаев [6, 16].

## Методы диагностики ХП

Ввиду столь разнообразной биохимической и клинико-инструментальной картины остается констатировать отсутствие простого, неинвазивного и хорошо воспроизводимого (инструментального/лабораторного) теста. Таким образом, диагноз складывается из наличия характерного болевого синдрома, визуальной картины и/или гистологического подтверждения.

Наиболее типичными проявлениями ХП, визуализируемыми при инструментальной диагностике, являются кальцификаты в протоках, изменения структуры протоков ПЖ, атрофия паренхимы с участками регенерации, расширение общего желчного протока и псевдокисты. Находками также могут быть тромбоз воротной, селезеночной вен, артериальные псевдоаневризмы [17, 18].

Высокоспецифичными методами дифференциальной диагностики ХП являются эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с прицельной тонкоигольной биопсией и позитронно-эмиссионная компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой (доказанные чувствительность и специфичность 91% и 87% соответственно) [19].

Наилучшими методами визуализации признаются магнитно-резонансная томография (МРТ) и ЭУЗИ. В отношении визуализации методы сопоставимы, но последний имеет преимущество в возможности тонкоигольной биопсии. Сама же биопсия является «золотым стандартом» диагностики ХП. По данным исследований зарубежных авторов, при помощи ЭУЗИ-биопсии были диагностированы случаи опухолевого поражения ПЖ, а чувствительность, специфичность и диагностическая ценность данного исследования превысили 90% [20].

Тем не менее имеются данные [21], позволяющие считать именно тонкоигольную биопсию недостаточно чувствительной ввиду того, что образцы ткани, получаемые этим методом, отражают локальную ситуацию, в то время как выраженность фиброза в значительной степени может варьировать в разных участках железы. Естественно, инвазивность исследований увеличивает частоту осложнений. Биопсия под контролем ЭУЗИ ассоциирована с риском кровотечений, перфораций, инфекций, ОП, травм железы. Общая их частота может достигать 2,5%. Гибель в результате таких процедур (0,1–0,8%) вызвана массивными кровотечениями или осложнениями из-за перфорации двенадцатиперстной кишки (ДПК) [22].

Компьютерная томография (КТ), ретроградная панкреатохолангиография (РХПГ) обладают несколько меньшим диагностическим потенциалом, что соотносится, видимо, со степенью визуализации. РХПГ отличается большей частотой осложнений (до 10%, из них тяжельми являются посткатетеризационный панкреатит, перфорация ДПК, травма железы и протоков) и летальности до 0,12% [23].

К дополнительным диагностическим тестам относятся методы выявления экзокринной и эндокринной недостаточности: определение уровней фекальной эластазы 1,

хемотрипсина, жира, сывороточных трипсиногена, глюкозы. Ряд исследований проводят посредством анализа панкреатического сока из дуоденального аспирата. Однако стоит отметить, что эндокринная и выраженная экзокринная недостаточность проявляются обычно при значительной потере паренхимы ПЖ, — так, например, стеаторея выявляется при утрате 90% ацинарных клеток, т. е. довольно поздно [8, 24]. Таким образом, основу диагноза чаще составляют характерный болевой синдром и картина, полученная методами лучевой диагностики.

## Методы лечения ХП

Консервативное лечение включает сбалансированную диету, обезболивающие препараты, панкреатин, антиоксиданты, отмену алкоголя и табака [6, 11, 25]. J.D. Machicado et al. [26] в популяционном исследовании наблюдали 89 пациентов с ХП, 76% из них жаловались на абдоминальную боль, однако только 30% потребовалось эндоскопическое или хирургическое вмешательство, таким образом, медикаментозное лечение может считаться удовлетворительным у многих пациентов. Продолжающийся прием алкоголя ассоциирован с рецидивом болей, а продолжение курения табака повышает риск неэффективности эндоскопического и хирургического лечения [27].

Виды хирургического лечения ХП [6, 7, 16, 28, 29]:

1. Эндоскопическое вмешательство показано для улучшения оттока панкреатического секрета, применяется стентирование, сфинктеротомия, литотрипсия и экстракция. Есть сообщения о волновой дистантной литотрипсии, которую применяли для дробления крупных конкрементов перед эндоскопическим вмешательством, но данная процедура не стандартизирована для ПЖ и недостаточно изучена. Эндоскопическое вмешательство оказывается неэффективным примерно у 1/3–1/2 пациентов, которым в дальнейшем может планироваться хирургическое лечение.
2. Декомпрессионные операции. Латеральная панкреатикоэюностомия показана при множественных стриктурах главного протока ПЖ, значительной его дилатации и отсутствии значимого процесса в головке ПЖ. Полноценное удаление конкрементов, формирование достаточно длинного анастомоза обычно обуславливают адекватное дренирование ПЖ, снижают давление в протоках ПЖ и приводят к значительному уменьшению болей. А сохранение паренхимы ПЖ уменьшает риск экзо- и эндокринной недостаточности. При единичной стриктуре протока возможны разные варианты панкреатико-энтероанастомозов, в том числе на искусственно сформированной выключенной кишечной петле.
3. Резекционные операции. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) планируется пациентам с преимущественным поражением головки ПЖ и отсутствием выраженной дилатации протоков, показана также при устойчивом дуоденальном стенозе и высоком риске злокачественного процесса, является операцией выбора при стойком болевом синдроме, резистентном к стандартному обезболиванию. Несмотря на эффективность процедуры, при большом объеме резецируемой паренхимы повышается риск эндо- и экзокринной недостаточ-

ности. Для исключения злокачественной опухоли выполняется резекция ПЖ с забором материала для гистологического исследования — идеально интраоперационное срочное гистологическое исследование для определения объема резекции, так как несвоевременно установленный диагноз рака ПЖ существенно ухудшает прогноз.

Более современными методами лечения являются дуоденум-сохраняющие операции: Бегера, Берна и Фрея. При операции Бегера удаляется/вылущивается головка ПЖ, с оставлением естественного просвета (общего желчного протока) и воротной вены. Операция Берна характеризуется пересечением головки ПЖ перед воротной веной, что требует наложения только панкреатико-энтерального анастомоза и сокращает время операции. Вариант Фрея помимо субтотальной резекции головки ПЖ предусматривает продольную панкреатикоэюностомию и показан при множественных стриктурах проксимальных отделов протока ПЖ. Дистальные резекции ПЖ имеют те же показания, что и панкреато-дуоденальная резекция, но не должны выполняться при подозрении на малигнизацию [6, 7, 11]. При изучении отдаленных результатов (медиана срока наблюдения 16 лет) операции Бегера и Фрея оказываются сопоставимыми по летальности (39% и 34% соответственно), частоте экзокринной (77% и 83%) и эндокринной (87% и 86%) недостаточности [30].

Тотальная панкреатэктомия раньше рассматривалась как «операция отчаяния» при невозможности проведения менее радикального вмешательства, неэффективности резекционных операций, при резистентном к терапии болевом синдроме или при некупирующихся осложнениях. Однако в современном варианте с аутотрансплантацией островковой ткани данный вид хирургического лечения все чаще находит свое применение как самостоятельный вид терапии, имеющий хороший эффект в отношении боли, более простой в исполнении, хотя и требующий подбора заместительной ферментной терапии и тщательного гликемического контроля. Основное показание — боль при панкреатите с узким главным протоком. Часть таких пациентов даже не нуждаются в инсулинотерапии [6, 30].

В результате даже совершенствования хирургической техники, нарастания ее прецизионности, появления нового инструментария, шовного материала, концентрации пациентов в крупных специализированных хирургических центрах летальность после резекций ПЖ удалось снизить до весьма приемлемой цифры — 1% [31, 32], с сохранением существенного общего количества осложнений до 36% [32]. Так или иначе, остаются нерешенными вопросы: могут ли отдельно взятые различные варианты техники анастомоза, сохранение ДПК, лапароскопический доступ, применение хирургического клея для усиления герметичности анастомоза, интраоперационной микроскопии и робототехники повлиять на частоту хирургически значимых осложнений (кровотечение, абдоминальная инфекция, фистула) после традиционных видов резекции ПЖ [33, 34]. Отчасти трудность изучения частоты осложнений зависит от факторов, обусловленных исполнителем, для устранения которых требуются результаты серий операций, выполненных одним хирургом; такие публикации пока редки. Клинически значимыми могут быть и терапевтические осложнения: гастропарез, экзо- и эндокринная панкреатическая недостаточность, нутритивные проблемы [35, 36].

## РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) находится на 7-м месте по частоте среди злокачественных образований желудочно-кишечного тракта [37], однако ввиду относительно позднего выявления занимает 3-е место среди причин смерти от всех онкологических заболеваний. Так как на ранних стадиях заболевания симптоматика отсутствует или не демонстрирует специфичности, к моменту клинической манифестации только 20% пациентов имеют резектабельную опухоль. Это в значительной степени определяет довольно низкую среднюю 5-летнюю выживаемость на уровне 2–9% [38]. В Российской Федерации частота РПЖ соответствует наихудшим показателям, которые регистрируются в Восточной Европе, — порядка 11–12 на 100 тыс. в год [39]. Аденокарцинома ПЖ составляет 80–85% всех случаев РПЖ и имеет один из худших прогнозов по летальности [40].

Патогенез аденокарцином, согласно общепринятой модели (теория описана для железистых клеток толстой кишки и экстраполирована на основные виды аденокарцином других тканей), является стадийным процессом [41]. На первом этапе возникает определенная мутация гена из семейства *RAS* (*Retrovirus Associated DNA Sequences* — последовательности ДНК, ассоциированные с ретровирусом, это семейство белков, которые являются важными звеньями в передаче молекулярных сигналов внутри клетки, их основная роль состоит в регуляции клеточных делений, для РПЖ характерна мутация *KRAS*), в результате которой дефектный белок теряет способность инактивироваться гидролизом гуанозиндифосфата, данная ситуация ассоциирована с протоковой эпителиальной дисплазией 1-й степени. В дальнейшем, в результате потери функции онкосупрессоров (*p53*, *p16*, *Smad4*) последовательно формируются дисплазия 2-й и 3-й степени, а затем аденокарцинома. Эти гены вовлечены в процесс деления и дифференцировки клеток, их мутации определяются в 50–95% случаев РПЖ. Описаны также мутации и других генов, ассоциированных с РПЖ, но встречающихся реже — в 1–20% случаев [42, 43].

Специфическое расположение ПЖ делает весьма затрудненным ее пальпацию и визуализацию, отдаляя диагностику неоплазий до поздних стадий [6]. К тому же протоковая аденокарцинома относится к первично-генерализованным заболеваниям. Наиболее изученным и, теоретически, потенциально курабельным механизмом первичной генерализации является эпителиально-мезенхимальная трансформация. Для ацинарных эпителиальных клеток некоторых тканей в норме существует возможность трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные и их активная миграция в место выполнения новой функции. Если клетки, в которых запущены диспластические процессы, мигрируют на фоне активированного механизма трансформации, то новые очаги дисплазии появляются в отдаленных тканях и органах на этапе, предшествующем окончательной малигнизации первичного очага [43, 44]. Выраженная генетическая гетерогенность очагов РПЖ, связанная с эволюционным отбором в условиях разных тканей и органов, значительно снижает эффективность таргетной терапии [44]. Особенности кровообращения и иннервации гепато-панкреато-дуоденальной зоны также обуславливают раннее метастазирование в заинтересованные органы [6].

Клиническая картина РПЖ при обращении за медицинской помощью обычно соответствует возникшим осложнениям: желтуха, холангит, выраженное похудение, призна-

ки стеноза ДПК [44]. В рамках данной статьи наибольший интерес представляют случаи, дебютирующие как приступ панкреатита.

Отдельная тема — случайно выявленные объемные образования ПЖ. Чаще всего они являются доброкачественными кистозными образованиями ПЖ. Для этих случаев продолжают разрабатываться схемы наблюдения и онко-скрининга [45]. В случае возникновения показаний к хирургическому лечению, ввиду того, что небольшие атипичные резекции несут те же риски (рецидив, панкреатит, фистула, абдоминальная инфекция, органная дисфункция), предпочтение отдают более радикальным методам [46].

К существующим стратегиям радикального лечения РПЖ относят резекцию ПЖ, чаще ПДР и панкреатэктомии. В то время как неoadьювантная терапия (комбинированная химиотерапия) не демонстрирует эффекта в увеличении выживаемости при РПЖ, адьювантная терапия (комплексная, в том числе химиотерапия), в целом сходная с таковой при других видах аденокарцином, рекомендована к применению. Необходимые цитотоксичные препараты подбирают, ориентируясь на выраженность процесса по классификации TMN и тяжесть состояния пациента (т. е. способность эту терапию перенести) [33].

Таргетная терапия подбирается для ведущих и наиболее частых мутаций на этапах доклинической разработки [47]. В редких случаях (1–10%) РПЖ вызывается мутациями, отличными от *KRAS*, *Trp53* и др. Например, *BRCA* — ген, ассоциированный с раком яичников, мутация которого встречается с частотой от 1/300 до 1/800 при РПЖ в зависимости от этнической группы. При наличии мутации этого гена РПЖ входит в тройку наиболее распространенных онкологических заболеваний [48, 49]. Согласно руководству по лечению аденокарциномы ПЖ Национальной комплексной онкологической сети (NCCN, США) рекомендуется генетическое исследование биоматериала и при обнаружении мутации *BRCA* — лечение ингибиторами *PARP* [50]. Последние демонстрируют большой эффект по сравнению с плацебо и стандартной химиотерапией при раке яичников, груди и простаты, вызванном дефектом *BRCA*. Ожидается эффект и в случаях РПЖ [51].

Ввиду относительной редкости РПЖ даже весьма высокоспецифичные методы его скрининга в общей популяции подвергли бы риску ненужного, довольно калечащего хирургического лечения сотни пациентов ежегодно [52, 53]. Таким образом, внимание исследователей привлекает целесообразность скрининга в группах риска. К известным факторам риска относятся злоупотребление алкоголем, табаком, сахарный диабет, ожирение, ОП и ХП [33, 54]. В отличие от других факторов риска, ХП характеризуется тем, что пациенты с этим заболеванием часто обращаются за медицинской, в том числе хирургической, помощью и нередко имеют показания к хирургическому вмешательству [55].

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАНКРЕАТИТА И РПЖ

Данная взаимосвязь довольно хорошо изучена. Согласно данным нескольких метаанализов [56, 57] средняя частота РПЖ у пациентов с ХП составляет приблизительно 1–3%. Риск же заболеть РПЖ в течение жизни на фоне ХП достигает 14%. Характерно, что выявление большинства случаев РПЖ на фоне панкреатита происходит в течение первого года и даже первых месяцев после эпизода ОП. Риск существенно уменьшается через 1 год наблюдения,

хотя остается повышенным и после 10 лет наблюдения. Наибольшая частота РПЖ при ХП характерна для наследственного панкреатита — относительный риск достигает 50% [10, 55, 58].

Обнаружение короткой временной связи между атакой рецидивирующего ХП или ОП и выявлением РПЖ, очевидно, указывает на частоту манифестации РПЖ в виде панкреатита. А наличие долговременной связи (после 10 лет наблюдения сохраняется более чем двукратный риск обнаружения РПЖ по сравнению с когортами без панкреатита) наиболее удобно объясняется онкогенезом на фоне хронического и рецидивирующего воспалительного процесса. Важно, что несколько исследовательских групп [10, 55, 58] подчеркивают взаимосвязь РПЖ и панкреатита, не связанного с ЖКБ, в то время как панкреатит, ассоциированный с холедохолитиазом, не несет повышенных онкорисков. Поддерживается идея о необходимости онкопоиска у пациентов с ХП и сообщения о частых находках онкопатологии и дисплазии высокой степени в гистологическом материале пациентов, оперированных по поводу ХП.

Некоторые исследователи склонны трактовать связь ХП и РПЖ как первичную ошибочную диагностику ХП вместо РПЖ. Причем период до установки правильного диагноза может занимать до 2 лет, что может быть критичным для своевременного начала лечения РПЖ [59, 60].

Наиболее вероятными причинами того, что имеющий место РПЖ остается не выявленным на фоне приступа ОП или атаки ХП, могут являться следующие обстоятельства:

1. При выполнении КТ обнаруженные изменения железы часто трактуются как ее воспаление, а не как опухоль, тем более что размер опухоли может быть намного меньше объема, вовлеченного в воспалительный процесс.
2. Выявление очевидной причины панкреатита (ЖКБ или алкоголь) обычно ведет к прекращению диагностического поиска.
3. МРТ и КТ не являются обязательным стандартом ведения пациентов с ОП.

Так как относительный риск выявления РПЖ в течение первых месяцев после диагностики ОП намного выше, чем в общей популяции [61], а также более высоки шансы иметь резектабельную и курабельную стадию рака в течение полугода после приступа ОП, чем обнаруженную у пациентов без панкреатита в анамнезе [60], возникает закономерный вопрос о целесообразности мер по выявлению онкопатологии при ОП или в ближайшее время после купирования острого воспаления, или при имеющихся показаниях к оперативному лечению. При наличии же ХП и других факторов риска (употребление алкоголя и табака, метаболический синдром, возраст >60 лет, признаки наследственного панкреатита) онкопоиск выглядит еще более актуальным [59].

Наличие статистической связи РПЖ и ХП стимулирует поиск и общих патогенетических звеньев этих двух заболеваний. Хроническое воспаление увеличивает частоту деления клеток, повышая вероятность дефектов ДНК, эта взаимосвязь открыта еще Вирховым и в последующем нашла более детальное подтверждение [62]. Довольно известной стала закономерность: чем выше частота деления (стволовой) клетки отдельно взятой ткани, тем выше частота ее малигнизации в популяции [63]. Таким образом, хроническое воспаление ткани в большинстве случаев может рассматриваться как фактор онкориска.

В качестве же общего патогенетического механизма непосредственно ХП и РПЖ предлагается теория протоково-ацинарной трансдифференциации. Для более быстрого восстановления экзокринной функции железы (после приступа панкреатита) часть клеток протоков имеет возможность передифференцировки в ацинарные клетки, генетические ошибки в ее ходе могут быть причиной начала диспластического процесса [64].

Высказываются сомнения и в отношении клеточной первопричины аденокарциномы ПЖ. Традиционно считается, что мутируют собственно протоковые клетки, — на основании того, что биохимические маркеры клеток при дисплазии и аденокарциноме более близки именно к протоковому эпителию [42, 52, 53], последнее также коррелирует и с текущей теорией стадийного аденоканцерогенеза В. Vogelstein et al. [41]. Тем не менее небезосновательна и альтернативная теория о том, что в основе РПЖ может лежать и мутагенез щеточных клеток протоков, которые вовлечены в механизмы транспортировки и инактивации трипсина, что могло бы объяснить общность патогенеза РПЖ и ХП [65].

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РПЖ И ХП

Задачу скорее можно формулировать как диагностику сопутствующего РПЖ на фоне ХП, ибо вокруг очага существующего онкологического процесса обязательно будет формироваться ореол воспаления и фиброобразования ПЖ как компонент адаптации организма к туморогенезу. Основным инструментарием служат методы визуализации. Как уже отмечалось, преимущественно обладают МРТ и ЭУЗИ. Типичный ХП и РПЖ нетрудно отличить стандартными подходами, однако высокая частота фенотипа ХП с преимущественным поражением головки ПЖ (10–20%) представляет вызов для диагноста [66]. Кальцификаты и отсутствие четких границ очага свидетельствуют в пользу хронического воспаления, в то время как прерывистость контура протока, расширение обоих протоков (в результате стеноза в пре- и периампуллярной зоне головки ПЖ), усиление сосудистого рисунка более вероятны для РПЖ [67]. Разработано несколько авторских наборов (больших и малых) критериев, признанных организациями и рекомендованных к применению [68]. Эндоскопическая ультразвуковая эластометрия бывает сопоставимой с тонкоигольной биопсией под ЭУЗИ-ассистенцией, хотя и в значительной степени оператор-зависима [69]. Уже внедрено в практику и продолжает изучаться множество биомаркеров, характерных для РПЖ. Мутации могут обнаруживаться в панкреатическом соке, собранном во время эндоскопического исследования, нативного или усиленного секретинном, в биопсийном материале после операции по поводу ХП или прицельной биопсии, в крови, слюне, даже в выдыхаемом воздухе [6, 70].

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХП И РПЖ

**Наследственный ХП.** В основе патогенеза большинства случаев этого заболевания лежат мутации генов, вовлеченных в инактивацию трипсина. *PRSS1* — ген катионного трипсиногена, несколько мутаций которого ассоциированы с большинством случаев наследственного ХП. Мутации в гене *SPINK1* приводят к нарушению функции панкреатического секреторного ингибитора трипсина.

Описаны несколько мутаций этих генов, приводящих к различным фенотипам ХП (различающихся по возрасту начала заболевания, его злокачественности) [71]. Известны также мутации генов других систем, которые могут проявляться клинической картиной ХП, например, описано более 800 мутаций *CFTR* — гена, кодирующего один из белков хлоридного ионного канала, вызывающих нарушение работы различных органов. Некоторые мутации *CFTR* обнаруживаются с повышенной частотой при наследственном ХП и также ассоциированы с риском РПЖ [72].

Наследственный ХП ассоциирован с наибольшей частотой РПЖ, что поддерживает теорию об общих патогенетических звеньях обоих заболеваний.

**Онкогены и гены-онкосупрессоры при ХП.** В операционном биоматериале ПЖ, периферической крови и панкреатическом соке пациентов с ХП нередко обнаруживается мутация *KRAS*, точная частота неизвестна. В исследованиях разброс составляет от 0% до 60%. Данные о частоте РПЖ при выявленной мутации на фоне ХП пока противоречивы. Например, в выборке из 12 пациентов у двоих выявлен РПЖ на 18 и 24 мес. наблюдения. А в другом, из 20 таких пациентов, ни у кого малигнизации не выявлено [72, 73].

Помимо мутации *KRAS* наличие мутаций онкосупрессорных генов *p53*, *p16*, *SMAD4* значительно повышает риск обнаружения онкологии в железе. Обычно наличие 3 мутаций соответствует 100% его частоте на фоне имеющегося ХП [74].

Какой вес может иметь та или иная мутация в принятии решения о хирургической тактике, еще предстоит выяснить. Для этого нужен анализ многолетних наблюдений пациентов с той или иной степенью дисплазии, тем или иным набором мутаций. В любом случае выставление показаний к оперативному лечению должно сопровождаться междисциплинарным консультированием пациента с учетом резектабельности, курабельности и пр., наличия вариантов лечения в зависимости от онкогенетического варианта. Существенный вклад в удачное лечение вносит оценка общего состояния пациента. Большой интерес представляют набирающие популярность шкалы коморбидности, оценивающие вероятность выжить в течение ближайших лет в зависимости от набора хронических заболеваний и степени их компенсации [74]. Сопоставляя сроки выживания при хронической патологии и среднюю выживаемость после радикального хирургического лечения, возможно приблизиться к максимальной объективизации процесса лечения онкологического больного.

Вопрос о целесообразности скрининга РПЖ в общей популяции пока не решен, необходимость применения скрининговых методов в группах риска остается предметом дискуссии [54]. Даже если бы существовал диагностический тест со специфичностью 99%, то при частоте заболевания 10 на 100 тыс. у 100 пациентов был бы ложноположительный тест. Рассуждение можно и продолжить таким образом, что раз относительный риск выявления РПЖ в результате малигнизации ХП приближается к 2, то такой тест был бы ложноположительным у 50 из 10 тыс. пациентов, что в свете решения вопроса, например, о ПДР остается неприемлемым. Специфичность даже лучших имеющихся тестов несколько меньше.

Иная проблема — манифестация РПЖ по типу ХП, когда относительный риск выявления РПЖ в течение первых месяцев достигает 50–120 на 100 тыс. Хотя и в этих случаях

сохраняется риск ложноположительного онкологического диагноза, все же он обещает быть меньше, чем при скрининге общей популяции пациентов. Изменит ли это возможности хирургического лечения РПЖ, и предстоит выяснить будущим исследователям.

В завершение хочется сказать о профилактике: некоторые факторы риска можно модифицировать, чтобы (как минимум) отсрочить начало РПЖ при ХП: курение сигарет, ожирение и диабет. Противодиабетический препарат метформин продемонстрировал ингибирование экспериментальной индукции опухоли, и его применение связано с более низким риском РПЖ. Таким образом, он может стать химиопрофилактикой даже у людей, не страдающих диабетом [75].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, РПЖ — хотя и редкое, но крайне злокачественное заболевание, успешное радикальное лечение которого затрудняет поздняя диагностика. В патогенезе РПЖ могут участвовать генетические факторы, сахарный диабет, курение и употребление алкоголя. Клинически существует значительное совпадение между двумя состояниями, при этом гистологическую картину трудно получить и интерпретировать в этих условиях. Могут быть полезны биомаркеры, такие как СА19–9 и другие, а также множество новых методов визуализации. Лечение должно быть индивидуализированным, поскольку хирургия дает единственный шанс на излечение, хотя и в очень немногих случаях. При этом относительная редкость заболевания не позволяет мониторировать его скрининговыми методами в общей популяции, и даже в группах риска скрининг спорен. Тем не менее ХП привлекает внимание с двух точек зрения: как фактор риска РПЖ у пациента, которому планируется вмешательство на железе, и как вариант манифестации РПЖ. В обоих случаях представляется научно небезынтересным (а в первом случае — и насущным) изучение мутаций (генетический материал, РНК в биосредах) в группах риска ОП, ХП, РПЖ для прогнозирования возможной малигнизации и своевременной конверсии стратегии ведения пациента в сторону более агрессивной хирургии. Не менее актуальным представляется и поиск теста (совокупности тестов), обладающего высокой специфичностью, информативностью и чувствительностью при минимальной инвазивности и безопасности для пациента.

## Литература

1. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175–184. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5.
2. Ouyang G., Pan G., Liu Q. et al. The global, regional, and national burden of pancreatitis in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med.* 2020;18(1):388. DOI: 10.1186/s12916-020-01859-5.
3. Lévy P., Domínguez-Muñoz E., Imrie C. et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345–354. DOI: 10.1177/2050640614548208.
4. 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;9(1):82–90. DOI: 10.1177/2050640620966513.
5. Oh T.K., Song I.A. Five-year mortality trends associated with chronic pancreatitis in South Korea: A population based cohort study. *Pancreatol.* 2020;20(5):828–833. DOI: 10.1016/j.pan.2020.04.024.
6. Singh V.K., Yadav D., Garg P.K. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA.* 2019;322(24):2422–2434. DOI: 10.1001/jama.2019.19411.
7. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322–339. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535.

8. Beyer G., Habtezion A., Werner J. et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10249):499–512. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.
9. Kichler A., Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs*. 2020;80(12):1155–1168. DOI: 10.1007/s40265-020-01360-6.
10. Saloman J.L., Albers K.M., Cruz-Monserrate Z. et al. Animal Models: Challenges and Opportunities to Determine Optimal Experimental Models of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2019;48(6):759–779. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001335.
11. Hart P.A., Conwell D.L. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):49–55. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000421.
12. Sarles H. Classification et définition des pancréatites. Marseille-Rome 1988. *Gastroenterol Clin Biol*. 1989;13(11):857–859.
13. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г. О классификации хронического панкреатита. *Клиническая медицина*. 1990;10:96–99. [Ivashkin V.T., Khazanov A.I., Piskunov G.G. On the classification of chronic pancreatitis. *Clinical medicine*. 1990;10:96–99 (in Russ.)].
14. 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;10(6):e00027. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000027.
15. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2):101–119. DOI: 10.1007/s00535-006-1945-4.
16. Perbtani Y., Forsmark C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:F1000. Faculty Rev-1991. DOI: 10.12688/f1000research.20779.1.
17. Zamboni G.A., Ambrosetti M.C., Pezzullo M. et al. Optimum imaging of chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1410–1419. DOI: 10.1007/s00261-020-02492-9.
18. Tirkes T., Dasyam A.K., Shah Z.K., Fogel E.L. Role of standardized reporting and novel imaging markers in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(5):512–519. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000766.
19. Santhosh S., Mittal B.R., Bhasin D. et al. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the characterization of pancreatic masses: experience from tropics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:255–261. DOI: 10.1111/jgh.12068.
20. Dawwas M.F., Tasha H., Leeds J.S. et al. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:953–961. DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.034.
21. Stevens T. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013;23(4):735–747. DOI: 10.1016/j.giec.2013.06.001.
22. Saqib M., Maruf M., Bashir S. et al. EUS-FNA, ancillary studies and their clinical utility in patients with mediastinal, pancreatic, and other abdominal lesions. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(11):1058–1066. DOI: 10.1002/dc.24523.
23. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G. et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1781–1788. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
24. Dominguez-Munoz J.E., Drewes A.M., Lindkvist B. et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(8):847–854. DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.016.
25. Rustagi T., Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2015;44(5):812–818. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000327.
26. Machicado J.D., Chari S.T., Timmons L. et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(1):39–45. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.012.
27. Delhaye M., Arvanitakis M., Verset G. et al. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(12):1096–1106. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00544-0.
28. Mann R., Boregowda U., Vyas N. et al. Current advances in the management of chronic pancreatitis. *Dis Mon*. 2021;67(12):101225. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101225.
29. Yadav D., Palermo T.M., Phillips A.E. et al. Painful chronic pancreatitis — new approaches for evaluation and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(5):504–511. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000769.
30. Jabłońska B., Mrowiec S. Total Pancreatectomy with Autologous Islet Cell Transplantation-The Current Indications. *J Clin Med*. 2021;10(12):2723. DOI: 10.3390/jcm10122723.
31. Tseng W.H., Canter R.J., Bold R.J. Perioperative outcomes for open distal pancreatectomy: current benchmarks for comparison. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(11):2053–2058. DOI: 10.1007/s11605-011-1677-5.
32. Lermite E., Sommacale D., Piardi T. et al. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(3):230–239. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.01.003.
33. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C. et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846–4861.
34. Kawaida H., Kono H., Hosomura N. et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3722–3737. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3722.
35. Chaudhary A., Dominguez-Munoz J.E., Laver P., Lerch M.M. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Dig Dis*. 2020;38(1):53–68. DOI: 10.1159/000501675.
36. Gilliland T.M., Villafane-Ferriol N., Shah K.P. et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients*. 2017;9(3):243. DOI: 10.3390/nu9030243.
37. Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10–27. DOI: 10.14740/wjon1166.
38. Gordon-Dseagu V.L., Devesa S.S., Goggins M., Stolzenberg-Solomon R. Pancreatic cancer incidence trends: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data. *Int J Epidemiol*. 2018;47(2):427–439. DOI: 10.1093/ije/dyx232.
39. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Global Cancer Observatory 2018 (Electronic resource.) URL: <http://gco.iarc.fr/> (access date: 10.10.2022).
40. Pokrzywa C.J., Daniel E., Abbott K.S.M., Ronneklev K. Natural History and Treatment Trends in Pancreatic Cancer Subtypes. *J Gastrointestinal Surgery*. 2019;23(1):11–13. DOI: 10.1007/s11605-019-04113-3.
41. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525–532. DOI: 10.1056/NEJM198809013190901.
42. Martens S., Lefevre P., Nicolle R. et al. Different shades of pancreatic ductal adenocarcinoma, different paths towards precision therapeutic applications. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1428–1436. DOI: 10.1093/annonc/mdz181.
43. Felsenstein M., Hruban R.H., Wood L.D. New Developments in the Molecular Mechanisms of Pancreatic Tumorigenesis. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(2):131–142. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000172.
44. Wang M., Estrella J.S., Katz M.H. et al. Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition Markers in Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2019;48(10):1367–1372. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001432.
45. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789–804. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
46. Elta G.H., Enestvedt B.K., Sauer B.G., Lennon A.M. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):464–479. DOI: 10.1038/ajg.2018.14.
47. Chandana S., Babiker H.M., Mahadevan D. Therapeutic trends in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(2):161–177. DOI: 10.1080/13543784.2019.1557145.
48. Fu Y., Lucas A.L. Genetic Evaluation of Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(1):27–43. DOI: 10.1016/j.giec.2021.08.006.
49. Suzuki M., Minowa K., Nakano S. et al. Genetic Abnormalities in Pancreatitis: An Update on Diagnosis, Clinical Features, and Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2020;11(1):31. DOI: 10.3390/diagnostics11010031.
50. Tempero M.A. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5.5):603–605. DOI: 10.6004/jnccn.2019.5007.
51. Zhu H., Wei M., Xu J. et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. *Mol Cancer*. 2020;19(1):49. DOI: 10.1186/s12943-020-01167-9.
52. Collission E.A., Bailey P., Chang D.K., Biankin A.V. Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(4):207–220. DOI: 10.1038/s41575-019-0109-y.
53. Makohon-Moore A., Iacobuzio-Donahue C.A. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):553–565. DOI: 10.1038/nrc.2016.66.38.
54. Zhao Z., Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1533033820962117. DOI: 10.1177/1533033820962117.
55. Zheng Z., Chen Y., Tan C. et al. Risk of pancreatic cancer in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *BMC Surg*. 2019;19(1):83. DOI: 10.1186/s12893-019-0537-1.
56. Gandhi S., de la Fuente J., Murad M.H., Majumder S. Chronic Pancreatitis Is a Risk Factor for Pancreatic Cancer, and Incidence Increases With Duration of Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13(3):e00463. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000463.
57. Kirkegård J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–1372. DOI: 10.1038/ajg.2017.218.
58. Kandikattu H.K., Venkateshaiah S.U., Mishra A. Chronic Pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(8):1182–1210. DOI: 10.2174/1871530320666200423095700.
59. Munigala S., Kanwal F., Xian H., Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1824–1830. DOI: 10.1038/ajg.2014.318.
60. Korpela T., Udd M., Mustonen H. et al. Association between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: A 10-year retrospective study of endoscopically treated and surgical patients. *Int J Cancer*. 2020;147(5):1450–1460. DOI: 10.1002/ijc.32971.
61. Sadr-Azodi O., Oskarsson V., Discacciati A. et al. Pancreatic Cancer Following Acute Pancreatitis: A Population-based Matched Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1711–1719. DOI: 10.1038/s41395-018-0255-9.
62. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539–545. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
63. Tomasetti C., Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015;347(6217):78–81. DOI: 10.1126/science.1260825.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>