

А. В. Мазаник

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ БИЛИАРНОЙ ЭТИОЛОГИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ. Сообщение 1

ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь»

Представлены эпидемиологические данные и современные представления о патогенезе острого панкреатита билиарной этиологии.

Острый панкреатит билиарной этиологии является распространенной патологией с уровнем общей летальности 2–7%, а при тяжелом течении – 17–39%. Ведущим патогенетическим механизмом острого панкреатита билиарной этиологии служит панкреатобилиарная протоковая гипертензия. При консервативном лечении частота рецидивов острого панкреатита билиарной этиологии достигает 90% с уровнем летальности до 31%. Единственным фактором риска развития рецидива является отказ от выполнения холецистэктомии после первого приступа острого панкреатита билиарной этиологии больным, состояние которых позволяло перенести вмешательство.

Ключевые слова: острый панкреатит, билиарная этиология.

A. V. Mazanik

ACUTE PANCREATITIS OF BILIARY ETIOLOGY EPIDEMIOLOGY AND CURRENT VIEWS ON PATHOGENESIS. Report 1

The epidemiological data and modern ideas concerning the pathogenesis of acute biliary pancreatitis are presented. Acute pancreatitis of biliary etiology is a widespread pathology with the lethality rate of 2–7%, and at a severe course – 17–39%. The leading pathogenetic mechanism of acute pancreatitis of biliary etiology is pancreaticobiliary ductal hypertesion. During the conservative treatment the relapse rate of acute biliary pancreatitis reaches 90% with the lethality rate up to 31%. The only risk factor of the relapse development is refusal to perform cholecystectomy after the first attack of acute biliary pancreatitis to the patients whose condition permitted to survive the intervention.

Key words: acute pancreatitis, biliary etiology.

Острый панкреатит билиарной этиологии (ОПБЭ) (по классификации МКБ-10 – К 85.1 – желчный острый панкреатит, желчно-каменный панкреатит) определяется как вторичное воспаление поджелудочной железы (ПЖ) вследствие заболеваний желчевыводящей системы, чаще всего – осложненного течения желчно-каменной болезни (ЖКБ) [3].

Частота острого панкреатита (ОП) у больных ЖКБ достигает 3–8% [18, 20, 28, 36] с риском развития в 35 раз выше (у мужчин – в 14–35 раз, у женщин – в 12–25 раз), чем в популяции в целом [2, 6, 36]. ОПБЭ служит первым проявлением ЖКБ при ее бессимптомном течении в 40–64% случаев [2, 18]. Патология билиарной системы и алкогольный/алиментарный фактор являются наиболее частыми причинами ОП. В этиологической структуре заболевания их суммарная доля составляет более 80% [10, 13],

а только билиарной патологии – 30–75% [5, 18, 19, 22, 34]. Более того, в 30–80% случаев идиопатического панкреатита его причиной служит патология билиарной системы (мелкие желчные конкременты и кристаллы холестерина, проходя через большой дуоденальный сосочек (БДС), травмируют его слизистую, что в последующем приводит к дисфункции сфинктера Одди и, как следствие, развитию ОП) [5, 36].

В зависимости от демографических и этнических особенностей, уровня экономического и социального развития региона удельный вес основных причин ОП существенно различается и варьирует в широком диапазоне. Так, по данным Gullo L. et al. (2002), в этиологической структуре ОП стран Южной Европы преобладает билиарная патология (в Греции – 71,4% vs 6%, в Италии – 60,3% vs 13,2%), стран Восточной и Северной Европы – алкогольный фактор (в Венг-

рии – 24% vs 60,7%, в Финляндии – 6% vs 79%), а в странах Западной Европы доли патологии билиарной системы и алкогольного фактора сопоставимы (во Франции – 24,6% vs 38,5%, в Германии – 34,9% vs 37,9%, в Шотландии – 45% vs 35%) [7]. Эти данные подтверждаются результатами недавнего мета-анализа этиологии ОП по четырем европейским регионам в целом. Так, процентное соотношение билиарной патологии и алкогольного фактора в Южной Европе составило 52% vs 20%, в Восточной Европе – 33% vs 40%, в Северной Европе – 39% vs 24% (только в Финляндии – 21% vs 56%), в Западной Европе – 39% vs 33%. Кроме того, авторы отметили ежегодный рост заболеваемости ОП практически во всех странах Европы в среднем на 2,9% как за счет увеличения употребления алкоголя, так и за счет увеличения частоты ЖКБ [43].

Общая летальность при ОПБЭ составляет 2–7%, летальность при некротических формах – 17–39% [3, 20, 28, 29, 31, 36, 42].

В общей структуре ОПБЭ удельный вес тяжелых (некротических) форм, характеризующихся локальными осложнениями и/или преходящей или стойкой (более 48 ч) органной/полиорганной недостаточностью, составляет до 30% [7, 9, 10, 18, 22, 34], а по отдельным данным – до 84% [13]. В свою очередь, в этиологической структуре некротического панкреатита доля патологии билиарной системы достигает 40% [3, 4, 9, 21]. Однако, опубликованные данные о влиянии этиологии на тяжесть течения и исход при ОП достаточно противоречивы. По мнению одних авторов, более тяжелым течением характеризуется ОПБЭ [12, 17], по мнению других – ОП алкогольной этиологии [10, 44], а в ряде исследований не выявлено влияния этиологии на исход заболевания [7, 13, 14].

Рецидивы ОПБЭ составляют 12–42% всех случаев рецидивов ОП [33, 37, 39]. В зависимости от объема первичного лечения и периода наблюдения частота рецидивов ОПБЭ варьирует в широком диапазоне от 0 до 76% [19, 21, 29, 36, 38]. Так, 4–31% рецидивов развиваются в течение 2-х недель с момента выписки после первого приступа, 23–50% – в течение 4–6-и недель, 72% – в течение 6-и месяцев [25, 37]. В тоже время, El-Dhuwaib Y. et al. (2012) рецидивы ОПБЭ в течение года после первого приступа наблюдали лишь в 12,8% случаев [15]. При консервативном лечении частота рецидивов ОПБЭ составляет до 90% [37, 42], а выполнение холецистэктомии (ХЭ) снижает риск развития рецидива до уровня менее 10% [15, 23, 29, 37]. По данным Hernandez V. et al. (2004) единст-

венным фактором риска развития рецидива является отказ от выполнения ХЭ после первого приступа ОПБЭ больным, состояние которых позволяло перенести вмешательство [37]. Кроме того, у не оперированных больных возможно развитие осложнений ЖКБ – желчной колики в 5–14% случаев, острого холецистита – в 1–6% случаев, холангита – в 1–7% случаев, механической желтухи – в 1–6% случаев [23, 39, 41].

Согласно исследованиям Gullo L. et al. (2002), частота рецидивов (57%) и доля некротических форм (62%) при рецидивах алкогольного панкреатита более чем в 2 раза превышают аналогичные показатели при ОПБЭ (25% и 28% соответственно). Однако общая летальность при рецидивах (4,3% vs 8,3%) и летальность при некротических формах рецидивов (6,9% vs 30%) выше в случаях рецидивов билиарного панкреатита, причем последний показатель различается значительно [8]. При первых приступах ОПБЭ общая летальность (6,5%) и летальность при некротических формах (17%) ниже аналогичных показателей при рецидивах билиарного панкреатита (8,3% и 30% соответственно) [7, 8], что не согласуется с мнением ряда авторов о более благоприятном течении рецидивов ОП в целом [30]. Тяжесть первого рецидива определяется тяжестью первого приступа ОПБЭ. Так, если первый приступ был легким, рецидив был тяжелым в 9% случаев, если первый приступ был тяжелым, рецидив был тяжелым в 50% случаев [37]. Таким образом, достаточно существенное число случаев повторных приступов ОПБЭ характеризуются тяжелым течением с уровнем летальности 10% [19, 31, 42], а по отдельным данным – 31% [29].

Ранняя диагностика и радикальное лечение ЖКБ привели к снижению частоты развития хронического панкреатита при билиарной этиологии заболевания до 3%. В свою очередь, в этиологической структуре хронического панкреатита удельный вес патологии билиарной системы составляет 1–4,5% [32, 40].

В настоящее время хорошо изучены некоторые доклинические особенности и факторы риска развития ОП различной этиологии. Так, алкогольный ОП чаще встречается у мужчин молодого и среднего возраста, ОПБЭ – у женщин старших возрастных категорий. Множественные (≥ 20) мелкие (< 5 мм) желчные конкременты в сочетании с сохраненной сократимостью желчного пузыря являются фактором риска развития ОПБЭ, ожирение и курение – ОП любой этиологии [9, 18].

Основу патогенеза ОП составляет каскад патофизиологических процессов, в результате чего

происходит внутриацинарная трансформация проэнзима трипсиногена в трипсин, преждевременная активация панкреатических ферментов и аутокаталитическое переваривание ПЖ [28, 45].

Пусковым моментом патогенеза ОПБЭ единовременно признается развитие панкреатической протоковой гипертензии (ППГ), что может быть следствием как органических (желчные конкременты, околососочковые дивертикулы двенадцатиперстной кишки (ДПК)), так и функциональных (стойкий спазм сфинктера Одди, отек БДС при гастродуодените любого происхождения (алиментарного, алкогольного, медикаментозного, токсико-инфекционного и проч.), повышение внутридуоденального давления при дуоденостазе, парезе кишечника, перитоните, травме кишки) причин [1]. При прохождении желчных конкрементов через БДС возможно их ущемление, а также травматизация слизистой оболочки с последующим развитием вторичной дисфункции сфинктера Одди и формированием стенозирующего папиллита, результатом чего является ППГ различной степени и продолжительности. ППГ приводит к блокаде секреции ПЖ, что реализуется колокализацией (слиянием) пищеварительных проэнзимов и лизосомальных гидролаз, преждевременной внутриклеточной активацией проэнзимов и, как следствие, повреждением ацинарной клетки [5, 20, 21, 35, 26, 27].

Определенную роль в развитии ОПБЭ отводят желчным кислотам, основанием чему служит гипотеза «общего канала» Орие E.L. (1901). Согласно этой гипотезе позади ущемленного в БДС конкремента общий желчный и главный панкреатический протоки объединяются в канал, по которому возможен рефлюкс желчи в ПЖ с последующей активацией пищеварительных ферментов. Между тем, ряд веских аргументов позволяют оспорить данное предположение: 1) к некротическому панкреатиту приводит изолированная перевязка панкреатического протока; 2) давление в панкреатическом протоке выше, чем в общем желчном, что исключает рефлюкс желчи в ПЖ; 3) в 15–30% случаев общий желчный и главный панкреатический протоки впадают в ДПК либо отдельно друг от друга (при таком анатомическом варианте развитие ОПБЭ также возможно), либо непосредственно в стенке кишки, образуя ампулу, пространство которой недостаточно для формирования общего канала позади ущемленного конкремента (более вероятно обтурация обоих протоков); 4) введение неинфицированной желчи в ПЖ под давлением, не превышающем физиологическое, не приводит к повреждению ацинарных клеток [18, 20, 26, 27, 36, 45].

Таким образом, необходимым и достаточным условием для начала ОПБЭ служит развитие ППГ [26, 27].

Вместе с тем, экспериментально установлено, что при дополнительной перевязке желчного протока происходит увеличение содержания желчных кислот в системном кровообращении и интерстиции ПЖ, а их прямое воздействие на ацинарную клетку приводит к быстрому и устойчивому росту внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , распространяющемуся по всей цитоплазме и, как следствие, к преждевременной активации трипсиногена и повреждению клетки. Следовательно, дополнительная обструкция желчного протока может усугублять тяжесть течения ОП, при этом рефлюкс желчи в ПЖ не обязателен [18, 26, 27].

В тоже время, исключать роль рефлюкса желчи в ПЖ в патогенезе ОПБЭ ошибочно. Экспериментально установлено, что при продолжительной обструкции БДС градиент давления в системе общего желчного и главного панкреатического протоков меняется на обратный. В результате становится возможным рефлюкс желчи в ПЖ, где происходит ее взаимодействие с панкреатическими ферментами, что ведет к высвобождению желчных кислот и, как следствие, повреждению паренхимы ПЖ. Кроме того, это один из основных путей инфицирования первично асептических очагов панкреонекроза [1, 18, 26, 27].

Таким образом, продолжительность обструкции БДС определяет тяжесть течения ОПБЭ. Этот вывод подтверждают клинические данные Acosta J.M. et al. (2006), согласно которым при продолжительности обструкции менее 48 ч тяжелое течение заболевания наблюдалось в 10,6% случаев, тогда как при сохраняющейся обструкции свыше 48 ч – в 84,6% случаев [16].

После запуска механизма повреждения ацинарных клеток патогенез ОП представляет собой последовательность взаимосвязанных патологических процессов – местное воспаление на повреждение ПЖ, полиорганная дисфункция / недостаточность, как следствие генерализации воспалительной реакции, и возможное инфицирование очагов панкреонекроза, при этом биохимический профиль и клинический исход заболевания не зависят от этиологии [35].

В настоящее время общепризнанной является классификация ОП-2012, разработанная в результате пересмотра классификации и определений Атланты на основе международного консенсуса. Согласно этой классификации различают отечный (интерстициальный) и некротический панкреатит. Важной особен-

ностью классификации служит признание ОП динамическим состоянием, тяжесть течения которого может меняться по мере его развития. Как следствие, выделяют раннюю и позднюю фазы заболевания, а степень тяжести классифицируют как легкую, среднюю или тяжелую. Легкий ОП характеризуется отсутствием органической недостаточности, местных или системных осложнений; при ОП средней степени тяжести определяются преходящая (менее 48 ч) органическая недостаточность, местные осложнения или обострение сопутствующей патологии; тяжелый ОП характеризуется стойкой (более 48 ч) органической недостаточностью. Органическая недостаточность оценивается по состоянию сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной систем в соответствии с модифицированной системой Marshall. К местным осложнениям относятся острые перипанкреатические скопления жидкости, псевдокиста ПЖ, острые некротические скопления (панкреатический и перипанкреатический некроз (стерильный или инфицированный)) и отграниченный некроз (стерильный или инфицированный) [11].

Диагностика ОП основывается на выявлении двух из следующих трех критериев: а) характерная клиническая картина – интенсивная боль в верхних отделах живота, иррадирующая в поясницу («опоясывающая» боль), тошнота, многократная рвота, не приносящая облегче-

ния, б) повышение уровня амилазы и/или липазы в крови или моче в 3 и более раза выше верхней границы нормы, в) специфические (локальное или диффузное увеличение размеров ПЖ, нечеткость и неровность контуров, неоднородность экоструктуры паренхимы, расширение протока ПЖ, наличие жидкости в сальниковой сумке) и косвенные (наличие жидкости в брюшной и плевральной полостях, явления гастростаза, пареза кишечника (выраженный метеоризм, дилатация петель тонкой кишки и т. д.)) признаки по данным визуализирующих методов (ультразвукового исследования и/или компьютерной томографии с контрастным усилением) [1, 24].

Подводя итог изложенному, можно сделать следующие выводы:

1. ОПБЭ является распространенной патологией с уровнем общей летальности 2–7%, а при тяжелом течении – 17–39%.

2. Ведущим патогенетическим механизмом ОПБЭ служит панкреатобилиарная протоковая гипертензия.

3. При консервативном лечении частота рецидивов ОПБЭ достигает 90% с уровнем летальности до 31%.

4. Единственным фактором риска развития рецидива является отказ от выполнения ХЭ после первого приступа ОПБЭ больным, состояние которых позволяло перенести вмешательство.

Литература

1. Багненко, С.Ф. Хирургическая панкреатология / С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Г.И. Синенченко. – СПб.: Речь, 2009. – 798 с.: ил.
2. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита / С.Г. Шаповальянц [и др.] // *Анналы хирург. гепатол.* – 2009. Т. 14, № 1. – С. 29–33.
3. Паскарь, С.В. Патогенетические подходы в лечении билиарного панкреатита / С.В. Паскарь // *Вестн. Рос. Воен.-мед. акад.* – 2010. – Т. 3, № 31. – С. 78–83.
4. Современные подходы к комплексному лечению билиарного панкреонекроза / М.Д. Дибиров [и др.] // *НМП.* – 2014. – Т. 1. – С. 17–19.
5. Современные представления о патогенезе, диагностике и хирургическом лечении билиарного панкреатита / С.Я. Ивануса [и др.] // *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.* – 2017. – Т. 176, № 1. – С. 120–124.
6. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis / M.B. Zilio [et al.] // *HPB.* – 2019. – Vol. 21, № 3. P. 259–67.
7. Acute Pancreatitis in Five European Countries: Etiology and Mortality / L. Gullo [et al.] // *Pancreas.* – 2002. Vol. 24, № 3. – P. 223–7.
8. An Update on Recurrent Acute Pancreatitis: Data From Five European Countries / L. Gullo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, № 8. – P. 1959–62.
9. Analysis of Factors Associated with the Severity of Acute Pancreatitis according to Etiology / D.B. Kim [et al.] // *Gastroenterol. Res. Practi.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1219464.
10. Cho, J.H. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies:

alcohol and gallstone / J.H. Cho, T.N. Kim, S.B. Kim // *BMC Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 87.

11. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62. – P. 102–111.

12. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography / C.L. Liu [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 423–31.

13. Comparative study of the outcome between alcohol and gallstone pancreatitis in a high-volume tertiary care center / J. Samanta [et al.] // *JGH Open.* – 2019. – Vol. 3. – P. 338–343.

14. Comparison of clinical course of Acute Biliary and Non-Biliary Pancreatitis / A. Bhattarai [et al.] // *JSSN.* – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 26–34.

15. Definitive management of gallstone pancreatitis in England / Y. El-Dhuwaib [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2012. – Vol. 94, № 6. – P. 402–406.

16. Early Ductal Decompression Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis With Ampullary Obstruction A Prospective Randomized Clinical Trial / J.M. Acosta [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243, № 1. – P. 33–40.

17. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study / M. Nesvaderani [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 23, Pt A. – P. 68–74.

18. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis / E.J.M. van Geenen [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 495–502.

19. Gallstone Pancreatitis in Older Patients: Are We Operating Enough? / M.D. Trust [et al.] // *Surgery*. – 2011. Vol. 150, № 3. – P. 515–525.
20. Gallstone Pancreatitis: A Review / D. Cucher [et al.] // *Surg. Clin. N. Am.* – 2014. – Vol. 94. – P. 257–280.
21. Hazem, Z.M. Acute Biliary Pancreatitis: Diagnosis and Treatment / Z.M. Hazem // *Saudi J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 3. P. 147–155.
22. Hu, C. Treatment strategy for gallstone pancreatitis and the timing of cholecystectomy / C. Hu, S-Q. Shen, Z-B. Chen // *World J. Meta-Anal.* – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 42–48.
23. Hwang, S.S. Gallstone Pancreatitis Without Cholecystectomy / S.S. Hwang, B.H. Li, P.I. Haigh // *JAMA Surg.* – 2013. – Vol. 148, № 9. – P. 867–872.
24. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13. – P. 1–15.
25. Ito, K. Timing of Cholecystectomy for Biliary Pancreatitis: Do the Data Support Current Guidelines? / K. Ito, H. Ito, E.E. Whang // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12, № 12. – P. 2164–70.
26. Lerch, M.M. The Role of Bile Acids in Gallstone-Induced Pancreatitis / M.M. Lerch, A.A. Aghdassi // *Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 138, № 2. – P. 429–33.
27. Lerch, M.M. Gallstone-related pathogenesis of acute pancreatitis / M.M. Lerch, A.A. Aghdassi // *Pancreapedia* [Internet]. – 2016. – Available from: <http://dx.doi.org/10.3998/panc.2016.24>.
28. Lightner, A.M. Pathophysiology of gallstone pancreatitis/A.M. Lightner, K.S. Kirkwood // *Front Biosci.* – 2001. – Vol. 6. – P. E 66–76.
29. Long-term Effectiveness of Cholecystectomy and Endoscopic Sphincterotomy in the Management of Gallstone Pancreatitis / A. Mustafa [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2014. – Vol. 28, №1. – P. 127–33.
30. Lowenfels, A.B. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, T. Sullivan // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 97–103.
31. Management Guidelines for Gallstone Pancreatitis. Are the Targets Achievable? / P. Sanjay [et al.] // *JOP*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 43–47.
32. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019 / A. Masamune [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 55. – P. 1062–1071.
33. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study / P.G. Lankisch [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2797–2805.
34. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study / S.L. Jee [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 47–54.
35. Proinflammatory Cytokines in Alcohol or Gallstone Induced Acute Pancreatitis. A Prospective Study / S. Novovic [et al.] // *JOP*. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 256–262.
36. Raraty, M.G. Epidemiology and Etiology of Acute Biliary Pancreatitis / M.G. Raraty, A. Sheel, J.P. Neoptolemos // In: Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, Buchler MW, Lerch MM, Neoptolemos JP, Shimosegawa T, Whitcomb DC, editors. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley&Sons, Inc.; 2018. pp. 146–157.
37. Recurrence of Acute Gallstone Pancreatitis and Relationship With Cholecystectomy or Endoscopic Sphincterotomy / V. Hernandez [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 12. – P. 2417–23.
38. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy / E.J.M. van Geenen [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2009. – Vol. 23. – P. 950–956.
39. Recurrent Biliary Acute Pancreatitis Is Frequent in a Real-World Setting / S. Stigliano [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2018. – Vol. 50, № 3. – P. 277–282.
40. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis / U.A. Ali [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 738–746.
41. Same-admission versus delayed cholecystectomy for mild acute biliary pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / Y-X. Lyu [et al.] // *BMC Surg.* – 2018. – Vol. 18. – P. 111.
42. Shafi, A.A. Gallstone pancreatitis management: Are we following the guidelines? / A.A. Shafi, G. Al Saied, B.N. Al Harti // *Saudi J. Health Sci.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 15–19.
43. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe / S.E. Roberts [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 155–165.
44. Time Trends in Incidence, Etiology, and Case Fatality Rate of the First Attack of Acute Pancreatitis / T. Omdal [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46, № 11. – P. 1389–98.
45. Vonlaufen, A. Molecular mechanisms of pancreatitis: Current opinion / A. Vonlaufen, J.S. Wilson, M.V. Apte // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 1339–1348.

References

1. Bagnenko, S.F. *Hirurgicheskaya pankreatologiya* / S.F. Bagnenko, A.A. Kurygin, G.I. Sinenchenko. – SPb.: Rech', 2009. – 798 s.: il.
2. Diagnostika i lechenie ostrogo biliarnogo pankreatita / S.G. SHapoval'yanc [i dr.] // *Annaly hirurg. gepatol.* – 2009. T. 14, № 1. – S. 29–33.
3. Paskar', S.V. Patogeneticheskie podhody v lechenii biliarnogo pankreatita / S.V. Paskar' // *Vestn. Ros. Voen.-med. akad.* – 2010. – T. 3, № 31. – S. 78–83.
4. Sovremennye podhody k kompleksnomu lecheniyu biliarnogo pan-kreonekroza / M.D. Dibirov [i dr.] // *NMP*. – 2014. – T. 1. – S. 17–19.
5. Sovremennye predstavleniya o patogeneze, diagnostike i hirurgich-eskom lechenii biliarnogo pankreatita / S.Ya. Ivanusa [i dr.] // *Vestn. hi-rurgii im. I.I. Grekova*. – 2017. – T. 176, № 1. – S. 120–124.
6. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pan-creatitis / M.B. Zilio [et al.] // *HPB*. – 2019. – Vol. 21, № 3. P. 259–67.
7. Acute Pancreatitis in Five European Countries: Etiology and Mortality / L. Gullo [et al.] // *Pancreas*. – 2002. Vol. 24, № 3. – P. 223–7.
8. An Update on Recurrent Acute Pancreatitis: Data From Five Europe-an Countries / L. Gullo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, № 8, – P. 1959–62.
9. Analysis of Factors Associated with the Severity of Acute Pancreatitis according to Etiology / D.B. Kim [et al.] // *Gastroenterol. Res. Practi.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1219464.
10. Cho, J.H. Comparison of clinical course and outcome of acute pancre-atitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone / J.H. Cho, T.N. Kim, S.B. Kim // *BMC Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 87.

11. *Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus* / P.A. Banks [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 102–111.
12. *Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography* / C.L. Liu [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 423–31.
13. *Comparative study of the outcome between alcohol and gallstone pancreatitis in a high-volume tertiary care center* / J. Samanta [et al.] // *JGH Open*. – 2019. – Vol. 3. – P. 338–343.
14. *Comparison of clinical course of Acute Biliary and Non-Biliary Pancreatitis* / A. Bhattarai [et al.] // *JSSN*. – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 26–34.
15. *Definitive management of gallstone pancreatitis in England* / Y. El-Dhuwaib [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2012. – Vol. 94, № 6. – P. 402–406.
16. *Early Ductal Decompression Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis With Ampullary Obstruction A Prospective Randomized Clinical Trial* / J.M. Acosta [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243, № 1. – P. 33–40.
17. *Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retro-spective cohort study* / M. Nesvadrani [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 23, Pt A. – P. 68–74.
18. *Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis* / E.J.M. van Geenen [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 495–502.
19. *Gallstone Pancreatitis in Older Patients: Are We Operating Enough?* / M.D. Trust [et al.] // *Surgery*. – 2011. Vol. 150, № 3. – P. 515–525.
20. *Gallstone Pancreatitis: A Review* / D. Cucher [et al.] // *Surg. Clin. N. Am.* – 2014. – Vol. 94. – P. 257–280.
21. *Hazem, Z.M. Acute Biliary Pancreatitis: Diagnosis and Treatment* / Z.M. Hazem // *Saudi J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 3. P. 147–155.
22. *Hu, C. Treatment strategy for gallstone pancreatitis and the timing of cholecystectomy* / C. Hu, S-Q. Shen, Z-B. Chen // *World J. Meta-Anal.* – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 42–48.
23. *Hwang, S.S. Gallstone Pancreatitis Without Cholecystectomy* / S.S. Hwang, B.H. Li, P.I. Haigh // *JAMA Surg.* – 2013. – Vol. 148, № 9. – P. 867–872.
24. *IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines* // *Pancreatol. gy.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1–15.
25. *Ito, K. Timing of Cholecystectomy for Biliary Pancreatitis: Do the Data Support Current Guidelines?* / K. Ito, H. Ito, E.E. Whang // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12, № 12. – P. 2164–70.
26. *Lerch, M.M. The Role of Bile Acids in Gallstone-Induced Pancreatitis* / M.M. Lerch, AA. Aghdassi // *Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 138, № 2. – P. 429–33.
27. *Lerch, M.M. Gallstone-related pathogenesis of acute pancreatitis* / M.M. Lerch, A.A. Aghdassi // *Pancreapedia [Internet]*. – 2016. – Available from: <http://dx.doi.org/10.3998/panc.2016.24>.
28. *Lightner, A.M. Pathophysiology of gallstone pancreatitis* / A.M. Lightner, K.S. Kirkwood // *Front Biosci.* – 2001. – Vol. 6. – E 66–76.
29. *Long-term Effectiveness of Cholecystectomy and Endoscopic Sphincterotomy in the Management of Gallstone Pancreatitis* / A. Mustafa [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2014. – Vol. 28, №1. – P. 127–33.
30. *Lowenfels, A.B. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis* / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, T. Sullivan // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 97–103.
31. *Management Guidelines for Gallstone Pancreatitis. Are the Targets Achievable?* / P. Sanjay [et al.] // *JOP*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 43–47.
32. *Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019* / A. Masamune [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 55. – P. 1062–1071.
33. *Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study* / P.G. Lankisch [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2797–2805.
34. *Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study* / S.L. Jee [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 47–54.
35. *Proinflammatory Cytokines in Alcohol or Gallstone Induced Acute Pancreatitis. A Prospective Study* / S. Novovic [et al.] // *JOP*. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 256–262.
36. *Raraty, M.G. Epidemiology and Etiology of Acute Biliary Pancreatitis* / M.G. Raraty, A. Sheel, J.P. Neoptolemos // In: *Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, Buchler MW, Lerch MM, Neoptolemos JP, Shimosegawa T, Whitcomb DC, editors. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery.* 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley&Sons, Inc.; 2018. pp. 146–157.
37. *Recurrence of Acute Gallstone Pancreatitis and Relationship With Cholecystectomy or Endoscopic Sphincterotomy* / V. Hernandez [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 12. – P. 2417–23.
38. *Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy* / E.J.M. van Geenen [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2009. – Vol. 23. – P. 950–956.
39. *Recurrent Biliary Acute Pancreatitis Is Frequent in a Real-World Setting* / S. Stigliano [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2018. – Vol. 50, № 3. – P. 277–282.
40. *Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis* / U.A. Ali [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 738–746.
41. *Same-admission versus delayed cholecystectomy for mild acute biliary pancreatitis: a systematic review and meta-analysis* / Y-X. Lyu [et al.] // *BMC Surg.* – 2018. – Vol. 18. – P. 111.
42. *Shafi, A.A. Gallstone pancreatitis management: Are we following the guidelines?* / A.A. Shafi, G. Al Saied, B.N. Al Harthi // *Saudi J. Health Sci.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 15–19.
43. *The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe* / S.E. Roberts [et al.] // *Pancreatol. gy.* – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 155–165.
44. *Time Trends in Incidence, Etiology, and Case Fatality Rate of the First Attack of Acute Pancreatitis* / T. Omdal [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46, № 11. – P. 1389–98.
45. *Vonlaufen, A. Molecular mechanisms of pancreatitis: Current opinion* / A. Vonlaufen, J.S. Wilson, M.V. Apte // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 1339–1348.

Поступила 06.02.2023 г.