

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ34887>

Возможности ранней диагностики и прогнозирования осложненных клинических форм хронического панкреатита



С.В. Тарасенко¹, А.А. Натальский¹, О.Д. Песков¹, А.Ю. Богомолов¹,
А.А. Никифоров¹, Е.О. Авилушкина¹, П.В. Тараканов¹

¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Цель. Улучшение методов диагностики осложненных клинических форм хронического панкреатита (ХП) путем оценки клинического значения полиморфизмов генов катионического трипсина (PRSS1), панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1), трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), алькогольдегидрогеназы (ADH) у больных осложненными и неосложненными клиническими формами ХП.

Материалы и методы. Исследование выполнялось на клинической базе кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей г. Рязани в 2014–2019 гг. Обследовано 108 пациентов обоих полов в возрасте от 25 до 65 лет, 38 из них перенесли хирургическое лечение осложненного ХП, 20 — с осложненным ХП без хирургического вмешательства, 50 — с неосложненным ХП (группа контроля). Проведено сравнительное клиническое исследование с контрольной группой пациентов, одновременно выполнялось определение генотипа на 1-е и 10-е сут, контроль лабораторных показателей. Выделение ДНК для анализа из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НПФ Литех, Россия).

Результаты. Полиморфизма гена катионического трипсина PRSS1 и гена муковисцидоза-2 CFTR2 выявлено не было, предсказательная ценность указанных полиморфизмов является незначительной. Для полиморфизма гена муковисцидоза-1 CFTR1 отношение шансов 0,444, но без статистической значимости. Среди пациентов с осложненными клиническими формами ХП чаще регистрировалась мутация гена катионического трипсина PRSS1 ($\chi^2 = 6,453$, $p = 0,012$) и ADH ($\chi^2 = 14,176$, $p = 0,001$), тогда как для гена CFTR-1 $\chi^2 = 0,873$ ($p = 0,351$), CFTR-2 χ^2 не определен, SPINK1 — $\chi^2 = 0,873$, ($p = 0,351$). Показано, что полиморфизмы генов ADH и катионического трипсина PRSS1 соответствуют более выраженным структурным изменениям в паренхиме и протоковой системе поджелудочной железы, обуславливают большую вероятность развития осложнений, тяжелого течения заболевания и меньшую эффективность консервативного лечения; полиморфизм гена ADH увеличивает риск развития кистозной формы ХП ($\chi^2 = 5,898$, $p = 0,016$).

Заключение. Определение полиморфизма гена ADH и катионического трипсина рекомендуется использовать в комплексной диагностике ХП, при уточнении показаний к хирургическому лечению пациентов с ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит; полиморфизм генов; диагностика; кисты поджелудочной железы; PRSS1; SPINK1; CFTR; ADH

Как цитировать:

Тарасенко С.В., Натальский А.А., Песков О.Д., Богомолов А.Ю., Никифоров А.А., Авилушкина Е.О., Тараканов П.В. Возможности ранней диагностики и прогнозирования осложненных клинических форм хронического панкреатита // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2021. Т. 29. № 2. С. 267–276. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ34887>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ34887>

Possibilities of the early diagnosis and prognosis of complicated clinical forms of chronic pancreatitis

Sergey V. Tarasenko¹, Alexander A. Natalskiy¹, Oleg D. Peskov¹,
Aleksey Yu. Bogomolov¹, Alexander A. Nikiforov¹, Elena O. Avilushkina¹,
Pavel V. Tarakanov¹

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

AIM: This study aimed to improve the methods for the diagnosis of complicated clinical forms of chronic pancreatitis (CP) by evaluating the clinical significance of the polymorphisms of the genes of cationic trypsinogen (PRSS1), pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1), transmembrane regulator of cystic fibrosis (CFTR), and alcohol dehydrogenase (ADH) in patients with complicated and uncomplicated forms of CP.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out on the clinical base of the Department of Hospital Surgery, Ryazan State Medical University, Center for Surgery of Liver, Pancreas, and Biliary Tract in Ryazan in 2014–2019. A total of 108 patients of both genders aged 25–65 years were examined. Of these patients, 38 were surgically treated for complicated CP, 20 had complicated CP without surgery, and 50 had uncomplicated CP (control group). A comparative clinical study with the control group of patients was performed, and the genotype was simultaneously determined on days 1 and 10 under controlled laboratory parameters. DNA was isolated from the leukocytes of the whole blood by using a DNA-expressing blood reagent (000 NPF Litekh, Russia) for further analysis.

RESULTS: No polymorphism of cationic trypsinogen PRSS1 gene and cystic fibrosis-2 CFTR2 gene was found. The predictive value of these polymorphisms was insignificant. For the polymorphism of CFTR1 cystic fibrosis-1 gene, the odds ratio was 0.444, but this finding was not significant. Among patients with the complicated clinical forms of CP, mutations were observed in the PRSS1 cationic trypsinogen gene ($\chi^2 = 6.453$, $p = 0.012$) and ADH ($\chi^2 = 14.176$, $p = 0.001$). Conversely, they were not detected in the CFTR-1 gene ($\chi^2 = 0.873$, $p = 0.351$), CFTR-2 (χ^2 was not determined), and SPINK1 ($\chi^2 = 0.873$, $p = 0.351$). The polymorphisms of the ADH and PRSS1 genes of cationic trypsinogen were associated with more evident structural changes in the parenchyma and ductal system of the pancreas. They also had a higher likelihood of complications, severe disease course, and a lower efficiency of conservative treatment. The polymorphism of the ADH gene increased the risk of the development of the cystic form of CP ($\chi^2 = 5.898$, $p = 0.016$).

CONCLUSION: The polymorphism of ADH and cationic trypsinogen genes should be determined and used for the complex diagnosis of CP to specify indications for the surgical treatment of patients with CP.

Keywords: *chronic pancreatitis; gene polymorphism; diagnostics; pancreatic cysts; PRSS1; SPINK1; CFTR; ADH*

To cite this article:

Tarasenko SV, Natalskiy AA, Peskov OD, Bogomolov AY, Nikiforov AA, Avilushkina EO, Tarakanov PV. Possibilities of the early diagnosis and prognosis of complicated clinical forms of chronic pancreatitis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):267–276. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ34887>

Проблема хронического панкреатита (ХП) приобретает всё большую актуальность и значимость в общей структуре хирургической патологии [1]. Хронический панкреатит (ХП) — хроническое заболевание поджелудочной железы (ПЖ) с *длительным характером течения, неуклонным прогрессированием с морфологической перестройкой паренхимы ПЖ и ее протоков*. На сегодняшний день ХП является социально значимым заболеванием, отмечается омоложение заболевания, рост распространенности преимущественно среди лиц трудоспособного возраста, что является причиной длительных сроков нетрудоспособности или инвалидизации [1,2].

По данным статистических сборников Минздрава РФ и отчета хирургической службы Центра хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, в РФ и Рязанской области отмечается ежегодный рост заболеваемости ХП, на высоком уровне остается хирургическая активность, наметилась тенденция к увеличению процентного отношения малоинвазивных хирургических вмешательств.

ХП определяется как мультифакториальное и полипатогенетическое заболевание. *Совокупность внешних и внутренних, в т.ч. генетических, факторов определяет вероятность развития ХП в течение жизни человека и тяжесть характера течения*. Своевременная диагностика, раннее выявление ХП и прогнозирование характера его течения позволят выполнять радикальное хирургическое вмешательство в оптимальные сроки у пациентов без декомпенсации сопутствующей соматической патологии и осложнений ХП [2]. Определение полиморфизмов генов в настоящее время широко применяется во многих отраслях медицины [3]. Выявление генетической предрасположенности позволит предотвращать клиническую манифестацию осложненных форм ХП и, возможно, выработать новые комплексные подходы к диагностике, профилактике и своевременному выявлению показаний к хирургическому лечению ХП [4,5].

Цель — улучшение методов диагностики осложненных клинических форм хронического панкреатита путем оценки клинического значения полиморфизмов генов катионического трипсиногена (PRSS1), панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1), трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), алькогольдегидрогеназы (ADH) у больных осложненными и неосложненными клиническими формами хронического панкреатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на клинической базе кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (РязГМУ), Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей г. Рязани в 2014–2019 гг. Пациенты проживали в г. Рязани и Рязанской области.

Проведено сравнительное клиническое исследование с контрольной группой пациентов. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2008 года, Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика — Good Clinical Practice (GCP) ГОСТ Р 52379-2005». На проведение исследования получено одобрение Локального этического комитета РязГМУ (2013 г.).

Критерии включения: возраст 18–80 лет, признаки ХП («определенный» или «вероятный» ХП по классификации M-ANNHEIM), наличие структурных изменений паренхимы ПЖ согласно Кембриджской классификации, возможность забора венозной крови с целью определения полиморфизмов генов, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: приступ или рецидив острого панкреатита, признаки панкреонекроза; острые заболевания желчного пузыря и желчевыводящих протоков, требующие оказания хирургического пособия (острый холецистит, холедохолитиаз); гастриннома ПЖ (синдром Золлингера-Эллисона); хронический ишемический абдоминальный синдром; цирроз печени не зависимо от причин и уровня компенсации; хроническая диарея, не связанная с ХП; декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек и др. [6]); любые злокачественные новообразования органов пищеварения и других локализаций, проведение химиотерапии или лучевой терапии в анамнезе; сахарный диабет 1 типа; наличие информации об участии пациента на текущий момент в каких-либо клинических исследованиях.

Всего в исследование были включены 108 пациентов. Сформировано 2 группы: *основная* (n = 58) — пациенты с осложненными клиническими формами ХП, которым выполнена или предполагается выполнить резекционное вмешательство на ПЖ, и *контрольная* (n = 50). Под *осложненными клиническими форма-*

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов с хроническим панкреатитом

Параметры	1-я группа	2-я группа	Всего
n	58	50	108
Мужчин, n (%)	49 (84,5)	39 (78,0)	88 (81,5)
Женщин, n (%)	9 (15,5)	11 (22,0)	20 (18,5)
Возраст, М ± m, лет	44,7 ± 5,1	45,4 ± 3,2	44,6 ± 2,5

ми понимали хронический абдоминальный болевой синдром, синдром портальной гипертензии, синдром механической желтухи, дуоденостаз [7]. Контрольная группа включала в себя пациентов с ХП рецидивирующего течения, не сопровождавшегося формированием вышеуказанных осложнений. Под резекционными вмешательствами понимали резекции ПЖ по Frey, Beger, в т.ч., в Бернской модификации. Все пациенты были обследованы согласно стандартам обследования при ХП. Клинико-демографическая характеристика групп представлен в таблице 1.

Кроме того, пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1А — пациенты, которым уже выполнено резекционное вмешательство и 1Б — пациенты, которым показано радикальное хирургическое лечение, но оно не выполнено на момент исследования по различным причинам: пациенты проходят предоперационную подготовку и коррекцию терапии осложнений и сопутствующих заболеваний, отказались от хирургического вмешательства по личным причинам.

Кроме выполнения лабораторно-инструментальных методов, включенных в стандарт обследования пациентов с ХП [8,9], выполнялось определение полиморфизмов генов. Одновременно выполнялось определение генотипа на 1-е и 10-е сутки, контроль лабораторных показателей. Образцы, используемые для проведения генетического типирования, были получены из периферической венозной цельной крови. Забор материала осуществляли с использованием вакуумных пробирок с нанесённым на стенки антикоагулянтом ЭДТА-КЗ. Выделение ДНК для анализа из лейкоцитов цельной крови происходило с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НПФ Литех, Россия). Затем проводилась аллель-специфичная полимеразная цепная реакция (ПЦР) с последующим разделением продуктов амплификации с помощью электрофореза. С образцом выделенной ДНК выполняли две параллельные реакции амплификации — по одной с каждой парой аллель-специфичных праймеров. Для разделения продуктов реакции амплификации использовался

3% агарозный гель. Для визуализации результатов электрофореза в качестве красителя использовали 1% раствор бромистого этидия. Применялось ультрафиолетовое излучение с длиной волны 310 нм с целью визуализации фрагментов ДНК. Результаты анализа флуоресцентного сигнала для каждого из образцов позволяют дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля в гетеро- или гомозиготной форме. Определение полиморфизмов проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ. При проведении реакции амплификации в ультрафиолетовом спектре определяется свечение одного или нескольких участков.

Для исследования определялись следующие полиморфизмы: мутации в гене катионного трипсиногена PRSS1 (Arg122His), мутации в гене панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 (Asn34Ser), мутации в гене муковисцидоза-1 CFTR (Phe508Del), мутации в гене муковисцидоза-2 CFTR (Gly542Ter), мутации в гене алкогольдегидрогеназы (ADH1B Arg47His) (ADH2*1/ADH2*2).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием программного обеспечения Excel 2016 (Microsoft, США), Stat Soft Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США) на персональном компьютере в среде операционной системы Microsoft Windows 10. Для описания признаков с нормальным распределением, использовались среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего (m) с учётом 95% доверительного интервала, запись результатов дана в виде М ± m. Для сравнения двух групп пациентов с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента, с отличающимся от нормального — U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения относительных показателей качественных признаков (частот и долей) между двумя независимыми группами использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора применён показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 2. Средний возраст манифестации хронического панкреатита и средняя длительность заболевания

Клинические критерии	Группа 1, n = 58	Группа 2, n = 50	p
Длительность анамнеза, М ± m, лет	4,4 ± 1,9	5,9 ± 1,8	0,57
Средний возраст манифестации хронического панкреатита, М ± m, лет	39,1 ± 2,3	38,4 ± 1,1	0,78

Таблица 3. Результаты генотипирования у пациентов с хроническим панкреатитом

	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	p для F-критерий	p для критерий χ^2	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	ОШ (95% ДИ)
PRSS1 (R122H)						
Гетерозигота	7 (12,1)	0	< 0,05	0,012	0,237	*
Гомозигота	51 (87,9)	50 (100)				
SPINK1 (N34S)						
Гетерозигота	4 (6,9)	2 (4,2)	> 0,05	0,351	0,09	0,444 (0,078–2,536)
Гомозигота	54 (93,1)	48 (96,0)				
CFTR1 (del508)						
Гетерозигота	4 (6,9)	2 (4,2)	> 0,05	0,351	0,09	0,444 (0,078–2,536)
Гомозигота	54 (93,1)	48 (96,0)				
CFTR2 (Gly542Ter)						
Гетерозигота	0 (0)	0 (0)	> 0,05	1	–	*
Гомозигота	58 (100)	50 (100)				
ADH (ADH1B*2)						
Гетерозигота	21 (36,2)	3 (6,0)	< 0,05	0,001	0,341	8,892 (2,462–32,114)
Гомозигота	37 (63,8)	47 (94,0)				

Примечание: * — расчет ОШ невозможен, т.к. одно из значений равно 0

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты были опрошены на предмет манифестации (появления первых признаков заболевания, табл. 2). Таким образом, длительность анамнеза у пациентов первой и второй групп не имеет статистически достоверных различий, как и средний возраст манифестации ХП. Следует отметить, что у пациентов обеих групп средний возраст манифестации приходился на трудоспособный возраст. Результаты выполненного генотипирования отражены в таблице 3.

Для гена ADH получены статистически значимые различия по критериям Фишера и Пирсона

и наибольшее среди всех других значение ОШ, что авторы расценивают как положительную корреляционную связь между полиморфизмом данного гена и риском развития ХП. Полиморфизма гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1и гена муковисцидоза-2 CFTR2 выявлено не было — предсказательная ценность указанных полиморфизмов расценена как несущественная. Для полиморфизма гена муковисцидоза-1 CFTR1 ОШ составило 0,444, но без статистической значимости (95% ДИ: 0,078–2,536).

Статистически значимыми оказались результаты исследования полиморфизмов генов катио-

Таблица 4. Полиморфизм генов у пациентов с кистозной и не кистозной формами хронического панкреатита

Полиморфизм гена	Кистозная форма, n (%)	Некистозная форма, n (%)	p для критерий χ^2	p для критерий Фишера	ОШ (95% ДИ)
n	45	13	—	—	—
SPINK1	3 (6,7)	1 (7,7)	0,898	> 0,05	1,2 (0,082–9,009)
PRSS1	5 (11,1)	2 (15,4)	0,667	> 0,05	0,688 (0,117–4,038)
CTFR-1	3 (6,7)	1 (7,7)	0,898	> 0,05	1,2 (0,082–9,009)
CTFR-2	0	0	*	> 0,05	*
ADH*	20 (44,4)	1 (7,7)	0,016	< 0,05	9,6 (1,149–80,226)

Примечание: * — расчет значения невозможен

**Рис. 1.** Место анализа на полиморфизм генов (выделено) в алгоритме диагностики хронического панкреатита.

Примечание: представленный алгоритм является собственной разработкой авторского коллектива на основании актуальных принципов ведения пациентов с хроническим панкреатитом.

нического трипсиногена PRSS1 и алкогольдегидрогеназы ADH, при этом, ОШ для ADH оказалось максимальным — указанные полиморфизмы с высокой степенью достоверности могут быть использованы в комплексной диагностике ХП и прогнозирования развития его осложненных клинических форм. Следует также отметить большую степень совпадения полученных результатов с информацией, встречающейся в литературе стран азиатского региона.

У 45 (77,6%) пациентов 1 группы отмечалось наличие ретенционных и постнекротических кист в паренхиме ПЖ. Поскольку из данных литературы известно, что нарушение структуры и функции некоторых белков и ферментов могут приводить к аутолизу паренхимы и формированию кист, нами была исследована возможная связь между полиморфизмами генов и риском развития кистозной формы ХП (табл. 4). Статистически значимая связь между полиморфизмом гена и риском развития кистозной формы ХП существует только для ADH. Таким образом, наличие у пациента полиморфизма гена алкогольдегидрогеназы увеличивает риск развития кистозной формы поражения паренхимы ПЖ. Таким образом, полученные результаты обуславливают целесообразность включения определения полиморфизма генов в комплексной диагностике ХП (рис. 1).

ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов, страдающих осложненными клиническими формами хронического панкреатита, чаще встречается мутация гена катионического трипсиногена PRSS1 ($\chi^2 = 6,453$, $p = 0,012$) и ADH ($\chi^2 = 14,176$, $p = 0,001$). Для мутации генов

муковисцидоза-1 CFTR-1 ($\chi^2 = 0,873$, $p = 0,351$), муковисцидоза-2 CFTR-2 (χ^2 невозможно определить) панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 ($\chi^2 = 0,873$, $p = 0,351$) подобной закономерности не зарегистрировано.

2. Полиморфизм гена ADH достоверно увеличивает риск развития кистозной формы хронического панкреатита ($\chi^2 = 5,898$, $p = 0,016$), т.е. позволяет определить предрасположенность к кистозной форме хронического панкреатита и обосновывает целесообразность наблюдения пациента в динамике (ультразвуковое исследование брюшной полости, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, компьютерная томография брюшной полости через 2–3 месяца).

3. Рекомендуется включение определения полиморфизма гена ADH и катионического трипсиногена в комплексную диагностику хронического панкреатита и использование результатов данного анализа при уточнении показаний к хирургическому лечению пациентов с хроническим панкреатитом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Бюджет Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

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

Вклад авторов: Тарасенко С. В. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, Натальский А.А. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, Песков О.Д. — сбор и обработка материала, Богомолов А.Ю. — дизайн исследования, написание текста, редактирование, Никифоров А.А. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, Авилушкина Е.О., Тараканов П.В. — написание текста, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robinson S.M., Rasch S., Beer S., et al. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, № 1. P. 7318. doi: 10.1038/s41598-019-43846-8
2. Калашник Р.С., Пархисенко Ю.А. Выбор способа хирургического лечения хронического калькулезного панкреатита // *Новости хирургии*. 2017. Т. 25, № 4. С. 340–349. doi: 10.18484/2305-0047.2017.4.340
3. Солодун М.В., Аксентьев С.Б., Никифоров А.А. Первые результаты оценки прогностической значимости полиморфизма гена CYP2C19 у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2013. № 3. С. 43–47.
4. Hasan A., Moscoso D.I., Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2018. Vol. 28, № 4. P. 587–603. doi: 10.1016/j.giec.2018.06.001
5. Hegyi E., Sahin-Tóth M. Genetic Risk in Chronic Pancreatitis: The Trypsin-Dependent Pathway // *Digestive Diseases and Sciences*. 2017. Vol. 62, № 7. P. 1692–1701. doi: 10.1007/s10620-017-4601-3
6. Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А. Диагностические маркеры хронического панкреатита у больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015. Вып. 118, № 6. С. 47–52.
7. Кригер А.Г., Будзинский С.А., Захарова М.А., и др. Комплексное лечение больного хроническим панкреатитом // *Хирургия*.

Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 11. С. 68-70. doi: 10.17116/hirurgia201811168

8. Treutlein J, Frank J, Streit F, et al. Genetic Contribution to Alcohol Dependence: Investigation of a Heterogeneous German Sample of Individuals with Alcohol Dependence, Chronic Alcoholic Pancreatitis, and Alcohol-Related Cirrhosis // *Genes*. 2017. Vol. 8, № 7. P. 183. doi: 10.3390/genes8070183

9. Политов С.Я., Балныков С.И. Значимость амилазного теста в прогнозе летальности больных панкреонекрозом в первые трое суток от начала заболевания // *Российский медико-биологический*

вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. № 1. 103-108.

10. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 8. С. 80-87. doi: 10.17116/terarkh201789880-87

11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2014. Т. 24, № 4. С. 70-97.

REFERENCES

- Robinson SM, Rasch S, Beer S, et al. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):7318. doi: 10.1038/s41598-019-43846-8
- Kalashnik RS, Parhisenko YA. Choice of Surgical Treatment Method of Chronic Calculous Pancreatitis. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(4):340-9. (In Russ). doi: 10.18484/2305-0047.2017.4.340
- Solodun MV, Aksentev SB, Nikiforov AA. The first results of evaluation gene CYP2C19 polymorphism's prognostic significance in patients with myocardial infarction. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2013;(3):43-7. (In Russ).
- Hasan A, Moscoso DI, Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2018;28(4):587-603. (In Russ). doi: 10.1016/j.giec.2018.06.001
- Hegy E, Sahin-Tóth M. Genetic Risk in Chronic Pancreatitis: The Trypsin-Dependent Pathway. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(7):1692-701. doi: 10.1007/s10620-017-4601-3
- Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YA. Diagnostic markers for chronic pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotype. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2015;118(6):47-52. (In Russ).
- Krieger AG, Budzinsky SA, Zakharova MA, et al. Complex treatment of patient with chronic pancreatitis. *Khirurgiya*. 2018;(11):68-70. (In Russ). doi: 10.17116/hirurgia201811168
- Treutlein J, Frank J, Streit F, et al. Genetic Contribution to Alcohol Dependence: Investigation of a Heterogeneous German Sample of Individuals with Alcohol Dependence, Chronic Alcoholic Pancreatitis, and Alcohol-Related Cirrhosis. *Genes*. 2017;8(7):183. doi: 10.3390/genes8070183
- Polotov SY, Balnykov SI. The amylase test significance in the prediction of mortality of patients with necrotizing pancreatitis in the first three days of the disease onset. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;(1):103-8. (In Russ).
- Khat'kov IE, Mayev IV, Bordin DS, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Enzyme replacement therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(8):80-7. (In Russ). doi: 10.17116/terarkh201789880-87
- Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):70-97. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Сергей Васильевич Тарасенко — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-6831>

***Александр Анатольевич Натальский** — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-3440>
e-mail: lorey1983@mail.ru

Олег Дмитриевич Песков — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-3461>

AUTHORS INFO

Sergey V. Tarasenko — MD, Dr.Sci.(Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-6831>

***Alexander A. Natalskiy** — MD, Dr.Sci.(Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-3440>
e-mail: lorey1983@mail.ru

Oleg D. Peskov — MD, Cand.Sci.(Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-3461>

Алексей Юрьевич Богомолов — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8095-3968>

Александр Алексеевич Никифоров — к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-4528>

Елена Олеговна Авилушкина — ординатор кафедры госпитальной хирургии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4742-0796>

Павел Витальевич Тараканов — ординатор кафедры госпитальной хирургии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-6603>

Aleksey Yu. Bogomolov — MD, Cand.Sci.(Med.), Assistant of the Department of Hospital Surgery, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8095-3968>

Alexander A. Nikiforov — MD, Cand.Sci.(Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy of the Faculty Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-4528>

Elena O. Avilushkina — Resident of the Department of Hospital Surgery, Ryazan State Medical University Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4742-0796>

Pavel V. Tarakanov — Resident of the Department of Hospital Surgery, Ryazan State Medical University Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-6603>