

# ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

## НОВЫЕ ДАННЫЕ

В настоящей статье рассматриваются современные данные, посвященные этиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению хронического панкреатита и представляющие интерес для терапевтов и гастроэнтерологов. Обзор приведенных данных свидетельствует о прогрессе в понимании этиологии ХП, появлении новых информативных диагностических методик, определенной переоценке клинических данных и лечебных подходов.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, этиология, диагностика, лечение.

L.V. MASLOVSKY, MD

Central State Medical Academy of RF President Affairs Management

CHRONIC PANCREATITIS. NEW FINDINGS

This article presents modern data devoted to etiology, clinical manifestations, diagnostics and therapy of chronic pancreatitis that are of interest to therapists and gastroenterologists. The review of the provided data testifies about the progress in understanding of the CP etiology, appearance of new informative diagnostics methods, certain revaluation of clinical data and therapeutic approaches.

**Keywords:** chronic pancreatitis, etiology, diagnostics, therapy.

За последние несколько лет в области панкреатологии было выполнено большое количество работ, посвященных этиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП). В настоящей статье рассматриваются данные, представляющие интерес для терапевтов и гастроэнтерологов.

Роль генетических мутаций в генезе ХП изучается продолжительный отрезок времени. Наследственный панкреатит впервые был описан более 60 лет назад. Причиной его развития являются мутации генов, вовлеченных в регуляцию протеазно/антипротеазной системы (PRSS1, SPINK1, CTRC, CPA1). Наличие данных мутаций увеличивает вероятность развития не только наследственного, но и других вариантов панкреатита (идиопатического или алкогольного), особенно при дополнительном воздействии неблагоприятных внешних факторов, таких как алкоголь, курение и т. д.

У 40% больных идиопатическим рецидивирующим острым или хроническим панкреатитом выявляются мутации гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR) [2, 3]. Они способствуют сгущению секрета поджелудочной железы и предрасполагают к развитию эпизодов острого панкреатита и формированию ХП под влиянием различных факторов внешней среды (прием алкоголя или лекарств, употребление жирной пищи и т. д.).

Недавно была показана принципиально иная возможность развития ХП, которая обусловлена мутацией гена, кодирующего липазу [carboxyl-ester lipase gene (CEL)]. Наличие гибридной аллели [CEL-HYB] гена было выявлено в 14,1% (10/71) случаев семейного панкреатита по сравнению с 1,0% (5/478) в контроле; в 3,7% (42/1,122) случаев неалкогольного панкреатита по сравнению с 0,7% (30/4,152) в контроле (OR = 5,2; 95% CI = 3,2–8,5). Таким образом, риск развития ХП у носителей данного гена в 5 раз выше, чем в популяции. Экспрессия CEL-HYB

в клеточных моделях вызывала снижение липолитической активности и секреции, внутриклеточную аккумуляцию липазы и индуцировала аутофагию. Представленные данные показывают возможность развития ХП, не связанную с дефектами протеазно-антипротеазной системы или нарушением протоковой проходимости [1].

Известно, что приблизительно у 4–5% больных ХП в течение 20 лет развивается рак поджелудочной железы, особенно высока вероятность развития у пациентов с наследственным и тропическим панкреатитом [4, 5]. У части больных раком поджелудочной железы, приводя к обструкции панкреатических протоков, определенный отрезок времени может протекать под маской ХП. В исследовании Munigala S. и соавт. (2014) проводилось изучение частоты недиагностированного рака поджелудочной железы у пациентов с недавно (до 3 лет) установленным диагнозом ХП. Ретроспективный анализ данных 471 992 пациентов за 10-летний период показал, что у 917 больных (0,19%) был выявлен рак поджелудочной железы, у 2 175 пациентов (0,46%) диагноз ХП был установлен впервые. Рак поджелудочной железы, выявленный в течение 2 лет после постановки диагноза ХП, был обнаружен у 44 пациентов, что составило 4,8% от количества больных раком поджелудочной железы. Время, прошедшее от момента постановки диагноза ХП и до установления наличия рака поджелудочной железы, составило ≤ 60 дней у 14 пациентов, 3–12 месяцев – у 25 и 13–24 месяца – у 5 больных. Таким образом, у 5% больных раком поджелудочной железы первоначально ошибочно был поставлен диагноз ХП. О возможности рака поджелудочной железы необходимо помнить у пациентов в возрасте старше 40 лет, особенно при отсутствии в анамнезе злоупотребления никотином и алкоголем [6].

В последние годы наблюдается заметный рост публикаций, посвященных аутоиммунному панкреатиту (АИП) [7–13]. Выделяют 2 типа АИП: I тип АИП – лимфоплазмо-

цитарный склерозирующий панкреатит рассматривается как панкреатическое проявление системного аутоиммунного расстройства – IgG4-ассоциированного заболевания; II тип АИП, идиопатический протоково-центрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями, видимо, является самостоятельным заболеванием ПЖ [8, 11, 12].

I тип АИП характеризуется: преимущественным возникновением у мужчин старше 50 лет, отсутствием болей или слабой их интенсивностью, быстрым прогрессированием экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности вследствие выраженной воспалительной инфильтрации панкреатических островков и ацинусов; развитием механической желтухи вследствие сочетанного с АИП IgG4-склерозирующего холангита; повышением уровня IgG4 в сыворотке крови; присутствием в сыворотке крови различных аутоантител, гипергаммаглобулинемии; диффузным или очаговым уплотнением поджелудочной железы по данным УЗИ, КТ, МРТ, часто принимаемым за карциному ПЖ (частота ошибочно выполненной панкреатэктомии примерно 30%). У больных АИП I типа часто наблюдаются внепанкреатические проявления заболевания: склерозирующий холангит – 49,9–73,9%, сиалоаденит 5,7–20,3%, дакриoadенит 1,0–5,1%, ретроперитонеальный фиброз – 2,0–9%, интерстициальный нефрит – 1,9–8,5%, лимфоаденопатия – 9,2–32,9%, тиреоидит – 7%, интерстициальная пневмония – 7%, орбитальные псевдоопухоли – 2%. При патогистологическом исследовании выявляется инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами и IgG4-позитивными плазмócитами, муароформный фиброз, облитерирующий флебит [9, 10, 13].

Частота II типа АИП в Восточной Азии составляет 1–6%, в то время как в Европе и Северной Америке от 15 до 38% от общего числа больных АИП. Болеют молодые пациенты, гендерные различия не существенны, уровень IgG и IgG4 не изменен, аутоантитела не выявляются. Клинические проявления включают абдоминальные боли и эпизоды острого панкреатита, в 16% случаев фиксируется неспецифический язвенный колит, возможно сочетание с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото. Гистологические признаки: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами, очаговая деструкция эпителия протоков. Позитивный ответ на кортикостероидную терапию характерен как для I, так и для II типа АИП [14–16].

Диагностика АИП I типа основана на комбинации пяти основных критериев:

1. Данные методов визуализации [паренхимы ПЖ (при КТ/МРТ), главного панкреатического протока – (ЭРХПГ, МРХПГ)].
2. Серологические данные (содержание IgG4 в сыворотке крови).
3. Вовлечение других органов.
4. Гистологическое исследование ткани ПЖ.
5. Ответ на терапию КС [7, 8].

Течение ХП, развитие экзо- и эндокринной недостаточности во многом определяется степенью выраженно-

сти фиброза. Получение биоптатов поджелудочной железы с последующей гистологической оценкой представляет известные сложности. Это послужило причиной для разработки неинвазивных методов оценки фиброза. Проводилось изучение корреляционной связи между данными МРТ с контрастным усилением/секретин стимулированной МРХПГ и результатами гистологического исследования поджелудочной железы у 57 больных некальцифицирующим панкреатитом, подвергшихся панкреатэктомии. Показано наличие сильной корреляционной связи между количеством признаков ХП по данным МРТ/сМРХПГ и гистопатологией у больных некальцифицирующим ХП ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,0001$ ). Наличие 2 и более признаков по данным МРТ/сМРХПГ позволяет надежно дифференцировать неизмененную ткань от фиброза поджелудочной железы ( $FS \geq 2$ ). Чувствительность данных МРТ/сМРХПГ в оценке фиброза составляла 65%, специфичность – 89%. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,88 (95% CI 0,76–0,99),  $p < 0,001$ . Так как значение AUC лежит в интервале от 0,8 до 0,9, качество модели можно оценить как «очень хорошее» по экспертной шкале для оценки значений AUC [17].

В другом исследовании проводилась количественная оценка выраженности фиброза поджелудочной железы. 120 больных с нормальной ПЖ составили контрольную группу (КГ) и 35 пациентов с опухолями ПЖ и последующей панкреатэктомией – основную группу (ОГ). Все пациенты подверглись проведению трансабдоминальной эластометрии поджелудочной железы. У больных КГ средние показатели эластометрии составили  $3,73 \pm 1,84$  кПа (без достоверных отличий показателей в головке, теле и хвосте ПЖ). У больных ОГ средние показатели эластометрии составили  $7,18 \pm 5,50$  кПа. Сопоставление показателей эластометрии и послеоперационного гистологического исследования показало, что степень выраженности фиброза достоверно коррелировала с показателями эластометрии ( $r = 0,724$ ,  $p < 0,001$ ) [18].

Еще одним способом количественной оценки фиброза поджелудочной железы является эндосонографическая эластография [20]. Проведение эндосонографической эластографии у 58 больных до выполнения панкреатэктомии с последующим сопоставлением данных с гистологической оценкой степени выраженности фиброза (выделяли 4 степени фиброза: нормальная структура, слабый, умеренный и тяжелый фиброз) показало, что показатели эластографии достоверно коррелировали со степенью фиброза. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,9, сделано заключение о высокой информативности эндосонографической эластометрии в диагностике панкреатического фиброза [24]. По данным Domínguez-Muñoz J.E. и соавт. [15], эндосонографическая эластография позволяет не только количественно оценивать выраженность фиброза поджелудочной железы при ХП, но и оценивать наличие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ). При обследовании 115 больных ХП различной этиологии у 35 пациентов (30,4%) по данным (13) С-триглицеридного дыхательного теста была выявлена ВСНПЖ. Коэффициент деформации (strain

ratio – SR) – показатель отражающий выраженность фиброза – был достоверно выше у больных с ВСНПЖ (4,89; 95% CI, 4,36–5,41) по сравнению с пациентами с нормальными показателями дыхательного теста (2,99; 95% CI, 2,82–3,16), где SR был меньше 2,5 ( $p < 0,001$ ). Вероятность наличия ВСНПЖ у больных с коэффициентом деформации (SR), превышающим 5,5 составила 92,8%. Авторы сделали вывод о том, что степень фиброза поджелудочной железы, определенная посредством эндоскопической эластографии позволяет определить вероятность наличия ВСНПЖ и необходимость проведения ферментозаместительной терапии у больных хроническим панкреатитом [19]. Возможность неинвазивного мониторинга фиброза поджелудочной железы представляется важной еще и потому, что идет активное изучение механизмов действия препаратов, способных уменьшать выраженность и тормозить развитие панкреатического фиброза (аллопуринол, камостат мезилат, витамин Е, триглитазон и др.).

В последние годы произошла смена концепции ВСНПЖ. В прошлом ВСНПЖ рассматривалась как (изолированный) органнй дефект, лечебные подходы (диета, фармакотерапия) были направлены в основном на уменьшение интенсивности симптомов (потеря веса, метеоризм, стеаторея и т. д.). В настоящее время ВСНПЖ рассматривается как состояние, которое приводит к развитию мальнутриции, и лечение должно быть направлено не только на контроль симптомов, но и на диагностику и коррекцию мальнутриции.

Мальнутриция (МН) определяется как дисбаланс между потребностями организма и поступлением питательных веществ, что наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей, нарушении утилизации в организме, избыточной потере или расходе, а также при комбинации указанных выше причин. К развитию мальнутриции при ХП приводит уменьшение объема принимаемой пищи; несбалансированное питание; мальдигестия из-за панкреатической недостаточности или резекции ПЖ; нарушение перистальтики; повышенные расходы энергии; применение медикаментов, снижающих внешнюю секрецию; сахарный диабет. Существуют манифестная (клиническая) и субклиническая формы (без очевидных симптомов, в т. ч. и при отсутствии снижения веса, но с лабораторными признаками МН, к которым относится снижение уровней альбумина, преальбумина, трансферина, ретинол-связывающего белка, жирорастворимых витаминов, Fe, Ca, Mg, Zn, Se, холестерина, лимфоцитов) [21–23]. В условиях МН развивается низкая толерантность макроорганизма к повреждению и стрессу, возникает высокий риск развития инфекции, СИБР, переломов, гипопотеинемии, дефицита витаминов и микроэлементов, возрастает смертность. В исследованиях многих авторов приведены данные о наличии дефицита всех жирорастворимых витаминов, витаминов группы В, фолиевой кислоты, кальция, магния, цинка, селена, меди у больных ХП [24]. Положения о том, что больные ХП подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и витамина В12, Ca с развитием остеопороза и

необходимо устранение этого дефицита, приняты в рекомендациях по ведению ХП во многих странах [26–29]. Следует отметить, что алгоритм ведения больных ХП с МН на сегодняшний день не разработан. Вопросы о том, какие показатели, у каких групп пациентов, в какие сроки надлежит определять и как корректировать тот или иной дефицит, подлежат дальнейшему изучению. Вопросы оценки и коррекции нутритивного статуса представляются важными в связи с тем, что МН, безусловно, оказывает влияние (наряду с другими факторами) на повышенную смертность больных ХП, которая в 60–75% случаев обусловлена внепанкреатическими причинами. В исследовании по изучению частоты и причин смертности при ХП, проведенном во Франции, проводилось сравнение выживаемости 240 больных ХП, сопоставимых по возрасту и полу. Результаты исследования показали увеличение смертности больных ХП за 20-летний период на 35,8% [30].

Еще одним немаловажным аспектом оценки МН являются данные о том, что сывороточные маркеры нутритивного статуса могут выступать в качестве показателей оценки функции поджелудочной железы, определяющих показания к заместительной ферментной терапии. Возможность диагностики ВСНПЖ, основанной на изучении маркеров нутритивного статуса, была продемонстрирована при исследовании 114 больных ХП, у 38 из них была констатирована экзокринная недостаточность. Сниженные значения гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего протеина, уровень магния ниже 2,05 мг/дл и повышение HbA1C были достоверно ассоциированы с наличием ВСНПЖ. Ни у одного пациента с наличием экзокринной недостаточности не было нормальных значений всех изучаемых показателей. На основании полученных данных сделано заключение о том, что сывороточные маркеры нутритивного статуса могут быть использованы для определения вероятности экзокринной недостаточности, а неизменные сывороточные маркеры нутритивного статуса исключают наличие ВСНПЖ с высокой негативной предсказательной ценностью [31]. Вероятность ВСНПЖ возрастает при увеличении количества измененных трофологических показателей. В одной из недавних работ этих же авторов к предлагаемой панели сывороточных маркеров добавлен циркулирующий витамин Е [32].

Целесообразность применения антиоксидантов для уменьшения панкреатической боли активно обсуждается. За последние годы было выполнено 3 метаанализа, в целом (слабо) положительно оценивающих эффективность антиоксидантов в купировании боли у больных ХП [33–35]. По данным одного из них, эффективной является многокомпонентная антиоксидантная терапия, содержащая селен, β-каротин, витамин С, витамин Е и метионин, в то время как использование одного антиоксиданта не оказывает влияния на боль [33].

Исследования, оценивающие влияние ферментной терапии на боль у больных ХП, характеризуются противоречивыми результатами. Основная роль в анальгетическом эффекте приписывается протеазам экзогенных ферментов, разрушающим холецистокинин (ХЦК) – рилизинг-пептид и снижающим выработку ХЦК, что приводит к

торможению выработки ферментов и уменьшению болей [37]. По мнению J.M. Braganza, разработавшей одну из теорий патогенеза ХП – теорию оксидативного стресса, ферментные препараты обладают антиоксидантным действием благодаря высокому содержанию в них селена, цинка и меди. Долговременное применение панкреатических экстрактов у больных болевой формой ХП следует рассматривать в контексте антиоксидантной терапии независимо от того, оказывают ли содержащиеся в них протеазы какое-либо дополнительное пользу [36].

Согласно современным рекомендациям, диагноз определенного панкреатита может быть поставлен при умеренной или выраженной степени морфологических изменений по данным инструментальных исследований. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что при такой степени изменений практически облигатно

присутствует ВСНПЖ и имеются показания для проведения ферментозаместительной терапии, независимо от наличия или отсутствия болей. Рекомендуемые в настоящее время дозы ферментных препаратов 100 000–150 000 ЕД липазной активности в сутки позволяют эффективно воздействовать на мальдигестию и проводить профилактику МН, предпочтение отдается микроинвазивным формам (микротаблеткам, микропеллетам, мини-микросферам).

Обзор приведенных данных свидетельствует о прогрессе в понимании этиологии ХП, появлении новых информативных диагностических методик, определенной переоценке клинических данных и лечебных подходов. Некоторые достижения в области панкреатологии будут доступны для практической медицины в будущем, некоторые можно и нужно использовать уже сейчас.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Fjeld K, Weiss FU, Lasher D. et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudo-gene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat Genet*, 2015 May, 47(5): 518-22.
2. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*, 1998, 339: 653-658.
3. Bishop MD, Freedman SD, Zielinski J et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum Genet*, 2005, 118: 372-381.
4. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*, 1993 May 20, 328(20): 1433-7.
5. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010 Jun, 24(3): 349-58.
6. 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.
7. Бугаев А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. М.: Форте Принт, 2014. 128 с.
8. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas*, 2011, 40(3): 352-358.
9. The Japan Pancreas Society, the Ministry of Health and Welfare Investigation Research Team for Intractable Pancreatic Disease. Clinical Diagnostic for Autoimmune Pancreatitis 2011 (Proposal). *J. Jpn. Pancreas (Suizo)*, 2012, 27: 17-25.
10. Chari ST, Kloeppel G, Zhang L et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*, 2010, 39: 549-554.
11. Hart PA, Zen Y, Chari ST Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*, 2015 Jul, 149(1): 39-51.
12. Beyer G, Ellenrieder V, Neeße A. Autoimmune Pancreatitis: Avoiding Unnecessary Procedures by Following International Consensus Guidelines. *Digestion*, 2015, 92: 171-172.
13. Meng Q, Xin L, Liu W et al. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Pancreatitis in China: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 2015, 10(6): e0130466.
14. Song TJ, Kim JH, Kim MH et al. Comparison of clinical findings between histologically confirmed type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27: 700-708.
15. Chari ST, Kloeppel G, Zhang L et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*, 2010, 39: 549-554.
16. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas*, 2011, 40: 809-814.
17. Trikulatanathan G et al. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced MRI With Secretin-Stimulated MRCP for Non-Calculic Chronic Pancreatitis: A Comparison With Histopathology. *Am J Gastroenterol*, 2015 Nov, 110(11): 1598-606.
18. UEG Week 2015 Oral Presentations. *United European Gastroenterology Journal*, 2015 October, 3(5 suppl): 1-145.
19. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Castiñeira Alvarino M, Luaces Regueira M, Lariño-Noia J. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(1): 136-142.
20. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE, Castiñeira-Alvarino M, Luaces-Regueira M, Lariño-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy*, 2013, 45(10): 781-788.
21. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б. и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. *Медицинский совет*, 2012, 2: 100-112.
22. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксп. клин. гастроэнтерол.*, 2012, 7: 10.
23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Квашиоркор взрослых при хроническом панкреатите. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2008, 4: 3-11.
24. Itoh Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, et al. Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). *J Gastroenterol*, 2014, 49: 1183-1192.
25. Кучерявый Ю.А. Особенности микронутриентного статуса пациентов с хроническим панкреатитом. *Фарматека*, 2015, 2, 6-14.
26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шифрин О.С. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект) *РЖГГК*, 2013, 1: 66-87.
27. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.*, 2010, 42(suppl. 6): 381-406.
28. Bornman PC, Botha JF, Ramos JM et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S. Afr. Med. J.*, 2010, 100, 12(Pt. 2): 845-860.
29. Mayerle J, Hoffmeister A, Witt H et al. Chronic Pancreatitis-Definition, Etiology, Investigation and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2013, 110(22): 387-93.
30. Levy P, Milan C, Pignon JP et al. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients. *Gastroenterology*, 1989 Apr, 96(4): 1165-72.
31. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol*, 2012, 12(4): 305-310.
32. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol*, 2015 Nov-Dec, 15(6): 589-97.
33. Cai GH, Huang J, Chen J, Wu HH, Dong YL, Smith HS et al. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, 2013, 16: 521-32.
34. Zhou D, Wang W, Cheng X, Wei J, Zheng S. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 2015, 34(4): 627-34.
35. Ahmed Ali U, Jens S, Busch ORC, Keus F, van Goor H, Gooszen HG et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 8.
36. Braganza JM. Pancreatic Extracts for Painful Chronic Pancreatitis: Micronutrient Antioxidant Therapy by Proxy JOP. *J Pancreas (Online)*, 2014 Nov 28, 15(6): 541-543.
37. Warshaw AL, Banks PA, Fernández-del Castillo. AGA technical review: Treatment of pain in chronic pancreatitis *Gastroenterology*, 115(5): 765-776.