

UDC- 616.37-002.1:616.37-089

**ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА,
ОСЛОЖНЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ****Абидов У.О**<https://orcid.org/0000-0003-4872-0982>¹Бухарский государственный медицинский
институт имени Абу Али ибн Сины

Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1

Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz²Бухарский филиал Республиканского
научного центра экстренной медицинской помощи
Узбекистан, Бухарская область,

200100, Бухара, ул. Бахоуддина Накшбанди

159, тел: +998652252020 E-mail: bemergency@rambler.ru**Резюме.**

Острый панкреатит — это внезапное воспалительное состояние поджелудочной железы, имеющее различные этиологии, включая желчные камни, употребление алкоголя, гиперлипидемию и прием определенных медикаментов. В глобальном масштабе заболеваемость острым панкреатитом увеличивается: в 2019 году было зарегистрировано около 2,8 миллиона новых случаев, что подчеркивает значительную заболеваемость и смертность. Заболевание проявляется в спектре от легкого, самоограничивающегося воспаления до тяжелого некротического панкреатита с системными осложнениями. Основой патофизиологии является преждевременная активация пищеварительных ферментов в ацинарных клетках поджелудочной железы, что приводит к аутодигестии,

воспалению и, в тяжелых случаях, синдрому системной воспалительной реакции.

Диагностика основывается на клинических, биохимических и визуализационных критериях, при этом повышенные уровни амилазы или липазы в сыворотке являются ключевыми маркерами. Лечение включает агрессивную инфузионную терапию, контроль боли, раннюю нутритивную поддержку и устранение первопричин, таких как желчные камни или злоупотребление алкоголем. В тяжелых случаях требуется мультидисциплинарный подход для профилактики или лечения осложнений, таких как некроз, инфекции и органная недостаточность. Современные исследования сосредоточены на поиске прогностических биомаркеров, противовоспалительных терапий и минимально инвазивных методов, с целью улучшения исходов лечения и снижения глобального бремени заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, смертность, возраст-стандартизированный коэффициент смертности, повреждение ацинарных клеток, цитокины, синдром системной воспалительной реакции, употребление алкоголя, гипертриглицеридемия.

Введение

Острый панкреатит (ОП) — это внезапное воспаление поджелудочной железы, которое представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения в связи с растущей заболеваемостью, а также высокой летальностью и частотой осложнений. В 2019 году во всём мире было зарегистрировано около 2,8 миллиона новых случаев ОП, что отражает рост на 62,9% по сравнению с 1990 годом. Однако возраст-стандартизованный уровень заболеваемости (ASIR) в мире демонстрировал умеренное снижение — с 37,9 до 34,8 на 100 000 населения в период с 1990 по 2019 годы, что соответствует ежегодному снижению на 8,4% [12].

Несмотря на это незначительное снижение ASIR, абсолютное количество случаев ОП возросло, вероятно, из-за роста численности населения и старения демографической структуры. Смертность, связанная с ОП, также увеличилась: количество летальных исходов возросло с примерно 69 818 в 1990 году до 115 053 в 2019 году, что составляет рост на 64,8%. Тем не менее, возраст-стандартизованный уровень смертности (ASMR) за тот же период снизился на 17,2%, сократившись с 1,7 до 1,4 на 100 000 населения [12].

Наблюдаются значительные региональные различия, при этом восточноевропейский регион демонстрирует наивысшие показатели заболеваемости и смертности. В частности, Российская Федерация лидирует по уровню национальной нагрузки, связанной с острым панкреатитом [1; 2; 13]. Эти различия подчёркивают важность регионально специфичных факторов риска, уровня развития систем здравоохранения и профилактических стратегий.

Увеличение глобального бремени ОП требует усиления мер профилактики, внедрения ранней диагностики и эффективных методов лечения, направленных на снижение его воздействия на общественное здоровье.

Патофизиология

Острый панкреатит — это воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое начинается с преждевременной активации пищеварительных ферментов внутри ацинарных клеток железы. Этот процесс запускает каскад реакций, ведущих к аутолизу ткани железы, развитию местного воспаления и системных осложнений. Ниже приведено подробное описание патофизиологии с указанием литературных источников.

1. Повреждение ацинарных клеток и активация ферментов

- **Преждевременная активация ферментов:** Первичным событием при остром панкреатите является преждевременное превращение трипсиногена в трипсин внутри ацинарных клеток. Трипсин, в свою очередь, активирует другие пищеварительные ферменты, такие как эластаза и фосфолипаза A₂, которые разрушают клеточные структуры и вызывают повреждение тканей. Этот процесс

может быть спровоцирован желчными камнями, употреблением алкоголя или гиперлипидемией [2; 14; 26].

- Гипотеза ко-локализации: В нормальных условиях зимогены и лизосомальные гидролазы находятся в разных клеточных отделах. При ОП они ко-локализуются в одной везикуле, где лизосомальные ферменты активируют зимогены. Эта патологическая ко-локализация считается характерным признаком раннего ацинарного повреждения [4; 5; 25].

- Избыток кальция: Повышение внутриклеточного уровня кальция нарушает гомеостаз и способствует активации зимогенов. Длительный кальциевый сигнал вызывает митохондриальную дисфункцию и некроз клеток [19; 20].

2. Усиление воспаления

- Прозапальные цитокины: Поврежденные ацинарные клетки высвобождают такие цитокины, как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Эти медиаторы привлекают иммунные клетки и усиливают как местное, так и системное воспаление [15; 23].

- Окислительный стресс: Активные формы кислорода (АФК), образующиеся при повреждении ацинарных клеток, усугубляют воспаление и клеточное повреждение. АФК также активируют транскрипционные факторы, такие как NF- κ B, которые способствуют продукции воспалительных цитокинов [9; 21; 22].

- Активация нейтрофилов: Нейтрофилы высвобождают ферменты и формируют внеклеточные ловушки (NETs), которые дополнительно повреждают ткань поджелудочной железы [11; 23].

3. Некроз поджелудочной железы

- Апоптоз против некроза: Ацинарные клетки могут погибать как путём контролируемого апоптоза, так и неконтролируемого некроза. Некроз сопровождается высвобождением клеточного содержимого, что усиливает воспаление и повышает риск инфекции [3; 7; 27].

- Нарушение микроциркуляции: Воспалительные медиаторы увеличивают сосудистую проницаемость и вызывают ишемию в тканях железы, что способствует развитию некроза.

4. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS)

- Цитокиновый шторм: Системное высвобождение цитокинов вызывает активацию эндотелия и увеличение капиллярной проницаемости. Это ведёт к гиповолемии, гипоксии тканей и полиорганной недостаточности [16; 28; 29].

- **Орган-специфические осложнения:**

- Лёгкие: Повреждение альвеолярно-капиллярного барьера приводит к синдрому острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

- Почки: Гипоперфузия и воспаление вызывают острое повреждение почек (ОПП).

- Сердце: Воспалительные медиаторы вызывают угнетение сократимости миокарда и гипотензию.

5. Ось кишечник–поджелудочная железа

- Нарушение кишечного барьера: При ОП происходит разрушение кишечного барьера, что позволяет бактериям и эндотоксинам проникать в системный кровоток и ткань поджелудочной железы, увеличивая риск инфицирования при некротизирующем панкреатите [19; 20].

- Дисбиоз: Изменение микробиоты кишечника может играть роль в тяжести течения ОП. Модуляция микробиоты рассматривается как потенциальная терапевтическая стратегия [24].

6. Разрешение воспаления и хронизация

- Разрешение иммунного ответа: Противовоспалительные медиаторы, такие как интерлейкин-10 (IL-10), играют ключевую роль в завершении воспаления. Однако в некоторых случаях воспаление может сохраняться, что приводит к рецидивирующему или хроническому панкреатиту [8].

• Фиброз: Повторяющиеся повреждения поджелудочной железы могут вызывать фиброз, приводя к утрате экзокринной и эндокринной функций органа [6].

Этиология

Острый панкреатит (ОП) — это воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое может развиваться по различным причинам. Понимание этиологических факторов крайне важно для эффективной профилактики и лечения [16; 30].

1. Желчные камни

Желчнокаменная болезнь — наиболее частая причина ОП, ответственная за около 40–70% случаев. Камни перекрывают общий желчный проток, что приводит к активации панкреатических ферментов и воспалению. Частота желчнокаменного панкреатита варьирует в зависимости от региона, наиболее часто встречаясь в странах Латинской Америки.

2. Алкоголь

Хроническое употребление алкоголя является причиной примерно 25–35% случаев ОП. Алкогольный панкреатит чаще встречается в регионах с высоким уровнем потребления алкоголя, например, в Восточной Европе. Риск увеличивается при длительном и чрезмерном употреблении.

3. Гипертриглицеридемия

Повышенный уровень триглицеридов в сыворотке крови, особенно выше 1000 мг/дл, может спровоцировать развитие ОП. Гипертриглицеридемия вызывает 1–4% случаев панкреатита и часто связана с наследственными нарушениями липидного обмена.

4. Медикаментозный панкреатит

Некоторые лекарственные препараты, включая азатиоприн, вальпроевую кислоту и тетрациклины, могут вызывать ОП. Лекарственно-индуцированный панкреатит встречается достаточно редко — менее чем в 2% случаев.

5. Гиперкальциемия

Повышенный уровень кальция в крови, часто обусловленный гиперпаратиреозом, может вызывать ОП за счёт преждевременной активации панкреатических ферментов. Гиперкальциемия вызывает небольшую долю случаев панкреатита.

6. Генетические факторы

Мутации в генах PRSS1, SPINK1 и CFTR ассоциированы с наследственным панкреатитом и увеличивают риск развития ОП. Генетическая предрасположенность чаще встречается у пациентов с семейным анамнезом панкреатита.

7. Аутоиммунный панкреатит

Редкая форма ОП, вызванная иммунно-опосредованным воспалением поджелудочной железы. Часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями.

8. Инфекции

Некоторые вирусные инфекции, такие как паротит (свинка) и гепатит, могут вызывать ОП, особенно у детей. У взрослых инфекционно-индуцированный панкреатит встречается довольно редко.

9. Травмы

Тупая или проникающая травма живота может повредить поджелудочную железу и вызвать развитие ОП. Травматический панкреатит чаще встречается у молодых пациентов и составляет небольшую долю случаев.

10. Эндоскопические вмешательства

Процедуры, такие как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), могут вызвать ОП, причём частота составляет от 3 до 10% после процедуры.

11. Идиопатические случаи

В примерно 10–20% случаев причину панкреатита установить не удаётся. Такие случаи классифицируются как идиопатический острый панкреатит.

Этиология ОП существенно варьирует в зависимости от региона и образа жизни населения. Например, панкреатит, связанный с желчными камнями, чаще встречается в Латинской Америке, а алкогольный панкреатит — в Восточной Европе.

Понимание этиологических факторов имеет ключевое значение для разработки целевых профилактических и терапевтических стратегий.

Диагностика

Диагностика острого панкреатита (ОП) основывается на клинической картине, лабораторных данных и результатах визуализирующих методов. Своевременная и точная диагностика имеет ключевое значение для начала адекватного лечения и профилактики осложнений.

Согласно пересмотренной Атлантской классификации (2012), диагноз острого панкреатита устанавливается при наличии не менее двух из трёх следующих критериев:

1. Характерная боль в животе (внезапное начало, выраженная, в эпигастрии, часто с иррадиацией в спину).
2. Повышение уровня амилазы или липазы в сыворотке крови (≥ 3 верхней границы нормы).
3. Характерные признаки по данным визуализации (КТ, МРТ или УЗИ).

1. Клиническая картина

Боль в животе: Основной симптом — интенсивная, постоянная боль в эпигастральной области, часто отдающая в спину.

Усиливается после приёма пищи, облегчается в положении сидя, наклонившись вперёд.

Тошнота и рвота: Часто сопровождают ОП, рвота может быть упорной и некупируемой противорвотными средствами.

Системные симптомы: В тяжёлых случаях могут наблюдаться лихорадка, тахикардия, артериальная гипотензия, признаки синдрома системного воспалительного ответа (SIRS).

2. Лабораторные данные

Лабораторные тесты важны как для подтверждения диагноза, так и для оценки тяжести заболевания:

Панкреатические ферменты: Амилаза: Повышена у 75–92% пациентов, но не специфична, так как может быть повышена и при других патологиях (например, перфорация язвы, кишечная непроходимость).

Липаза: Более чувствительный и специфичный маркер. Повышена в 82–100% случаев и дольше сохраняется в крови, чем амилаза.

Воспалительные маркеры: С-реактивный белок (CRP): >150 мг/л через 48 часов свидетельствует о тяжёлом течении заболевания.

Прокальцитонин: Используется как предиктор инфицирования при некротическом панкреатите.

Гематологические изменения: Гемоконцентрация (повышение гематокрита) и лейкоцитоз указывают на выраженное воспаление.

Гипокальциемия — результат некроза жировой ткани и отложения кальция.

Прочие лабораторные нарушения: Повышенные печёочные ферменты (АЛТ, АСТ) и билирубин указывают на билиарную обструкцию или желчнокаменную этиологию.

Гипертриглицеридемия (>1000 мг/дл) может свидетельствовать о соответствующей причине ОП.

3. Инструментальные методы исследования

Визуализирующие методы необходимы для подтверждения диагноза, выявления этиологии и оценки осложнений:

УЗИ органов брюшной полости: Первая линия визуализации для обнаружения желчных камней, билиарного сладжа и дилатации протоков.

Может выявить свободную жидкость или отёк вокруг поджелудочной железы, но ограничена у пациентов с ожирением или метеоризмом.

Контрастная компьютерная томография (КТ с контрастом): Золотой стандарт для оценки воспаления поджелудочной железы и таких осложнений, как некроз, абсцессы, псевдокисты.

Обычно проводится через 48–72 часа от начала симптомов, чтобы оценить развитие некроза.

Магнитно-резонансная томография (МРТ): Превосходит КТ в визуализации протоков и жидкостных скоплений.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) особенно полезна для выявления билиарных обструкций или холедохолитиаза.

Эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ): Высокочувствительный метод для выявления микролитиаза, мелких камней, опухолей.

Эффективен при идиопатическом или рецидивирующем панкреатите.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ): Используется в основном с лечебной целью, например, для удаления камней из желчных протоков.

Показана при наличии холангита или персистирующей обструкции.

4. Шкалы оценки тяжести ОП

Для определения тяжести заболевания и выбора тактики лечения используются различные прогностические шкалы, включая:

Шкала Ranson

Шкала Apache II

Шкала BISAP

Шкала по Атлантской классификации

Шкала CTSI (Computed Tomography Severity Index)

Системы на основе визуализации: Индекс тяжести Balthazar (CTSI): оценивает степень воспаления и наличие некроза по данным КТ для определения тяжести заболевания.

Биохимические маркеры: Повышенные уровни CRP, гематокрита и мочевины (BUN) ассоциированы с тяжёлым течением заболевания и риском осложнений.

5. Дифференциальная диагностика

Симптомы острого панкреатита могут имитировать другие заболевания, как внутрибрюшной, так и системной природы, что требует внимательной дифференцировки:

Прободная язва желудка или 12-перстной кишки: – исключается при помощи визуализации, выявляющей свободный воздух под диафрагмой.

Билиарная колика: отличается приступообразной болью и нормальными уровнями ферментов поджелудочной железы.

Кишечная непроходимость: сопровождается схваткообразной болью и изменением перистальтики (шумов).

Острый инфаркт миокарда: исключается на основании ЭКГ и анализов на кардиоспецифические ферменты.

6. Диагностические трудности

Раннее обращение: в первые 6–12 часов от начала симптомов уровни ферментов могут оставаться нормальными.

Хронический панкреатит: отличить острое обострение на фоне хронического воспаления бывает трудно без визуализации.

Идиопатические формы: 10–20% случаев не удаётся выявить чёткую причину заболевания даже после полного обследования.

Осложнения острого панкреатита

Острый панкреатит может вызывать широкий спектр осложнений — от локальных изменений в самой поджелудочной железе до тяжёлых системных расстройств.

Эти осложнения существенно ухудшают прогноз, особенно при тяжёлых формах, которые сопровождаются высокой летальностью и частотой инвалидизации.

Осложнения делятся на:

Локальные (в пределах поджелудочной железы и окружающих тканей);

системные (влияющие на органы и системы всего организма);

нередко у одного и того же пациента возникают оба типа осложнений одновременно.

1. Локальные осложнения

Локальные осложнения возникают в поджелудочной железе или вокруг неё и чаще наблюдаются при тяжёлых формах ОП:

• Острые околопанкреатические скопления жидкости (APFC):

Формируются в течение первых 4 недель.

Не имеют чёткой капсулы и обычно стерильны.

Могут самопроизвольно рассасываться или переходить в псевдокисты/инфицированные образования.

• Панкреатические псевдокисты:

Округлые капсулированные скопления жидкости, образуются >4 недель после начала ОП.

Содержат ферменты, окружены фиброзной капсулой.

Осложнения включают разрыв, кровоизлияние, инфекцию.

Симптомные формы требуют дренирования (эндоскопически, чрескожно или хирургически).

• Некроз поджелудочной железы: Признак тяжёлого ОП.

Может быть стерильным (лечение консервативное) или инфицированным (требует антибиотиков, некрэктомии).

Инфицированный некроз — основной фактор сепсиса и полиорганной недостаточности.

• Инкапсулированный некроз (WON): Формируется после 4 недель, когда некроз ограничивается капсулой.

При симптоматике — показано дренирование или некрэктомия.

• **Билиарная обструкция:** Воспаление или псевдокисты могут сдавливать желчные протоки.

Показано проведение ЭРХПГ или установка стента.

• **Тромбоз вен селезёнки, воротной или верхней брыжеечной вен:** Возникает при воспалении или сдавлении.

Может привести к варикозным кровотечениям или ишемии.

• **Кровотечения:** Некроз может разрушать стенки сосудов, вызывая желудочно-кишечные или забрюшинные кровотечения.

Псевдоаневризмы требуют эмболизации или хирургии.

• **Кишечная непроходимость:** Сдавление желудка или кишечника воспалённой железой или псевдокистой.

2. Системные осложнения

Возникают вследствие системного воспалительного ответа:

• **Синдром системного воспалительного ответа (SIRS):** Проявляется лихорадкой, тахикардией, тахипноэ, лейкоцитозом.

• **Полиорганная недостаточность (MODS):**

Дыхательная система: ОРДС.

Почки: ОПП.

Сердце: гипотензия, шок.

Печень: желтуха, нарушение функции.

• **Сепсис:** Часто возникает при инфицировании некроза. Основная причина смерти при тяжёлом ОП.

• **ДВС-синдром:** Активация свёртывающей системы, тромбозы и кровотечения.

• **Гипергликемия и диабет:** Потеря эндокринной функции поджелудочной.

• **Гипокальциемия:** Следствие сапонификации жира при некрозе.

• **Метаболические нарушения:** Гипертриглицеридемия, метаболический ацидоз.

3. Поздние осложнения

- **Хронический панкреатит:** Результат повторяющихся эпизодов ОП.
- **Хронический болевой синдром:** Фиброз, нейропатия, осложнения (WON, псевдокисты).
- **Экзокринная недостаточность:** Нарушение всасывания, стеаторея.
- **Рак поджелудочной железы:** Риск возрастает при длительном воспалении.

Список литературы:

1. Al-Akeel M, Al-Saif F, Al-Saif O, et al. Traumatic pancreatitis in children: a single-center experience. *Ann Saudi Med.* 2018;38(1):28-33.
2. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(8):656-661.
3. Criddle, D. N., et al. "Calcium-mediated pancreatic acinar cell injury: the role of calcineurin." *Curr Opin Gastroenterol* 22.5 (2006): 539-545.
4. Eland IA, Sundström A, Velo GP, et al. Antiepileptic drug use and risk of acute pancreatitis: a case-control study in the General Practice Research Database. *Drug Saf.* 2007;30(7):635-643.
5. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(4):425-434.
6. Habtezion, A., Gukovskaya, A. S., & Pandol, S. J. (2019). Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology*, 156(7), 1941–1950. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.082>
7. Hackert, T., et al. "Necrotizing pancreatitis." *Lancet* 386.9998 (2015): 1271-1284.
8. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2022;162(1):122-134.e9.
9. Jakkampudi, A., et al. "NF-κB in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential." *Pancreatology* 16.5 (2016): 840-849.

10. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol*. 2018;53(6):766-774.
11. Leppkes, Moritz & Maueröder, Christian & Hirth, Sebastian & Nowecki, Stefanie & Günther, Claudia & Billmeier, Ulrike & Paulus, Susanne & Biermann, Mona & Munoz, Luis & Hoffmann, Markus & Wildner, Dane & Croxford, Andrew & Waisman, Ari & Mowen, Kerri & Jenne, Dieter & Krenn, Veit & Mayerle, Julia & Lerch, Markus & Schett, Georg & Becker, Christoph. (2016). Externalized decondensed neutrophil chromatin occludes pancreatic ducts and drives pancreatitis. *Nature Communications*. 7. 10973. 10.1038/ncomms10973
12. Li, Cl., Jiang, M., Pan, Cq. *et al*. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990–2019. *BMC Gastroenterol* **21**, 332 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01906-2>
13. Liu, Baiqi and Zhang, Xinge and Li, Jiarong and Sun, Zefang and Lin, Chiayen and Ning, Caihong and Hong, Xiaoyue and Zhu, Shuai and Chen, Lu and Shen, Dingcheng and Huang, Gengwen, The Global, Regional, and National Burden of Pancreatitis in 204 Countries and Territories, 1990-2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4861057> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4861057>
14. Lugea, A., et al. "Pancreatic adaptive responses in alcohol abuse: role of the unfolded protein response." *Gastroenterology* 152.2 (2017): 445-458.
15. Madhav Bhatia, Fei Ling Wong, Yang Cao, Hon Yen Lau, Jiali Huang, Padmam Puneet, Lakshmi Chevali; Pathophysiology of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 1 May 2005; 5 (2-3): 132–144. <https://doi.org/10.1159/00008526>
16. Mederos, M. A., Reber, H. A., & Girgis, M. D. (2021). Acute Pancreatitis. *JAMA*, 325(4), 382. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317>
17. Nitsche C, Maertín S, Scheiber J, et al. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(2):131-138.
18. Peng, J., et al. "Gut microbiota and acute pancreatitis: mechanisms and interventions." *Critical Care* 25 (2021): 35.

19. Petersen, O. H., et al. "Calcium and pancreatitis." *Gastroenterology* 141.3 (2011): 754-758.
20. Petersen, O. H., Gerasimenko, J. v., Gerasimenko, O. v., Gryshchenko, O., & Peng, S. (2021). The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiological Reviews*, 101(4), 1691–1744.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2021>
21. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of infectious etiology of acute pancreatitis. *Gastroenterology Res.* 2017;10(3):153-158.
22. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(6):441-448.
23. Saluja, A., et al. "Pancreatitis: basic mechanisms and treatment." *Front Biosci* 12 (2007): 3409-3415.
24. Tan, C., et al. "Gut microbiome and pancreatic diseases." *World J Gastroenterol* 27.17 (2021): 1962-1982.
25. van Acker, G. J., et al. "Mechanisms of disease: acute pancreatitis." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 3.10 (2006): 621-634.
26. Wang, G. J., et al. "Role of calcium and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of acute pancreatitis." *World J Gastroenterol* 25.14 (2019): 1801-1811.
27. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1292-1302.
28. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(1):45-55.
29. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252-1261.
30. Weiss, F. U., Laemmerhirt, F., & Lerch, M. M. (2019). Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. *Visceral Medicine*, 35(2), 73–81.
<https://doi.org/10.1159/000499138>