

DOI: 10.56871/MTP.2024.66.59.007
УДК 616.348-002.44-06+616.37-002-085

ПОРАЖЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

© Светлана Николаевна Дроздова, Елена Александровна Корниенко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Светлана Николаевна Дроздова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО. E-mail: s.drozdova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2163-4778> SPIN: 9129-4393

Для цитирования: Дроздова С.Н., Корниенко Е.А. Поражение поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника // Медицина: теория и практика. 2024. Т. 9. № 3. С. 56–62. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.66.59.007>

Поступила: 23.04.2024

Одобрена: 03.07.2024

Принята к печати: 03.09.2024

РЕЗЮМЕ. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются мультисистемными заболеваниями и нередко протекают с поражением поджелудочной железы. Патология поджелудочной железы при болезни Крона и язвенном колите встречается, по ряду источников, чаще, чем в общей популяции. Панкреатические проявления при ВЗК включают широкую гетерогенную группу нарушений поджелудочной железы и варьируют от бессимптомных течений до тяжелых расстройств. Острый панкреатит, хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, бессимптомные аномалии развития и лабораторные изменения могут присутствовать и быть связаны с ВЗК. Поражение поджелудочной железы при ВЗК может быть результатом как самого ВЗК, так и развиваться вследствие медикаментозной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, острый панкреатит, аутоиммунный панкреатит, внекишечные проявления, поджелудочная железа

DAMAGE TO THE PANCREAS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

© Svetlana N. Drozdova, Elena A. Kornienko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Svetlana N. Drozdova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov Postgraduate and Additional Professional Education. E-mail: s.drozdova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2163-4778> SPIN: 9129-4393

For citation: Drozdova SN, Kornienko EA. Damage to the pancreas in inflammatory bowel diseases. Medicine: Theory and Practice. 2024;9(3):56–62. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.66.59.007>

Received: 23.04.2024

Revised: 03.07.2024

Accepted: 03.09.2024

ABSTRACT. Inflammatory bowel diseases (IBD) are multisystem diseases and often involve the pancreas. Pancreatic pathology in Crohn's disease and ulcerative colitis occurs, according to a number of sources, more often than in the general population. Pancreatic manifestations in IBD include a broad heterogeneous group of pancreatic disorders and range from asymptomatic to severe disorders. Acute pancreatitis, chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, asymptomatic developmental abnormalities, and laboratory changes may be present and associated with IBD. Damage to the pancreas in IBD can be a result of the IBD itself or develop as a result of drug therapy.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, acute pancreatitis, autoimmune pancreatitis, extraintestinal manifestations, pancreas

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются идиопатическим хроническим и рецидивирующим воспалением желудочно-кишечного тракта. Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) представляют две основные формы ВЗК. Являясь мультисистемными расстройствами, оба заболевания могут вовлекать не только кишечник, но и другие органы. Частота внекишечных проявлений при ВЗК колеблется от 6 до 47% [19].

Расстройства функции и структуры поджелудочной железы у пациентов с ВЗК часто недооцениваются, так как могут протекать бессимптомно или давать сходную с основным заболеванием симптоматику. Они представляют собой гетерогенную группу патологии и могут проявляться в виде острого (ОП) или хронического (ХП) панкреатита, реже аутоиммунного (АИП), при этом возможны бессимптомные формы, проявляющиеся только нарушениями структуры при визуализации поджелудочной железы (ПЖ) или бессимптомным повышением панкреатических ферментов [11].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

ОП характеризуется острым воспалением и некрозом паренхимы поджелудочной железы и является наиболее частым вариантом панкреатита, связанным с ВЗК. В общей популяции заболеваемость ОП колеблется с частотой от 10 до 44 на 100 000 / год [13]. Отмечено также, что уровень заболеваемости ОП выше у пациентов с ВЗК, и особенно у пациентов с БК. В ретроспективном исследовании частота ОП среди 5073 пациентов с ВЗК составила 1,6%, в среднем период наблюдения составил 14 лет [3]. В исследовании 852 пациентов с БК уровень заболеваемости ОП был 1,4% за период наблюдения 10 лет [11]. 16-летнее общенациональное проспективное исследование в Дании продемонстрировало повышенный риск ОП как у пациентов с БК, так и у пациентов с ЯК. Средний уровень заболеваемости составил 4,3 и 2,1% соответственно [3]. В популяционном когортном исследовании на Тайване общая частота ОП была в 3,56 раза выше у пациентов с ВЗК по сравнению с пациентами без ВЗК [5].

Иногда ВЗК может начинаться с клинической картины ОП. Такой дебют ВЗК в виде ОП чаще встречается среди больных ВЗК в дет-

ском возрасте, чем у взрослых. Ретроспективное исследование выявило разницу между детьми и взрослыми пациентами, у которых развился ОП в качестве первого симптома ВЗК, и продемонстрировало, что ОП предшествовал диагнозу ВЗК у 2,17% (10/460) детей с ВЗК, по сравнению с 0,06% (2/3500) взрослых пациентов с ВЗК [4].

В патогенезе ОП при ВЗК может участвовать широкий спектр факторов [3–5]. Желчные камни и лекарства являются наиболее частыми причинами ОП при ВЗК. В то же время диагностические манипуляции, такие как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), баллонная энтероскопия, а также нарушения обмена веществ (гиперкальциемия и гипертриглицеридемия) также могут иметь значение, но гораздо реже [11]. Употребление алкоголя может инициировать ОП у взрослых пациентов, но при ВЗК это менее частая причина ОП, чем в общей популяции [9]. Поскольку локализация воспаления при БК возможна в двенадцатиперстной кишке, поражение ампулы фатерова соска или рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки в проток поджелудочной железы из-за увеличения интрадуоденального давления [2] могут быть причиной развития панкреатита, который может протекать как острый, а также рецидивирующий или хронический панкреатит. Дуоденопанкреатический свищ является крайне редким осложнением при поражении двенадцатиперстной кишки при БК, которое вызывает ОП [8].

На фоне ВЗК, особенно язвенного колита (ЯК), возможно развитие первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Патологический процесс при ПСХ обычно ограничен поражением билиарной системы и редко становится причиной ОП при ВЗК. Но даже при изолированном поражении желчных протоков ПСХ может вызвать рефлюкс желчи и нарушить отток панкреатического сока, способствовать формированию конкрементов и сладжа в протоках поджелудочной железы из-за стриктур дистальной части общего желчного и панкреатического протоков [14]. Было установлено, что примерно четверть пациентов с ПСХ имеют камни в желчном пузыре, что повышает риск развития ОП [14]. Стоит отметить, что само ВЗК может предрасполагать к ОП вследствие высокой активности воспаления и склонности к гиперкоагуляции, тромбозу, приводящих к ишемии поджелудочной железы [14]. Было установлено, что пациенты с ВЗК имеют в 3,6 раза более высокий риск развития тромбозов, чем население в целом [5].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее распространенных причин развития ОП при ВЗК, и существует сильная связь между образованием желчных камней и БК. Это объясняется нередким поражением при БК дистального отдела подвздошной кишки, где происходит всасывание желчных кислот. Нарушение энтерогепатической циркуляции обедняет пул желчных кислот, нарушает состав желчи, дестабилизируя коллоидно-осмотическое равновесие, и способствует выпадению сначала хлопьев, а затем и микроконкрементов в желчном пузыре. Более высокий риск осложнений имеют пациенты с большими конкрементами (>2,5 см) либо с множественными мелкими конкрементами (<3 мм) [5], в том числе ОП. Частота ЖКБ у пациентов с БК выше, чем в общей популяции. Пациенты с БК имеют в 2 раза более высокий риск формирования камней в желчном пузыре. Образование желчных камней не связано с ЯК [9], но факторы риска ЖКБ на фоне БК повышены и включают, наряду с илеоцекальной локализацией, большую длительность заболевания (>15 лет), резекцию подвздошной кишки >30 см, длительное пребывание в стационаре, большее количество госпитализаций (>3), эпизоды полного парентерального питания, более трех клинических обострений болезни в анамнезе [9]. Образование желчных камней, главным образом, вызвано мальабсорбцией желчных солей в подвздошной кишке, что нарушает энтерогепатическую циркуляцию и приводит к дисбалансу состава желчи [14]. Полное парентеральное питание и длительное энтеральное голодание приводят к снижению сокращения и опорожнения желчного пузыря, что вызывает застой желчи, сладж и выпадение камней [9].

Лекарственный ОП является одним из наиболее частых осложнений ВЗК. Многие лекарства, такие как тиопурины, кортикостероиды, метронидазол, а также биологическая терапия, могут приводить к развитию ОП.

Тиопурины (азатиоприн и 6-меркаптопурин) чаще всего вызывают медикаментозный острый панкреатит. ОП обычно развивается в первые дни приема тиопуринов и является дозозависимой побочной лекарственной реакцией [7]. Течение ОП обычно легкое, и после отмены тиопурина наблюдается быстрое клиническое улучшение. Согласно литературным данным, частота ОП при ВЗК в результате назначения тиопуринов колеблется от 3 до 5% [7], заболеваемость выше у пациентов с БК, чем с ЯК. Кроме того, женский пол ассоциируется с более высоким риском развития тиопу-

рин-индуцированного панкреатита, значительный риск представляет также курение [15].

Многие патофизиологические механизмы тиопурин-индуцированного панкреатита были изучены, в том числе иммунологические реакции и прямые токсические последствия. Развитие тиопурин-индуцированного панкреатита обусловлено генетическим полиморфизмом. В частности, пациенты, гетерозиготные по RS2647087 HLA II типа, имеют риск тиопурин-индуцированного панкреатита на уровне 9%, а гомозиготные — 17% [7]. Вместе с тем полиморфизмы в TMPT (тиопурин-S-метилтрансфераза) были связаны с независимыми от дозы побочными эффектами, такими как гепатотоксичность и миелотоксичность, но не коррелировали с тиопурин-индуцированным панкреатитом [7].

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-ASA): сульфасалазин, олсалазин и месалазин могут вызывать развитие лекарственного ОП, но гораздо реже [15]. В большинстве случаев течение 5-ASA-индуцированного панкреатита мягкое, и полностью восстанавливается после отмены препарата, но в литературе сообщалось о редких случаях тяжелого некротического панкреатита [15]. Риск ОП более высок при приеме месалазина, чем сульфасалазина, может развиваться даже после ректального введения 5-ASA в виде клизмы [12]. ОП, вызванный месалазином, может возникать в разное время (от 2 дней до 2 лет) от начала приема месалазина, но обычно в течение первых 6 недель. Клиническое улучшение обычно наблюдается быстро — в течение 4 дней после отмены препарата [7].

Лекарственный панкреатит крайне редко может быть побочным эффектом биологической терапии, в литературе описано только несколько случаев [10]. Риск повышается при комбинированной терапии анти-ФНО (фактор некроза опухоли) с тиопуринами, месалазином или обоими [10].

Метронидазол является антибактериальным препаратом, который часто назначается при лечении ВЗК, но в литературе сообщалось только о нескольких случаях метронидазол-индуцированного ОП [12], механизм которого неясен. Было высказано предположение, что в аэробных условиях метронидазол может подвергаться окислению, в результате которого образуются перекись водорода, супероксид и другие свободные радикалы, которые токсичны для клеток ПЖ. Другие предполагаемые механизмы включают иммуноопосредованный воспалительный ответ и метаболические нарушения.

Интервал времени между началом приема метронидазола и развитием ОП варьирует от 12 ч до 35 дней. Крайне редко развивается ОП, связанный со стероидами и циклоспорином А [12].

Диагностика ОП требует наличия, как минимум, двух критериев из трех: 1) боль в животе, типичная по характеру и локализации; 2) повышение в крови уровня амилазы и/или липазы больше трех верхних норм; и/или 3) характерные изменения по данным томографии брюшной полости [2].

Определение лекарственного ОП устанавливается при наличии следующих критериев: 1) связь между развитием ОП и приемом препарата; 2) отказ от лекарственного препарата вызывает клиническое улучшение; 3) повторное появление симптомов после повторного назначения препарата [12].

Терапия ОП у пациентов с ВЗК в целом не отличается от ведения любого пациента с ОП и включает в себя раннюю активную регидратацию, которую следует титровать в зависимости от объема выделенной жидкости и сопутствующих заболеваний пациента. Необходима голодная пауза, чтобы дать отдых кишечнику, обезболивание и лечение основных причин и осложнений ОП. Когда есть подозрение на лекарственный ОП, обязательна немедленная отмена препарата. Стоит также отметить, что использование кортикостероидов обычно безопасно у пациентов с ОП. Метаанализ показал, что терапия кортикостероидами может улучшить результаты терапии у пациентов с тяжелым ОП на фоне ВЗК. Следовательно, кортикостероиды могут быть использованы у пациентов с ОП при обострении ВЗК.

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — редкое заболевание поджелудочной железы. Согласно международному консенсусу, диагностическими критериями АИП являются клинически частые безболезненные проявления механической желтухи с поражением поджелудочной железы, установленная гистологически лимфоплазмоцитарная инфильтрация паренхимы ПЖ с развитием фиброза и хороший ответ на терапию глюкокортикостероидами [2].

Заболевание подразделяется на два типа: АИП тип 1 и АИП тип 2. На фоне ВЗК чаще развивается АИП тип 2. АИП тип 1 является заболеванием, обусловленным иммунным воспалением, ассоциированным с IgG4, он характеризуется повышением уровня сывороточного глобулина G4 (IgG4) и обнаружением гистологически в ткани ПЖ лимфоплазмоцитарной инфильтрации, фиброза, признаков облитерирующего флебита и IgG4-позитивных плазма-

тических клеток (>10 в поле зрения при большом увеличении). Отмечается хороший ответ на стероидную терапию.

При АИП тип 2 не обнаруживается повышения сывороточного IgG4 и IgG4-позитивных плазматических клеток в ткани ПЖ, он характеризуется гранулоцитарным поражением эпителия протоков ПЖ и ответом на лечение стероидами. В соответствии с международным консенсусом, АИП тип 1 и тип 2 могут быть диагностированы путем оценки различного сочетания пяти основных характеристик: 1) визуализации характерных изменений поджелудочной железы и ее протоков; 2) повышения уровня сывороточного IgG4; 3) вовлечения других органов; 4) гистопатологических изменений в паренхиме поджелудочной железы; 5) ответа на стероидную терапию [17].

Распространенность АИП среди пациентов с ВЗК превышает популяционную, чаще наблюдается ассоциация между АИП типа 2 и ЯК [16]. Международное многоцентровое исследование показало, что среди 64 пациентов с АИП типа 2 распространенность ЯК составила 16%, а БК была только у 1%, в то время как среди 153 пациентов с АИП тип 1 распространенность ЯК и БК составила по 1% [18]. В когортном японском исследовании среди 1751 пациентов с ВЗК частота АИП была низкой, и только у 0,4% (пять больных ЯК и два БК) пациентов с ВЗК был диагностирован АИП. У всех пациентов был АИП тип 2 [18].

Гастроэнтерологам следует знать о сосуществовании IgG4-ассоциированного колита у пациентов с АИП, который может быть похож на ВЗК, но отличается обнаружением повышенного уровня IgG4 в крови и слизистой оболочке кишечника [1].

Точный механизм взаимосвязи ВЗК и АИП по-прежнему неизвестен. Однако более вероятна общая иммунопатологическая природа, которая объединяет развитие обоих заболеваний. Различные аутоантитела были обнаружены у пациентов с АИП, но ни одно из этих аутоантител не является строго специфичным и может присутствовать при многих других аутоиммунных заболеваниях.

Хронический панкреатит (ХП) характеризуется хроническим, прогрессирующим фиброзным воспалением поджелудочной железы, вызывая необратимые повреждения и нарушения экзокринной и эндокринной ее функции [2]. Заболеваемость ХП колеблется от 4,4 до 11,9 на 100 000 населения; чаще встречается у мужчин [9]. Клиническая картина ХП разнообразна и может включать повторяющиеся приступы

болей в животе, сахарный диабет, стеаторею и мальабсорбцию, но у многих пациентов может протекать бессимптомно [2]. Диагностика ХП часто затруднена из-за неспецифических симптомов и отсутствия изменений в лабораторных показателях крови. Методы визуализации играют решающую роль в диагностике, особенно магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) [2]. Но наиболее высокочувствительным методом для диагностики поражения поджелудочной железы и выявления ХП считается эндоскопическое УЗИ [2]. Связь между ВЗК и ХП пока мало изучена.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНП) характеризуется снижением активности ферментов поджелудочной железы в просвете кишечника, вызывающим нарушение пищеварения [2]. ЭНП была зарегистрирована у пациентов с ВЗК. В частности, в проспективном исследовании определяли уровень эластазы-1 в кале для оценки распространенности ЭНП у пациентов с ВЗК и обнаружили у 14% пациентов с БК и 22% пациентов с ЯК снижение экзокринной функции поджелудочной железы. Кроме того, риск ЭНП был выше у пациентов с ВЗК с жидким стулом, большим количеством дефекаций в день и операциями в анамнезе [6]. Еще одно исследование с использованием стимулятора функции ПЖ секретина-церулеина показало, что уровень липазы снижен у 58% пациентов с БК и у 80% пациентов с ЯК [6]. В перекрестном исследовании 237 пациентов с ВЗК 21% больных имели снижение экскреции ПАВА (para-aminobenzoic acid, парааминобензойная кислота) с мочой (<40% нормальных значений). У пациентов со сниженным результатом этого теста или с повышенным уровнем амилазы или липазы, в два раза превышающим верхнюю границу нормы (54 пациента), был проведен тест со стимуляцией секретинном, который продемонстрировал низкую экскрецию бикарбонатов у 19% этих больных [9]. Таким образом, снижение экзокринной функции ПЖ при ВЗК встречается достаточно часто. Механизм его окончательно не ясен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение поджелудочной железы у пациентов с ВЗК имеет разную природу: лекарственное на фоне тиопуринов, наследственное, аутоиммунное. Оно может осложнить течение ВЗК, при этом проявления патологии поджелу-

дочной железы варьируют от незначительных нарушений уровня сывороточных панкреатических ферментов и признаков изменения протоков поджелудочной железы до серьезных расстройств, таких как ОП. Доказано, что ОП и ХП более тесно связаны с БК, чем с ЯК, в то время как АИП, в основном типа 2, встречается чаще у пациентов с ЯК. Диагностика нарушений поджелудочной железы при ВЗК не всегда проста, потому что симптомы могут быть сходны с симптомами ВЗК, а лабораторные изменения незначительны, поэтому знание о возможности развития заболеваний поджелудочной железы на фоне ВЗК и клиническое подозрение на формирование именно этой патологии часто имеет решающее значение. И поэтому у пациентов с ВЗК с малейшими симптомами, указывающими на возможное вовлечение поджелудочной железы, следует проводить соответствующее обследование.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минина С.Н., Корниенко Е.А., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Течение панкреатита у детей при воспалительных заболеваниях кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2020;1-2:47–48.

2. Минина С.Н., Корниенко Е.А., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура, диагностические критерии и принципы лечения панкреатитов у детей. Вопросы детской диетологии. 2020;18(3):54–64.
3. Bermejo F., Lopez-Sanroman A., Taxonera C., Gisbert J.P., Perez-Calle J.L., Vera I., Menchen L. et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):623–628.
4. Broide E., Dotan I., Weiss B., Wilschanski M., Yerushalmi B., Klar A., Levine A. Idiopathic pancreatitis preceding the diagnosis of inflammatory bowel disease is more frequent in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(6):714–717.
5. Chen Y.T., Su J.S., Tseng C.W., Chen C.C., Lin C.L., Kao C.H. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: A population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):782–787.
6. Chen Y.L., Hsu C.W., Cheng C.C., Yiang G.T., Lin C.S., Lin C.L., Sung F.C. et al. Increased subsequent risk of inflammatory bowel disease association in patients with chronic pancreatitis: a nationwide population-based cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1077–1082.
7. Ledder O., Lemberg D.A., Day A.S. Thiopurine-induced pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):399–403.
8. Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C., Gornet J.M., Seksik P., Serrero M., Bournet B. et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):59–67.
9. Majumder S., Chari S.T. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2016;387(10031):1957–1966.
10. Picardo S., So K., Venugopal K., Chin M. Vedolizumab induced acute pancreatitis: the first reported clinical case. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
11. Ramos L.R., Sachar D.B., DiMaio C.J., Colombel J.F., Torres J. Inflammatory bowel disease and pancreatitis: a review. *J Crohns Colitis.* 2016;10(1):95–104.
12. Russo L., Schneider G., Gardiner M.H., Lanes S., Streck P., Rosen S. Role of pharmaco epidemiology studies in addressing pharmacovigilance questions: a case example of pancreatitis risk among ulcerative colitis patients using mesalazine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):709–717.
13. Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(1):45–63.
14. Srinath A.I., Gupta N., Husain S.Z. Probing the association of pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(2):465–475.
15. Teich N., Mohl W., Bokemeyer B., Bundgens B., Buning J., Miehke S., Huppe D. et al. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases — a prospective study on incidence and severity. *J Crohns Colitis.* 2016;10(1):61–68.
16. Tsen A., Alishahi Y., Rosenkranz L. Autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: an updated review. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(3):208–214.
17. Uchida K., Okazaki K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2018;53(4):475–483.
18. Ueki T., Kawamoto K., Otsuka Y., Minoda R., Maruo T., Matsumura K., Noma E. et al. Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Pancreas.* 2015;44(3):434–440.
19. Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P.L., Navarini A., Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–1992.

REFERENCES

1. Minina S.N., Kornienko E.A., Suspicy E.N., Imyanitov E.N. The course of pancreatitis in children with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2020;1-2:47–48. (In Russian).
2. Minina S.N., Kornienko E.A., Suspicy E.N., Imyanitov E.N. Etiological structure, diagnostic criteria and principles of treatment of pancreatitis in children. *Voprosy detskoj dietologii.* 2020;18(3):54–64. (In Russian).
3. Bermejo F., Lopez-Sanroman A., Taxonera C., Gisbert J.P., Perez-Calle J.L., Vera I., Menchen L. et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):623–628.
4. Broide E., Dotan I., Weiss B., Wilschanski M., Yerushalmi B., Klar A., Levine A. Idiopathic pancreatitis preceding the diagnosis of inflammatory bowel disease is more frequent in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(6):714–717.
5. Chen Y.T., Su J.S., Tseng C.W., Chen C.C., Lin C.L., Kao C.H. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: A population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):782–787.
6. Chen Y.L., Hsu C.W., Cheng C.C., Yiang G.T., Lin C.S., Lin C.L., Sung F.C. et al. Increased subsequent risk of inflammatory bowel disease association in patients with chronic pancreatitis: a nationwide population-based cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1077–1082.
7. Ledder O., Lemberg D.A., Day A.S. Thiopurine-induced pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):399–403.
8. Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C., Gornet J.M., Seksik P., Serrero M., Bournet B. et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):59–67.

9. Majumder S., Chari S.T. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016;387(10031):1957–1966.
10. Picardo S., So K., Venugopal K., Chin M. Vedolizumab induced acute pancreatitis: the first reported clinical case. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
11. Ramos L.R., Sachar D.B., DiMaio C.J., Colombel J.F., Torres J. Inflammatory bowel disease and pancreatitis: a review. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):95–104.
12. Russo L., Schneider G., Gardiner M.H., Lanes S., Streck P., Rosen S. Role of pharmaco epidemiology studies in addressing pharmacovigilance questions: a case example of pancreatitis risk among ulcerative colitis patients using mesalazine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):709–717.
13. Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):45–63.
14. Srinath A.I., Gupta N., Husain S.Z. Probing the association of pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):465–475.
15. Teich N., Mohl W., Bokemeyer B., Bundgens B., Buning J., Miehlke S., Huppe D. et al. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases — a prospective study on incidence and severity. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):61–68.
16. Tsen A., Alishahi Y., Rosenkranz L. Autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: an updated review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(3):208–214.
17. Uchida K., Okazaki K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2018;53(4):475–483.
18. Ueki T., Kawamoto K., Otsuka Y., Minoda R., Maruo T., Matsumura K., Noma E. et al. Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Pancreas*. 2015;44(3):434–440.
19. Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P.L., Navarini A., Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–1992.