

Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди у пациентов с алиментарной формой ожирения: подходы к терапии

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Статистика последних лет свидетельствует о неуклонном увеличении количества полных людей во всем мире. Эта проблема затрагивает все слои населения независимо от национальной, социальной и профессиональной принадлежности, а также региона проживания, возраста и пола. Вместе с ожирением растет и распространенность заболеваний, патогенетически связанных с ним.

Формирование избыточной массы тела, как правило, ассоциируется с расстройствами пищевого поведения, имеющими психологически-ситуационно обусловленный характер. Подтверждением этому явились исследования Heather M. Ograna (2009), указывающие, что расстройства пищевого поведения могут быть связаны с повышенной смертностью, особенно от самоубийства. Так летальность оказалась в 5,86 раза выше у пациентов, страдающих нервной булимией (95% доверительный интервал 4,17 до 8,26), а максимальной – у страдающих нервной анорексией. При этом предиктором смертности у пациентов с расстройством пищевого поведения был возраст. Так, стандартизированный коэффициент смертности увеличивался примерно с 3 в младшей группе (до 15 лет) примерно до 10 в группе 15–19 лет и до 18 в группе 20–29 лет, а затем снижался до 6 у пациентов 30 лет и старше. Таким образом, терапия пациентов с алиментарной формой ожирения должна обязательно включать коррекцию психологического статуса больного.

С другой стороны, использование зарегистрированных в России препаратов для снижения массы тела не всегда приводит к желаемому результату. Анализ пациентов, резистентных к проводимой терапии, позволил отнести нарушения углеводного обмена к числу наиболее неблагоприятных по прогнозу терапии значимых факторов. В свою очередь этот факт привел исследователей к закономерному использованию комбинированной терапии у данной категории пациентов с обязательной коррекцией гликемического профиля пациента.

Так, использование агониста глюкагон-подобного пептида-1 лираглутида (Victoza) в составе комбинированной терапии позволило не только улучшить общий контроль гликемии у пациентов с алиментарной формой ожирения, но и способствовало в последствии снижению массы тела. Детальное обследование этих пациентов позволило выявить в подавляющем числе случаев функциональные панкреатические или билиарные расстройства сфинктера Одди, а зачастую и хронический панкреатит (ХП) смешанного (билиарного и метаболического) генеза, что стало следствием избыточной массы тела. С другой стороны, изменение функциональной активности инсулярного аппарата и развитие гиперинсулинизма приводило к избыточной стимуляции центра голода.

Следует отметить и особенности развития ХП у данных пациентов на фоне значимой пролиферации жировой ткани, липоматозе поджелудочной железы, сосудистом склерозе, а также перидуктальном и перилобулярном фиброзе поджелу-

дочной железы [17, 18]. При этом липоматоз поджелудочной железы закономерно коррелирует с выраженностью стеатоза печени [22] и является индуктором нарушений углеводного обмена посредством липотоксического воздействия на инсулярный аппарат.

С другой стороны, было установлено, что жировая инфильтрация печени играет определенную роль в развитии патологического процесса при ХП. Следует считать, что развитие неалкогольной жировой болезни печени сопровождается не только изменением функциональной активности клеток печени, но и комплексной перестройкой регуляции гомеостаза, способствующей прогрессии нарушений углеводного и липидного видов обмена. В свою очередь метаболические нарушения способствуют как изменению физико-химических свойств желчи с развитием билиарных расстройств, так и непосредственно прогрессии ХП. Таким образом, пищеварительный тракт является своеобразной ареной сражения у тучных пациентов, где уже на ранних стадиях развертываются основные патогенетические механизмы формирования компонентов МС, что, безусловно, негативно сказывается на течении ХП и функциональных расстройств сфинктера Одди. В свою очередь развитие моторных и секреторных расстройств желудочно-кишечного тракта приводит к нарушению функциональной активности микробно-тканевого комплекса кишечника и дисбалансу между активностью про- и противовоспалительных цитокинов, что отражает наличие длительно существующего хронического системного воспаления. Драматизм ситуации усугубляет тесная связь основных компонентов МС (ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет) с высоким риском развития рака пищевода, печени, толстой кишки, поджелудочной железы, желчных путей.

В основе патогенетической терапии как ХП, так и функциональных нарушений сфинктера Одди лежит принцип создания «функционального покоя», который достигается использованием мощных современных секретолитических препаратов. Безусловными лидерами в этой группе являются последние поколения ингибиторов протонной помпы (ИПП). Снижая желудочную секрецию, ИПП влияют на секретинный и гастриновый механизмы стимуляции гидрокинетической секреторной составляющей поджелудочной железы и таким образом позволяют снижать внутрипротоковое давление, эффективно нивелируя болевые проявления. В том числе и с этой целью используются современные полиферментные препараты. Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов ПЖ осуществляется по механизму обратной связи. При поступлении ферментов (в частности протеаз) в просвет ДПК происходит их взаимодействие с холецистокинин-релизинг-пептидом. При достаточно высоком уровне панкреатических ферментов в ДПК происходят инактивация релизинг-пептида, снижение синтеза холецистокинина (ХЦК) и как следствие – снижение выработки фермен-

тов ПЖ. Таким образом, точкой приложения полиферментной терапии является как заместительная терапия при развитии внешнесекреторной недостаточности, так и торможение секреторной активности поджелудочной железы по механизму «отрицательной обратной связи».

Следующим неотъемлемым звеном в терапии хронического панкреатита является использование спазмолитических препаратов с целью разрешения дисфункции сфинктера Одди и гипертензии главного панкреатического протока. При отсутствии эффекта от консервативной терапии дисфункции сфинктера Одди и наличии данных о его стенозе восстановление проходимости сфинктера Одди проводят оперативным путем (сфинктеротомия).

Закономерно, что у пациентов с алиментарной формой ожирения помимо традиционных подходов к терапии ХП и функциональных нарушений сфинктера Одди, основанных на создании условий «функционального покоя», устранении дисфункции сфинктера Одди и компенсации внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, активно рассматриваются варианты метаболической терапии и нормализации функционального состояния микробно-тканевого комплекса.

Таким образом, использование препаратов, обладающих комплексным спазмолитическим, секретолитическим и метаболическим действием, является не только патогенетически оправданным, но и перспективным направлением в лечении данной категории пациентов.

Материалы и методы

Многоцентровые исследования, проведенные в течение последних лет, позволяют представить комплексный вариант терапии функциональных панкреатических расстройств сфинктера Одди (ФПРСО), основанный на комбинировании стандартной схемы (спазмолитические, секретолитические и полиферментные препараты) и препаратов с метаболическим действием. В настоящем исследовании нами использовался гиосцина бутилбромид (бускопан) 3 раза в день в суточной дозировке 60 мг как препарат, обладающий спазмолитическим и секретолитическим действием, а также способный модулировать функциональную активность β-клеток.

В состав анализируемой выборки были привлечены 117 пациентов с ожирением I-II степени, страдающих ФПРСО. Средний возраст пациентов составил (43,9 ± 11,6) года – (40,9 ± 13,5) года у мужчин и (48,6 ± 11,7) года у женщин. Распределение больных ФПРСО в зависимости от длительности анамнеза представлено в табл. 1. Больные с ФПРСО были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. Основная группа представлена 58 пациентами (ФПР₁), в комплексной терапии которых использовались гиосцина бутилбромид (бускопан) 3 раза в день в суточной дозировке 60 мг и полиферментная терапия (суточная дозировка по липазе 75–100 тыс ед.). Длительность терапии составила 12 недель.

В группе сравнения ФПР₂ (59 пациентов) терапия была стандартной (спазмолитические, секретолитические и поли-

ферментные препараты). Соотношение лиц мужского и женского пола в обеих группах было сопоставимо: основная – 37 (63,8%) мужчин и 21 (36,2%) женщина, а контрольная – 33 (55,9%) и 26 (44,1%) соответственно.

Пациенты обеих групп имели ИМТ от 30 и более, ранее участвовали в медикаментозных программах по снижению массы тела с неудовлетворительным результатом, вследствие чего все пациенты получали сибутрамин в суточной дозировке 15 мг.

Все больные проходили стационарное обследование и лечение в клинике 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург.

У всех больных в динамике проводилось исследование следующих показателей:

- выраженность клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов – путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0 – отсутствие симптома, 5 – максимальная его выраженность;
- биохимические показатели: АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, амилаза, глюкоза, калий, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин;
- фенотипирование липопротеидов сыворотки крови: общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, коэффициент атерогенности (КА);
- гормональные – определение уровня инсулина;
- ЭКГ, ЭКТГ-60;
- УЗИ органов брюшной полости;
- психологический статус;
- микробный пейзаж кала;
- оценка качества жизни по опроснику SF-36;
- трансэндоскопическая топическая экспресс рН-метрия.

Были выделены следующие критерии исключения:

- 1) наличие выраженной сопутствующей патологии: декомпенсация сахарного диабета, прогрессирующая стенокардия, ХОБЛ с проявлениями дыхательной недостаточности, хроническая почечная недостаточность, хронический гепатит различной этиологии, хроническая печеночная недостаточность;
- 2) наличие тяжелой сопутствующей гастроэнтерологической патологии или осложнений заболеваний органов пищеварения, например, осложнений язвенной болезни (признаки кровотечения из ЖКТ, перфорация или пенетрация, стеноз антрального отдела желудка или пилородуоденальной зоны, малигнизация), органических поражений кишечника (опухоль, дивертикулез), воспалительных заболеваний кишечника (ОКИ, болезнь Крона, НЯК и проч.) на момент включения в исследование;
- 3) длительное применение гепатотоксических препаратов, в том числе по жизненным показаниям;
- 4) системные заболевания соединительной ткани;
- 5) другая сопутствующая патология различных систем и органов, требующая приема стероидных гормонов;
- 6) аллергические реакции на компоненты препарата;
- 7) беременность;
- 8) наличие психических (эндогенных) расстройств (генерализованное тревожно-фобическое расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрения).

Результаты исследования

В клинической картине больных ФПР превалировал болевой абдоминальный синдром (средний балл 3,05 по ВАШ), среди диспепсических проявлений доминировали вздутие живота, послабление и учащение стула (средний балл по ВАШ – 2,3, 3,8, 3,01). Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту, тошнота была незначительной (средние баллы

Таблица 1. Распределение больных ФПР в зависимости от длительности анамнеза заболевания

Длительность анамнеза	Количество больных	%
до 1 года	14	12
от 1 года до 5 лет	10	8,5
от 5 до 10 лет	17	14,5
более 10 лет	76	65
Итого:	117	100

Таблица 2. Средние показатели клинических проявлений у больных ФПР

Жалобы	Средний балл по ВАШ	
	ФПР ₁	ФПР ₂
Самочувствие	3,20	3,03
Активность	3,24	3,08
Боль в животе	2,95	3,05
Изжога	1,14	1,25
Отрыжка	1,15	1,56
Вздутие живота	2,30	2,23
Стул (количество)	3,04	1,42
Стул (1 – плотный, 2 – овечий, 3 – нормальный, 4 – кашицеобразный, 5 – жидкий)	3,80	3,18
Тошнота	0,70	0,69
Чувство горечи во рту	1,20	1,27
Аппетит	3,10	3,30

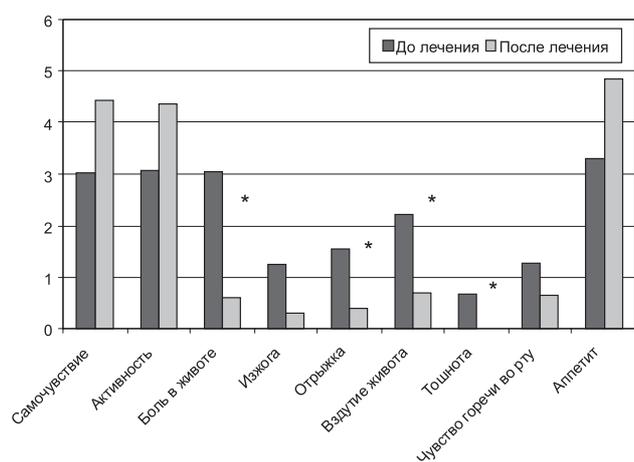


Рис. 1. Динамика клинических проявлений в группе ФПР₁ на фоне терапии при хроническом панкреатите; * – различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

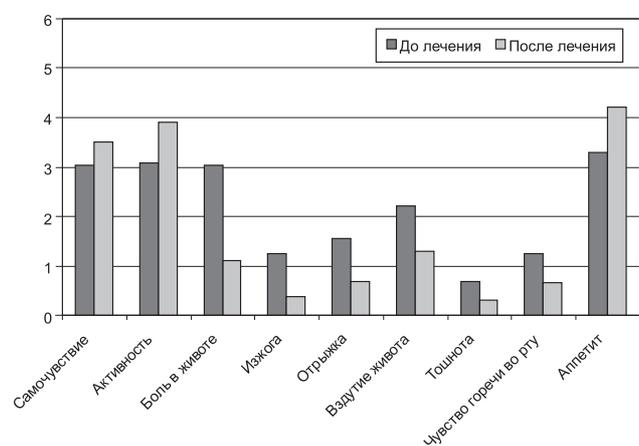


Рис. 2. Динамика клинических проявлений в группе ФПР₂ на фоне терапии при хроническом панкреатите.

по ВАШ – 1,27 и 0,69 соответственно). В табл. 2 представлена сравнительная характеристика клинических проявлений в обеих группах.

Изучение липидного обмена у пациентов с ФПР₁ и ФПР₂ (табл. 1) демонстрирует значительные нарушения фактически всех показателей липидограммы. Так, содержание общего холестерина (ОХС) было выше референтных величин и составило у пациентов с ФПР₁ ($6,6 \pm 1,4$) ммоль/л и ($6,3 \pm 1,8$) ммоль/л – у больных ФПР₂. Коэффициент атерогенности (КА) при этом отражал динамику изменений ОХС: $4,8 \pm 1,2$ – ФПР₁ и $4,9 \pm 1,0$ – ФПР₂. Уровень триглицеридов сыворотки крови был максимальным у пациентов с ФПР₁ – ($2,7 \pm 0,6$) ммоль/л, в то время как у больных ФПР₂ он достигал значений ($2,2 \pm 1,0$) ммоль/л. Обращает на себя внимание факт прогрессирующего роста уровня ЛПНП, который у пациентов обеих групп значительно превосходил норму – ($6,6 \pm 1,1$) ммоль/л и ($6,8 \pm 1,2$) ммоль/л соответственно.

На фоне проведенного лечения отмечались следующие изменения клинических проявлений (рис. 1, 2).

Регрессия болевого абдоминального синдрома в группе больных с ФПР наступала уже к 3–4 суткам терапии, а полное и стойкое купирование – на 6–8-е сутки лечения. Диспепсические жалобы нивелировались на 6-й день лечения. При этом нормализация моторных и секреторных нарушений у пациентов, применявших гиосцина бутилбромид, способствовала росту облигатной микрофлоры кишечника (бифидум- и лактобактерии), типичной кишечной палочки, а также снижению содержания и элиминации клостридий, стафилококков и грибов рода *Candida* по сравнению с аналогичными показателями больных II группы.

При оценке динамики показателей качества жизни, которые изначально были снижены практически у всех пациентов, отмечалось статистически значимое улучшение как в первой, так и во второй группах таких характеристик, как ВР – «интенсивность боли», «ГН» – общее состояние здоровья. В 1-й группе больных, кроме того, отмечено достоверное улучшение по показателю VT – «жизненная активность», а во 2-й группе – по МН – «психическое здоровье» (рис. 3).

Положительная клиническая динамика, улучшение качества жизни отмечались на фоне следующих метаболических изменений.

В исследовании производился расчет показателя инсулинорезистентности НОМАIR-IR по формуле: (инсулин натощак, мЕд/мл) × (глюкоза натощак, моль/л) / 22,5. На рис. 4 представлена динамика показателя НОМАIR-IR на фоне проведенного лечения. Отмечается значимое уменьшение данного показателя, что свидетельствует о снижении риска развития инсулинорезистентности.

Четырехнедельная комплексная терапия приводила к достоверному снижению уровня кортизола в группе больных хроническим панкреатитом. Известно, что уровень кортизола повышается при таких ситуациях, как боль, эмоциональный и психический стресс, поэтому снижение уровня кортизола на фоне положительной клинической динамики (прежде всего, купирования болевого абдоминального синдрома) можно расценить как физиологическую реакцию организма на устранение вызывающих стресс факторов (табл. 4).

Анализ динамики показателей, характеризующих липидный обмен (табл. 3), позволил выявить у больных обеих групп снижение уровня как общего холестерина, так и его атерогенных фракций. Однако у пациентов из группы ФПР₁ выявлено более значимое снижение уровня общего холестерина, а также обнаружена тенденция к снижению уровня холестерина ЛПНП.

Одной из важных клинических составляющих была динамика массы тела у пациентов данной категории. В конце ис-

Таблица 3. Динамика показателей липидограммы у больных ФПР до и после терапии

Показатели	ФПР ₁		ФПР ₂	
	До	После	До	После
Общий холестерин, ммоль/л	6,6 ± 1,4	4,4 ± 0,8*	6,3 ± 1,8	5,8 ± 1,1
Триглицериды, ммоль/л	2,7 ± 0,6	1,7 ± 0,8	2,9 ± 0,7	1,9 ± 0,8
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	5,7 ± 1,0	4,3 ± 1,1	5,6 ± 1,1	5,2 ± 1,2
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3
Коэффициент атерогенности	4,8 ± 0,8	3,9 ± 0,6	4,9 ± 1,0	5,1 ± 1,1

* p < 0,05

Таблица 4. Динамика уровня кортизола на фоне терапии

Показатель	ФПР ₁		ФПР ₂	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Кортизол	456,53 ± 68,99	382,61 ± 60	482,09 ± 23,95	399,54 ± 35,93*

* Различия с группой сравнения статистически значимы (p < 0,05).

следования определялось количество пациентов со снижением массы тела на 10% и более. Так, из пациентов ФПР₁ положительно откликнулись на терапию 49 (84,5%), в то время как в группе ФПР₂ – 39 (64,4%).

Обсуждение

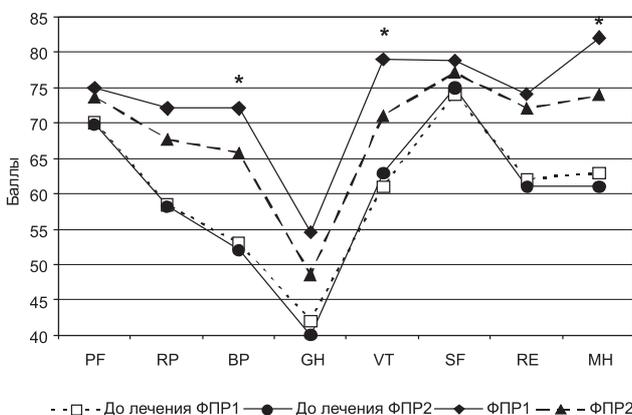
В ходе проведенного исследования нам удалось установить следующее.

Теоретическое признание принципов системности, целостности и гомеостатической обусловленности развития патологии все чаще вступает в противоречие с традиционными подходами, используемыми в лечении. При этом со стороны практических врачей зачастую преобладают эмпирические или схематические попытки повлиять на внешние признаки заболевания путем назначения симптоматической терапии, обладающей, как правило, определенной нозоспецифичностью. Эти усилия, несмотря на ситуационную положительную эффективность, тем не менее, в большинстве случаев являются паллиативными, поскольку не обеспечивают нивелирование стойких нарушений гомеостаза, сопровождающих развитие практически любого патологического процесса. Между тем, организм

человека обладает огромным энергетическим и адаптационно-компенсаторным потенциалом, мобилизация которого является стержневым фактором в достижении положительного прогноза течения заболевания. Таким образом, формируется точка зрения о необходимости разработки новых методов лечения, имеющих метаболическую направленность и оказывающих позитивное влияние на ключевые метаболические процессы, участвующие в поддержании гомеостаза.

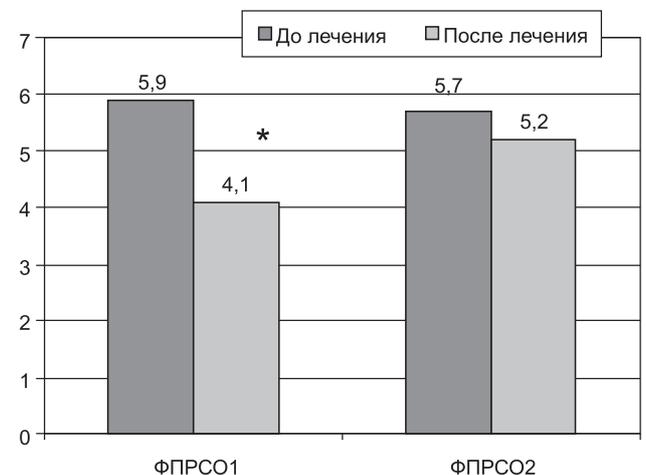
Оптимальным методом коррекции функциональных панкреатических расстройств сфинктера Одди у больных с алиментарной формой ожирения явилось включение в состав базовой терапии фармакологических средств, корригирующих нарушения углеводного обмена.

Опыт использования в клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии у пациентов с ФПР комплексной терапии позволяет говорить об адекватной коррекции не только моторных и секреторных нарушений, но и состояния микробно-тканевого комплекса кишечника, улучшении функционального состояния гепатобилиарнопанкреатической зоны, а также оптимизации липидного и углеводного видов обмена. Данный факт имеет огромное значение с



* – различия с группой сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Рис 3. Динамика качества жизни у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения.



* – различия с группой сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Рис 4. Динамика индекса НОМА IR у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения.

учетом большой длительности терапии больных ФПР, которая должна определяться не только нормализацией клинической картины и лабораторных показателей, но и продолжаться до достижения регрессии липоматозных изменений в поджелудочной железе.

Вывод

Таким образом, следует признать необходимость более широкого клинического взгляда на заболевания поджелудочной железы вообще и функциональные нарушения в частности у пациентов с алиментарной формой ожирения, облигатно учитывая потребность в коррекции моторных, секреторных и метаболических изменений, выявляемых у пациентов данной группы, а также в восстановлении адекватного функционирования микробно-тканевого комплекса кишечника. Использование селективного М₃-холинолитика бускопана способствует нивелированию моторных и секреторных нарушений, восстановлению микробно-тканевого комплекса кишечника, а также секреторной активности β-клеток, что реализуется в положительном влиянии на углеводный и липидный виды обмена данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. XVI, № 6. – С. 17–29.
2. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному. – М.: ИД «Медпрактика», 2005. – 176 с.
3. Колганова К.А. Хронический панкреатит и методы коррекции экзокринной недостаточности // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 5. – С. 328.
4. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 504 с.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Билиарнозависимый панкреатит: от патологической физиологии к патогенетическому лечению // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 3. – С. 3–16.
6. Мицушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 53–56.
7. Arcelus J. et al. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: A meta-analysis of 36 studies // Arch. Gen. Psychiatry. – 2011. – Vol. 68. – P. 724–731.
8. Banks P.A. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, No. 17. – P. 148–151.
9. Behrman S.W., Mulloy M. Total pancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis: indications, outcomes, and recommendations // Am. Surg. – 2006. – Vol. 72, No. 4. – P. 297–302.
10. Chari S.T. Chronic pancreatitis: classification, relationship to acute pancreatitis, and early diagnosis // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, No. 17. – P. 58–59.
11. Chen R., Brentnall T.A., Pan S. et al. Quantitative proteomics analysis reveals that proteins differentially expressed in chronic pancreatitis are also frequently involved in pancreatic cancer // Mol Cell Proteomics. – 2007. – Vol. 6. – P. 1331–1342.
12. Yang Y.M. et al. Classification and choice of surgical procedures for chronic pancreatitis // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2005. – Vol. 43, No. 3. – P. 140–144.
13. Dimagno M.J., Dimagno E.P. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 22, No. 5. – P. 487–497.
14. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M. et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 1056–1057.
15. Angelopoulos N. et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis // Pancreatol. – 2005. – Vol. 5, No. 2–3. – P. 122–131.
16. Fiore K., Writer S. ADA: Good Efficacy, Safety With Linagliptin // MedPage Today Published: June 28, 2011.
17. Larsson S.C., Permert J., Hakansson N. et al. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts // Br. J. Cancer. – 2005. – Vol. 93, No. 11. – P. 1310–1315.
18. Lindley K.J. Chronic pancreatitis // Indian J. Pediatr. – 2006. – Vol. 73, No. 10. – P. 907–912.
19. Strate T. et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the beger and frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 241, No. 4. – P. 591–598.
20. Falconi M. et al. Long-term results of Frey's procedure for chronic pancreatitis: a longitudinal prospective study on 40 patients // J. Gastrointest. Surg. – 2006. – Vol. 10, No. 4. – P. 504–510.
21. Mao E.Q., Tang Y.Q., Zhang S.D. Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis // Wld. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9, No. 11. – P. 2622–2626.
22. Seicean A. et al. Mortality risk factors in chronic pancreatitis // J. Gastro-intestin. Liver. Dis. – 2006. – Vol. 15, No. 1. – P. 21–26.
23. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic pancreatitis. // American Family Physician. – 2007. – Vol. 76, No. 11. – P. 40.
24. Omary M.B., Lugea A., Lowe A.W. et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, No. 1. – P. 50–59.
25. Mancilla A.C. et al. Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. Determination of fecal elastase // Rev. Med. Chil. – 2006. – Vol. 134, No. 4. – P. 407–414.
26. Schnelldorfer T., Lewin D.N., Adams D.B. Reoperative surgery for chronic pancreatitis: is it safe? // World J. Surg. – 2006. – Vol. 30, No. 7. – P. 1321–1328.
27. Ruxer J. et al. Usefulness of continuous glucose monitoring system in detection of hypoglycaemic episodes in patients with diabetes in course of chronic pancreatitis // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2005. – Vol. 114, No. 4. – P. 953–957.