

© РЕШИНА И.В., КАЛЯГИН А.Н. — 2007

ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

И.В. Решина, А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; МУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк)

Резюме. В статье представлены литературные данные по проблемам возможных экзо- и эндогенных факторов, обуславливающих прогрессирование хронического панкреатита.

Ключевые слова: хронический панкреатит, прогноз, факторы прогрессирования.

Термином хронический панкреатит (ХП) обозначается группа хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов, замещением их фиброзной тканью; изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием кист, конкрементов с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функции железы [6].

В структуре заболеваемости органов пищеварения ХП составляет 5,1-9,0%, а в общей клинической практике — 0,2-0,6%. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости ХП более чем в 2 раза. В России отмечается более интенсивный рост заболеваемости ХП как среди взрослого, так и среди детского населения [1,3,6].

Среди факторов, влияющих на возникновение и прогрессирование ХП, условно можно выделить эндогенные и экзогенные факторы [1,25, 33,42,47]. К первой группе можно отнести наследственные и генетические факторы: недостаточность альфа1-антитрипсина, мутации генов, тип наследования, снижение концентрации литостатина и др.; а так же выработка аутоантител, действие провоспалительных медиаторов и цитокинов, метаболические нарушения и гормональные сдвиги, заболевания гепатодуоденальной зоны, гиперацидные состояния и др. К экзогенным факторам относят: злоупотребление алкоголем, курение табака, погрешности в диете, прием некоторых лекарственных препаратов, воздействия токсинов, действие стрессовых факторов и др.

Отдельно выделяют такие факторы прогрессирования и хронизации: как последствия перенесенного острого панкреатита, не регулярный прием профилактических лекарственных препаратов и др. [1,3,17,22,23,25, 42,47]. Не всегда фактор, явившийся индуктором заболевания, является прогностически значимым. Ни для кого не секрет, что образ жизни и среда влияют в развитии тех или иных заболеваний куда большую роль, чем генетические предпосылки [7,8, 25,42,47].

Наследственно-обусловленный ХП составляет 5% от всех форм. Заболевание чаще начинается в детском возрасте и имеет непрерывно прогрессирующее течение, с периодическими обострениями, и приводит к необра-

тимым морфологическим изменениям в паренхиме органа [7,8, 25,42,47].

D. Whitercomb и L. Bodic, ссылаясь на генную теорию наследственного ХП, высказали предположение о механизме развития и прогрессирования данной формы ХП — устойчивость молекул трипсина к гидролизу, доказали, что рецидивы обусловлены активацией большого количества трипсина, по сравнению с тем, которое может блокировать панкреатический ингибитор трипсина [47].

Панкреатический секреторный ингибитор трипсина (унифицированное название — serine protease inhibitor, Kazal type 1; SPINK1) — это пептид, обладающий специфической способностью ингибировать трипсин путем блокирования его активного центра, SPINK1 в состоянии ингибировать около 20% всего количества трипсина [1, 47]. Средовые факторы: употребление алкоголя, курение, несбалансированность диеты, а так же наличие сопутствующих заболеваний органов пищеварения ухудшают прогноз при наследственном ХП. Этим можно объяснить тот факт, что клиническая манифестация наследственного ХП чаще всего возникает в 3-10 лет, а в возрасте 20-25 лет наблюдается второй пик, что чаще всего связано началом регулярного употребления алкоголя [8,42].

Мутации гена катионного трипсиногена. Катионный трипсиноген, являясь предшественником трипсина, играет ключевую роль в гидролизе пищевых белков, а также в активации всех остальных пищеварительных ферментов, синтезируемых в неактивной форме. Преждевременная активация трипсиногена в ПЖ запускает каскад активации других ферментов и приводит к самоперевариванию ткани поджелудочной железы, являющемуся основным патогенетическим механизмом острого панкреатита. Рецидивирующие атаки острого панкреатита со временем приводят к развитию ХП. Существуют два основных физиологических механизма, предотвращающих преждевременную активацию трипсина: инактивация секреторным панкреатическим ингибитором трипсина и аутолиз [35].

На рубеже 90-х годов прошлого века был открыт белок панкреатических камней — литостатин. Его обнаруживали в панкреатическом соке больных, главным образом алкогольным ХП, по мере прогрессирования ХП уровень литостатина снижается и это обуславливает развитие конкрементов в протоках, кальцификацию

ткани ПЖ [9,19,40]. Однако существует и другая точка зрения — алкоголь и его метаболиты ингибируют синтез литостатина, тем самым, уменьшая его количество [15]. Белки, подобные литостатину, обнаруживаются в слюне, в моче, при чем при калькулёзном ХП их концентрация оказывается повышенной [36].

В последнее время появилось большое количество публикаций, посвященных роли свободнорадикального окисления и окислительного стресса в патогенезе панкреатита. При этом в ПЖ персистирует воспаление, постепенно противовоспалительные факторы снижаются, экссудативные процессы воспаления сменяются пролиферативными, что в конечном итоге приводит к формированию фиброза ПЖ. Принимая во внимание тот факт, что действие NO усиливается в условиях гипоксии, можно считать прогностически значимым для обострений и прогрессирования ХП любые средовые влияния, прежде всего те, которые приводят к снижению защитных сил организма [33, 34,48].

Еще сначала 50-х годов XX в. высказывались мнения об аутоиммунных механизмах, влияющих на прогрессирование ХП [23,28]. Специфичным для аутоиммунного ХП (АИХП) считается обнаружение антител к карбоангидразе I и II, кроме того, могут обнаруживаться различные органонеспецифические антитела (анти-нуклеарные, анимитохондрияльные, антигладкомышечные, антилейкоцитные) [23, 32]. АИХП может быть изолированным либо наблюдаться в ассоциации с синдромом Шегрена, первичным билиарным циррозом печени, болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом либо другими аутоиммунными заболеваниями [1]. При этом имеет место тесная взаимосвязь прогрессирования одного заболевания и утяжеление течения другого. Имеется косвенная взаимосвязь прогрессирования АИХП с прогрессированием некоторых вирусных инфекций, в первую очередь с прогрессированием хронического вирусного гепатита С и G [23]. АИХП по мере прогрессирования приводит к редукции ткани ПЖ, распространенным иррегулярным сужениям главного панкреатического протока, прогрессирующему фиброзу и мононуклеарной инфильтрации ткани ПЖ, что в конечном итоге обуславливает развитие выраженной сначала внешнесекреторной, а позднее и внутрисекреторной недостаточности органа [28].

Основанием для причисления гиперкальциемии к факторам, влияющим на прогноз и течение ХП, послужили наблюдения, демонстрирующие нередкое развитие заболевания или его утяжеление у лиц, страдающих гиперпаратиреозом [21,30].

Гиперлипидемия (в частности, гипертриглицеридемия) является признанным этиологическим фактором острого панкреатита, риск которого повышается при увеличении уровня триглицеридов свыше 1000 мг/дл [30]. Что касается гиперлипидемии как этиологического фактора ХП, имеющиеся в настоящее время данные противоречивы. Обобщая их, можно заключить, что, вероятно, ХП может развиваться в случаях тяжелой длительной плохо контролируемой гиперлипидемии, что, однако, случается достаточно редко, в то время как прогрессирование уже имеющегося ХП происходит более быстрыми темпами, или зачастую заболевание приобретает более тяжелое течение [30].

Интенсивная длительная боль является основным

симптомом ХП, однако с патофизиологической точки зрения боль запускает механизмы воспалительной реакции, утяжеляет морфологические изменения в ПЖ, и тем самым некупирующийся приступ боли можно рассматривать как фактор прогрессирования заболевания [30,31].

Целый ряд доказательных научных исследований показали прямую корреляционную зависимость возникновения обострений ХП, его течения от состояния желудочной секреции. В условиях гиперацидного состояния более быстро развивается фиброзирование ПЖ [1]. Доказана так же лечебная эффективность применения антисекреторных препаратов с целью купирования приступов ХП [4,5,26]. Серьезную роль в развитии ХП играет также и наличие билиарно-панкреатического рефлюкса. Этот патологический феномен провоцирует воспалительный процесс в железе, сопровождающийся повышением фактора некроза опухоли-альфа в 14,2 раза в сравнении с контрольной группой без рефлюкса, приводит к латентному прогрессированию болезни и частым рецидивам [14].

У пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью, наблюдается увеличение частоты развития как острого, так и ХП, учащение рецидивов ХП. В одном из исследований морфологические изменения ПЖ были обнаружены у 20,6% пациентов, страдающих почечной недостаточностью против, 4,7% — в контрольной группе. Существуют данные, свидетельствующие о том, что в поражении ПЖ играет роль не только прямое действие уремических токсинов, но также наблюдающиеся при почечной недостаточности изменения в профиле гастроинтестинальных гормонов, а также изменения секреции бикарбонатов и протеинов [29].

Pancreas divisum представляет собой аномалию развития ПЖ, обусловленную нарушением слияния дорсального и вентрального панкреатических зачатков. Результатом этого является раздельное дренирование двух частей ПЖ: вентральная часть головки дренируется коротким вирсунговым протоком, открывающимся на большом дуоденальном соске, а секрет от дорсальной части головки, а также тела и хвоста, оттекает через санториниев проток и малый дуоденальный сосок. Pancreas divisum встречается у 5-10% населения и в большинстве случаев не проявляется клинически [46]. В то же время имеется немало наблюдений, демонстрирующих ассоциацию между этой аномалией и острым рецидивирующим либо ХП. Предполагается, что в ряде случаев при выраженной стимуляции секреции ПЖ небольшие размеры малого дуоденального соска не позволяют обеспечить адекватный отток секрета от большей части ПЖ, то есть возникает относительный стеноз, сопровождающийся повышением давления в панкреатическом протоке, что, вероятно, и лежит в основе развития панкреатита [45]. Возможность такого патогенетического механизма подтверждается улучшением состояния пациентов после проведения эндоскопической папиллосфинктеротомии малого дуоденального соска [46].

Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) — это доброкачественная некалькулезная обструкция тока желчи или панкреатического секрета на уровне сфинктера Одди [21]. Пациентов с ДСО можно разделить на две группы: 1) со стенозом сфинктера, 2) с нарушением дви-

гательной активности сфинктера. В обоих случаях результатом является внутрипротоковая гипертензия, обуславливающая появление таких симптомов как абдоминальная боль, расширение общего жёлчного протока, гиперферментемия, а также клинических признаков панкреатита. Имеются основания полагать, что ДСО является одной из основных причин идиопатического острого и хронического рецидивирующего панкреатита. Причем нарастание внутрипротоковой гипертензии приводит к прогрессированию ХП [45].

Злоупотребление алкоголем является ведущим этиологическим фактором ХП, а так же ведущим фактором прогрессирования, на долю которого приходится 55-80% всех случаев [17]. Клинические признаки алкогольного ХП появляются обычно в возрасте 35-45 лет. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Интервал от начала систематического употребления алкоголя до клинической манифестации ХП составляет обычно более 10 лет (11-8 у женщин и 18-11 у мужчин), при этом средняя суточная доза алкоголя достигает, как правило, 100-200 г этанола [9,43,44]. Для развития алкогольного ХП не имеет значения вид алкогольного напитка. Решающим является абсолютное количество этанола, обладающего токсическим действием. Установлено, что существует линейная корреляция между суммарным количеством принятого алкоголя и относительным риском развития ХП, а в дальнейшем риском рецидивов [17,44]. Имеются данные, что у лиц, употребляющих более 100 г этанола в сутки, риск развития и обострения ХП повышен в 11 раз по сравнению с непьющими [43]. Однако определить пороговую дозу, превышение которой чревато развитием ХП, не удалось, что указывает на различную индивидуальную чувствительность к алкоголю и возможную роль других факторов в развитии алкогольного ХП. Это подтверждает и тот факт, что только у 5-10% алкоголиков развивается клинически манифестное поражение ПЖ. В качестве возможных ко-факторов, усиливающих токсический эффект этанола, обсуждаются высококалорийная богатая белком диета с очень высоким или очень низким содержанием жира, никотин, дефицит витаминов и микроэлементов (меди, селена), нарушение обмена кальция [11,17,43,44]. Существует также мнение, что сам алкоголь является лишь ко-фактором, способствующим развитию ХП у восприимчивых лиц, имеющих генетическую предрасположенность [47]. Так, в некоторых исследованиях было показано, что у лиц, страдающих алкогольным ХП, чаще, чем в контроле, встречаются мутации генов CFTR и SPINK1. В качестве возможных «кандидатов» изучались и другие гены, однако на сегодняшний день пока не представляется возможным окончательно определить, что же является генетической основой алкогольного ХП [47].

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что у курящих повышен риск развития и более тяжелого течения ХП, причем степень риска нарастает с увеличением количества выкуренных сигарет [35,43]. Точный механизм воздействия табака на ПЖ неизвестен, однако существуют данные, что курение приводит к снижению секреции бикарбонатов ПЖ, а также способствует снижению трипсин-ингибирующей способ-

ности сыворотки и уровня альфа1-антитрипсина. Таким образом, в настоящее время курение табака признано независимым фактором риска ХП [18,21,35].

На тяжесть обострений ХП влияет уровень психологических нарушений: личностной тревожности и депрессии. Чем он выше, тем выше субъективное восприятие боли, выше степень тяжести процесса [12].

Некоторые лекарственные препараты: тиазидные диуретики, тетрациклин, сульфаниламиды, эстрогены, азатиоприн, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа и др. могут выступать пусковым моментом ХП. Существует так же мнение, что данные лекарственные препараты могут усугубить течение ХП любой этиологии [21,23,44]. Данные о взаимосвязи ХП с употреблением медикаментов немногочисленны.

Любые факторы, приводящие к прогрессированию ХП, рано или поздно приводят к возникновению внешнесекреторной недостаточности ПЖ, синдрому мальабсорбции и трофологической недостаточности; упорные поносы с обильным жидким стулом вызывают дегидратацию больного, закономерно развиваются дисбиотические нарушения, усугубляющие течение основного заболевания [31,37]. Проводились исследования факторов формирования внешнесекреторной недостаточности ПЖ, установлено, что к числу таковых относятся длительность ХП, частота эпизодов обострений ХП или острого панкреатита, употребление алкоголя, не отмечено влияние таких факторов, как возраст, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания, вегетативная дисфункция и психоэмоциональное состояние [10]. Чаще всего при развитии внешнесекреторной недостаточности назначаются полиферментативные препараты с заместительной целью, но в большинстве случаев в неадекватной дозировке [37,41], которые больные еще и не всегда регулярно принимают, тем самым еще более усугубляя течение ХП. Отмечено, что ингибиторы протонной помпы не влияли на выраженность внешнесекреторной функции ПЖ, а соматостатин и его аналоги приводили к её торможению и развитию недостаточности [10].

В отношении погрешностей в диете существует двоякая точка зрения. Одни авторы приводят доказательные данные о том, что риск обострений ХП в значительной степени увеличивается при частом употреблении жирной, острой пищи, что данные погрешности в диете являются прогностически неблагоприятным фактором риска [24,28]. На основании других исследований базируется вывод, обострения ХП, тяжесть его течения зависят от длительности соблюдения диеты с ограничением животных жиров и белков, как пример приводится особая форма ХП — тропический панкреатит [21, 30].

При ХП, в отличие от некоторых других заболеваний, отсутствуют какие-либо общепринятые прогностические критерии. Точных доказательств о роли того или иного фактора прогрессирования ХП в изолированном виде практически нет.

Множество различных факторов риска и прогрессирования ХП, несоответствие мнений о значимости тех или иных факторов, частое наличие сопутствующих состояний говорит о том, что данная тема широко открыта для обсуждения.

THE RISK FACTORS INFLUENCING PROGRESSING OF CHRONIC PANCREATITIS

I.V. Reshina, A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University, MUSES «Clinical hospital № 1 Irkutsk»)

In the article the literary data on the problems of possible exo-and endogenic the factors causing progressing of chronic pancreatitis is presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буклис Э.Р. Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреты желудка // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — №4. — С.60-64.
2. Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Маркелова Н.М. и др. Роль иммунологических нарушений при остром деструктивном панкреатите // Сиб. мед. жур. — 2005. — № 1. — С.5-7.
3. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
4. Калыгин А.Н. Подходы к антисекреторной терапии хронического панкреатита // Сиб. журнал гастроэнтерол. и гепатол. — 2004. — № 18. — С.149-151.
5. Калыгин А.Н., Решина И.В., Рожанский А.А., Куликова О.Н. Эффективность перорального применения ингибиторов протонной помпы в лечении обострений хронического панкреатита // IV Восточно-Сибирская гастроэнтеролог. конф. «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». — Абакан, 2004. — С.44-48.
6. Маев И.В. Хронический панкреатит: Алгоритмы диагностики и лечебной тактики. — М.: ГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2006. — С.5-10.
7. Маев И.В. Наследственный панкреатит // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 1. — С.20-25.
8. Маев И.В. Наследственные болезни поджелудочной железы // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 4. — С.20-27.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 5. — С.4-10.
10. Осипенко М.Ф., Венжина Ю.Ю. Факторы риска формирования внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Материалы XI Российской гастроэнтеролог. недели // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 5. Прилож. № 26. — С.63.
11. Пасиешвили Л.М., Моргулис М.В. Механизмы формирования функциональной несостоятельности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом алкогольного генеза // Материалы XI Российской гастроэнтеролог. недели // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 5. Прилож. № 26. — С.63.
12. Решина И.В., Калыгин А.Н. Психосоматические соотношения у больных хроническим панкреатитом // Материалы II межрегиональной конфер. «Психосоматические и соматоформные расстройства в терапевтической практике» / Под ред. Ф.И. Белялова. — Иркутск, 2006. — С.52-53.
13. Робинсон М.В., Труфакин В.А. Апоптоз и цитокины // Успехи современной биологии. — 1999. — Т. 119, № 4. — С.359-367.
14. Ширинская Н.В., Долгих Т.И., Ахмедов В.А., Вторушин И.Я. Профиль ФНО-альфа у пациентов с хроническим рецидивирующим панкреатитом при наличии билиарно-панкреатического рефлюкса // Сиб. журнал гастроэнтерол., гепатол. — 2003. — № 16, 17. — С.62-63.
15. Addadi L., Weiner S. Interaction between acidic proteins and crystal: stereochemical requirements in biomineralization // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82. — P.4110-4114.
16. Aithal G.P., Breslin N.P., Gumustop B. et al. High Serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // New Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P.147-148.
17. Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — P.224-231.
18. Bimmler D., Frisk T.W., Scheele G.A. et al. High-level secretion of native rat pancreatic lithostathine in a baculovirus expression system // Pancreas. — 1995. — Vol. 11. — P.63-76.
19. Bimmler D., Craf R., Scheele G.A., Frick T.W. et al. Baculovirus expressed rat lithostathine is a calcium carbonate crystal inhibitor: its N-terminal undecapeptide displays no crystal inhibitor activity // Pancreas. — 1995. — Vol. 11. — P.421.
20. Bimmler D., Craf R., Scheele G.A., Frick T.W. Pancreatic stone protein (lithostathine), a physiologically relevant pancreatic calcium carbonate crystal inhibitor // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P.3073-3082.
21. Bornman P.C., Beckingham J.J. Chronic pancreatitis // BMJ. — 2001. — Vol. 322. — P.660-663.
22. Cavallini G., Bovo P., Bianhini E. et al. Lithostathine messenger RNA expression in different types of chronic pancreatitis // Mol. Cell. Biochem. — 1998. — Vol. 185. — P.147-152.
23. Cavallini G., Frulloni L. Autoimmunity and chronic pancreatitis: A concealed relationship // Jop. J. Pancreas (Online). — 2001. — Vol. 2. — P.61-63.
24. Chebli J.M., de Souza A.F. et al. Hyperlipemic pancreatitis: clinical course // Arq. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 36. — P.4-9.
25. Cohn J.A. et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P.653-658.
26. DiMaggio E.P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15, № 3. — P.477-486.
27. Drenth J.P.H., te Morsche R., Jansen J.B.M.J. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis // Gut. — 2002. — Vol.50. — P.687-692.
28. Ectors N., Maillet B., Aerts R. et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis // Gut. — 1997. — Vol. 41. — P.263-267.
29. Etamad B., Whitcomb D.C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P.682-707.
30. Foitzik Th., Buhr H.J. Neue Aspekte in der Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis // Chirurg. — 1997. — Bd 68. — S.855-864.
31. Hardt P.D., Bretz L., Krauss A. et al. Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis // Dig. Dis. Sci. — 2001. — Vol. 46. — P.536-539.
32. Koga J., Yamaduchi K., Sugitani A. et al. Autoimmune pancreatitis starting as a localized form // J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, № 2. — P.133-137.
33. Konturek S.J., Bilski J., Konturek R.K. et al. Role of endogenous nitric oxide in the control of canine pancreatic secretion and blood flow // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P.896-902.
34. Konturek S.J., Szlachcic A., Dembinski A. et al. Nitric oxide in pancreatic secretion and hormone-induced pancreatitis in rats // Int. J. Pancreatol. — 1994. — Vol. 15. — P.19-28.
35. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T. et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan // Pancreas. — 2000. — Vol. 21. — P.109-114.
36. Lovania J., Frigerio J.M., Duseti N. et al. Lithostathine, an inhibitor of CaCO₃ crystal growth in pancreatic juice induces bacterial aggregation // Pancreas. — 1993. — Vol. 8. — P.597-601.
37. Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P.1315-1325.
38. Muscat J.E., Harris R.E., Halli N.J. Cigarette smoking and plasma cholesterol // Am. Hart. J. — 1991. — Vol. 121, № 1. — P.141-147.
39. Nishimori I., Kamakura M., Fujikawa-Adachi K. et al. Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P.259-263.
40. Paland L., Lallemant J.Y., Stoven V. An insight into the role of human pancreatic lithostathine // Pancreas (Online). — 2001. — Vol. 4, № 2. — P.92-103.
41. Pounder R.E. Pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy // Side Effect of Drug Annual 20 / Ed. J.K. Aronson — 1997. — Chapter 36. — P.322.
42. Sharer N. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P.645-652.
43. Talamini G., Bassi C. et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P.1301-1311.
44. Tandon R.K., Sato N., Gard P.K. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2002. — Vol. 17. — P.508-518.
45. Testoni P.A. Aetiologies of Recurrent Acute Pancreatitis: Acute or Chronic Relapsing Disease? // JOP. J. Pancreas (Online). — 2001. — Vol. 2. — P.357-367.
46. Varshney S., Johnson C.D. Pancreas divisum // Int. J. Pancreatol. — 1999. — Vol. 25. — P.135-141.
47. Whitcomb D. et al. Hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35 // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110. — P.253-263.
48. Wren R.W., Curri M.G., Herman L.E. Nitric oxide participates in the regulation of pancreatic acinar cell secretion // Life Sci. — 1994. — Vol. 55 — P.511-518.