

НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Лоранская И. Д., Батюхно Т. А., Субботина О. А.

ГОУ ДПО РМАПО,

Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова

РЕЗЮМЕ

Рост заболеваемости хроническим панкреатитом, а также частота осложнений делает необходимым более глубокое изучение данного заболевания. Однако остаются не до конца изученными изменения местного и системного (общего) иммунитета у больных хроническим панкреатитом. Нами обследовано 70 больных хроническим панкреатитом в период обострения и ремиссии заболевания. Изучено состояние местного иммунитета на уровне 12-перстной кишки: проведен иммуноморфометрический анализ клеток собственной пластинки слизистой 12-перстной кишки и анализ уровня секреторного IgA в дуоденальном аспирате. С целью изучения гуморального иммунитета определен уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. Для определения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки осуществлен дыхательный водородный тест. При сравнительном анализе полученных данных отмечено снижение показателей местного иммунного ответа. В период ремиссии хронического панкреатита было выявлено снижение уровня секреторного IgA в дуоденальном аспирате, уменьшение количества тучных клеток, в том числе их дегранулированных форм в биоптате слизистой 12-перстной кишки. Тенденции к изменению уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови отмечено не было. Избыточная контаминация тонкой кишки зафиксирована более чем у половины обследованных пациентов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, местный и системный иммунитет, иммуноморфометрический анализ, избыточная контаминация тонкой кишки.

SUMMARY

The growth of the number of chronic pancreatitis cases and also the frequency of complications make necessary the in-depth studying of the given disease. However, the questions of the change in local and systemic (general) immunity at patients with chronic pancreatitis remain still not investigated. We examined 70 patients with chronic pancreatitis during exacerbation and remission periods of the disease. The status of local immunity at the level of duodenum was examined as follows: we carried out the immunomorphometric analysis of cells of the proper tunic layer of the mucous membrane of duodenum and the analysis of the level of secretory IgA in duodenal aspirate. In order to examine the humoral immunity we determined the level of immunoglobulin of blood serum. For definition of bacterial overcontamination of small intestine the hydrogen breath test was carried out. The available data of comparative analysis state the decrease in parameters of the local immune response. We revealed the lowering of the level of secretory IgA in duodenal aspirate, the reduction in the number of mast cells, including their degranulated forms, in biopsy material of the mucous membrane of duodenum during the remission period of the chronic pancreatitis. However, no tendency to the change of the level of immunoglobulin in the blood serum was revealed. We can state the overcontamination of small intestine at more than a half of the examined patients.

Keywords: chronic pancreatitis, local and general immunity, immunomorphometric analysis, overcontamination of small intestine.

За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом более чем в два раза [6]. В России отмечен более интенсивный рост заболеваемости хроническим панкреатитом как среди взрослого населения [17], так и у детей [2].

Хронический панкреатит (ХП) характеризуется значительным снижением качества жизни и социального статуса большого числа больных молодого и среднего, наиболее трудоспособного возраста, а также частыми осложнениями, от которых погибают в среднем 15–20% пациентов вследствие атак панкреатита и вторичных инфекционных осложнений.

Термином «хронический панкреатит» обозначают группу 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 (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью; изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием кист и конкрементов с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций [11].

ХП — заболевание полиэтиологическое и полипатогенетическое. К числу этиологических факторов ХП можно отнести различные поражения органов, анатомически и физиологически связанных с поджелудочной железой (билиарный тракт, желудок и двенадцатиперстная кишка, чревный ствол и его ветви, питающие ПЖ), алкоголизм и нарушения питания, воздействие медикаментов и химических факторов, ведущих к повреждению ПЖ [12].

Вне зависимости от этиологии ХП морфологические изменения ПЖ в значительной степени однотипны: ХП характеризуется воспалением ПЖ с постепенно нарастающей гибелью, атрофией паренхимы и склерозом (фиброзом) стромы [8].

Ведущая роль в развитии ХП, по мнению большинства отечественных и зарубежных исследователей [5, 9, 14, 22, 33,] принадлежит хроническому злоупотреблению алкоголем и составляет 40–80% случаев.

Алкоголь как причина панкреатита впервые обсуждался еще в 1878 г. Однако лишь в течение последних 30 лет стали активно изучать патогенез и клинику алкогольного поражения поджелудочной железы.

Этанол обладает целым рядом панкреотоксических эффектов. Прежде всего он вызывает спазм сфинктера Одди и тем самым приводит к повышению давления в протоковой системе ПЖ, уменьшает устойчивость мембран панкреоцитов к ферментам, способствует ускоренному некрозу под действием иных повреждающих факторов, стимулирует синтез гормонов (гастрина и холецистокинина), которые

стимулируют секрецию ферментов железы [18]. Кроме собственного негативного действия алкоголь разрушается до еще более токсичного уксусного альдегида [20].

Наряду с хроническим панкреатитом алкогольного происхождения вторую по численности группу составляет билиарнозависимый панкреатит. Среди причинных факторов ХП патология желчевыводящих путей имеет место в 25–50% случаев [10, 30] и чаще встречается у женщин [21].

Среди причин развития билиарнозависимого панкреатита выделяют: хронический холецистит, в том числе и калькулезный, холелитиаз, дисфункцию сфинктера Одди (включая состояние после холецистэктомии), органическую патологию большого дуоденального сосочка (БДС) двенадцатиперстной кишки (аденомы, дивертикулы, стриктуры), врожденные аномалии желчевыводящих путей и кисты холедоха [7, 12].

Как показано в работах И. В. Маева, А. Н. Казюлина, Д. Т. Дичевой (2003), заболевания двенадцатиперстной кишки (ДПК), а именно язвенная болезнь, дуодениты, стенозирующие опухоли двенадцатиперстной и проксимального отдела тощей кишки, рубцово-язвенные сужения двенадцатиперстной кишки, усиливают явления дуоденостаза, замедление эвакуации, способствуя тем самым проникновению желчи либо кишечного содержимого в протоки ПЖ, активизируя интрапанкреатические ферменты.

По мнению ряда отечественных и зарубежных авторов, определенную роль в возникновении воспалительных изменений поджелудочной железы играют нарушения иммунного ответа, в основе которых часто лежит бактериальный фактор, а именно избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки [21, 23, 26]. Изменения иммунного ответа при этом проявляются повышенной инфильтрацией иммунных клеток собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки (лимфоцитов, плазмоцитов, тучных клеток), повышением уровня секреторного IgA.

По наблюдениям В. Lembcke, В. Kraus, P. G. Lankisch (1985), избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки (SIBO) наблюдается у 40% больных с хроническим панкреатитом. Предполагаемые механизмы этих взаимосвязей включают снижение моторики кишечника как результат обезболивающей терапии или же самой болезни и воспалительно-обструктивных изменений в проксимальных отделах тонкой кишки вследствие увеличения поджелудочной железы. Основываясь на исследованиях на животных, можно считать, что панкреатический секрет обладает определенной антибактериальной активностью [29, 32]. Таким образом, пациенты с уменьшенной панкреатической секрецией имеют увеличенный риск SIBO.

Общеизвестно действие эндотоксина при SIBO. Эндотоксин — специфический липополисахарид, который синтезируется бактериальной мембраной грамотрицательной протеолитической флоры толстой кишки. В большинстве случаев он кишечного происхождения [28].

Повышенный синтез эндотоксина вызывает общее токсическое воздействие на организм, активирует иммунное воспаление в тканях (поджелудочной железе, печени и др.) через систему туморнекротизирующего фактора- α , цитокины, интерлейкины-2, — 6, что ведет к стимуляции воспаления и фиброза при хроническом панкреатите, хроническом гепатите и циррозе печени. Кроме того, эндотоксин является прооксидантом, увеличивая интенсивность процессов перекисидации мембранных образований клеток (снижает их резистентность), в том числе и поджелудочной железы. Целый ряд заболеваний: ожоговая болезнь, сепсис, полиорганные повреждения, острый и хронический рецидивирующий панкреатит (острая атака хронического панкреатита), острые и хронические гепатиты, циррозы печени, обструктивная желтуха, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона — ассоциируется с риском развития эндотоксемии.

Транслокацию кишечных эндотоксинов в кровь предотвращают протективные факторы: нормальное соотношение между анаэробной и грамотрицательной флорой препятствует избыточному росту грамотрицательных бактерий, а также интактные слизеобразующие эпителиальные клетки, вырабатывающие защитный слой слизи, адекватное количество холевых кислот, нейтрализующих эндотоксин

В последние годы появляются научные работы, в которых отражена роль местных и системных (общих) иммунных нарушений у больных с хроническим панкреатитом. В частности, В. Г. Безруков еще в 1979 г. на основании динамики иммунных сдвигов у больных хроническим панкреатитом предложил выделять две формы хронического панкреатита — иммунопозитивную и иммунонегативную. Впоследствии Д. И. Трухан, в течение многих лет занимающийся нарушениями гуморального и клеточного иммунитета и особенностями распределения антигенов системы HLA у больных ХП, также предложил два варианта течения — иммунологически зависимый и иммунологически независимый панкреатит [16].

В настоящее время при ХП наиболее изучены клеточные иммунологические реакции к ткани поджелудочной железы, однако при этом нет единого мнения относительно их выраженности в стадии обострения и ремиссии заболевания. По данным разных авторов, иммунологические реакции более выражены в стадию обострения ХП [2] либо в стадию ремиссии [31], так же как и с одинаковой частотой [4].

Важным звеном воспаления является активация компонентов комплемента. При обострении ХП

отмечено снижение комплементарной активности, что объясняется наличием антипанкреатических антител и участием их в иммунных реакциях с потреблением комплемента [19].

Большой интерес представляют тучные клетки, располагающиеся в собственной пластинке ДПК. Как известно, выделение медиаторов воспаления, в частности гистамина, при дегрануляции тучных клеток может усиливать уже имеющийся дуоденит, возникший при избыточной контаминации тонкой кишки. Также имеются экспериментальные работы на животных, где показана роль тучных клеток в генезе болевого синдрома [25]. Продукты дегрануляции тучных клеток непосредственно активируют рецепторы ноцицептивной системы.

Однако, несмотря на имеющиеся научные данные, состояние местного иммунитета на уровне тонкой кишки при хроническом панкреатите практически не изучено.

Данные о содержании в крови основных классов иммуноглобулинов при ХП разноречивы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 70 больных с хроническим панкреатитом (28 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст в целом в группе составил 58,4 года). Пациенты были распределены в группы с учетом этиологического фактора ХП. Первую группу составили больные с билиарнозависимым хроническим панкреатитом (БХП) — 39 человек, вторую группу с алкогольным хроническим панкреатитом (АХП) — 31 человек. Средний возраст обследованных в первой группе составил 63,4 года, во второй — 58,2 года. Обследование больных осуществлялось в период обострения ХП. Группу сравнения составили пациенты в период ремиссии заболевания.

Диагноз «хронический панкреатит» подтверждался на основании анамнестических данных, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

55 больным (79%) из общего числа обследованных (1-я группа — 29 пациентов, 2-я группа — 26 пациентов) был выполнен водородный дыхательный тест для определения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки с использованием газоанализатора *Gastrolyzer 2*.

37 пациентам (17 больных из 1-й группы и 20 пациентов из 2-й группы) проводилось ЭГДС с последующим гистологическим и морфометрическим исследованием биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с подсчетом межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) на 100 эпителиоцитов, тучных клеток, плазмочитов и лимфоцитов в 1 мм², определением высоты ворсин и глубины крипт.

22 больным осуществлялось исследование дуоденального аспирата с определением уровня секреторного IgA (sIgA), а также иммунологическое исследование с определением в периферической крови IgA, IgM, IgG по Манчини.

При статистической обработке полученных данных вычислялись средние значения M , среднее квадратичное отклонение, средняя ошибка среднего

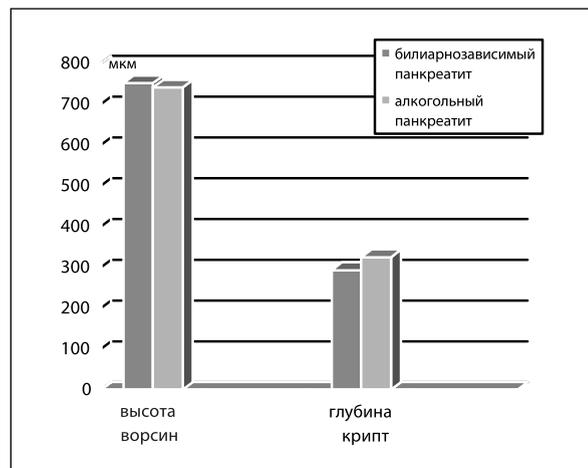


Рис. 1. Сравнение высоты ворсин и глубины крипт слизистой 12-перстной кишки в 1-й и 2-й группах у больных ХП

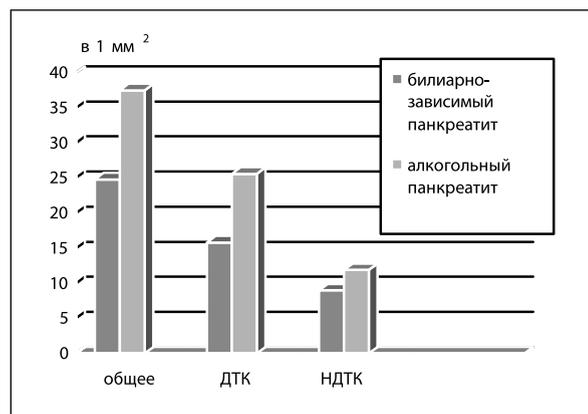


Рис. 2. Тучные клетки собственной пластинки слизистой 12-перстной кишки у больных ХП

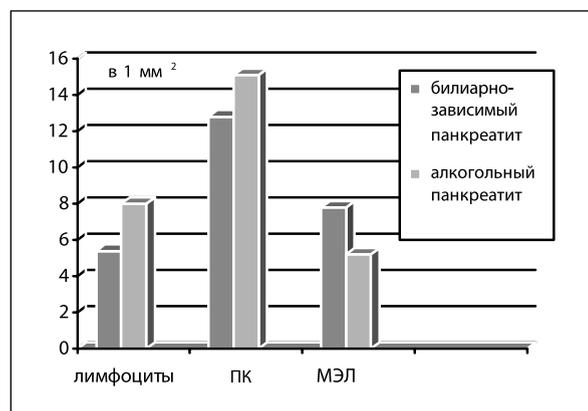


Рис. 3. Клетки собственной пластинки слизистой 12-перстной кишки у больных ХП

значения t . Для сопоставления групп использовались непараметрические критерии Манна — Уитни (U) и Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение водородного дыхательного теста в группе в целом показало наличие избыточной контаминации тонкой кишки (превышение нормы свыше 20 ppm) у 36 больных из 55 (65%). При этом у 17 человек зафиксирован результат свыше 50 ppm. Максимальный результат избыточного обсеменения тонкой кишки составил 209 ppm. Распределение частоты встречаемости избыточной контаминации в первой и второй группах оказалось одинаковым — по 17 человек в каждой группе.

При эндоскопическом исследовании как в первой (13 случаев — 65%), так и во второй (11 случаев — 65%) группе больных преобладали явления очагового гастрита над сочетанными изменениями гастродуоденальной зоны. Однако гистологический анализ биоптатов показал наличие различной степени воспаления слизистой ДПК с преобладанием диффузной формы дуоденита у 17 больных (76%) в первой группе и 16 больных (80%) — во второй.

Тенденция к атрофии слизистой ДПК отмечена одинаково часто в обеих группах (рис. 1), что подтверждено в ходе морфометрического исследования: коэффициент соотношения высота ворсинок как в 1-й группе 737,9 к глубине крипт 325,3, так и во 2-й группе 776,4/301,4 равен 0,4 (в норме 0,5).

Морфометрический анализ биоптатов показал, что общее количество тучных клеток, в том числе их дегранулированных форм достоверно выше во 2-й группе (39,7) в сравнении с показателями 1-й группы (29,0), что отражено на рис. 2.

Как показано на рис. 3, количество лимфоцитов (8,0) и плазмоцитов (15,1) также преобладает у больных с алкогольным ХП в отличие от МЭЛ, количество которых более выражено у пациентов с билиарным ХП (7,8) (рис. 3).

При оценке секреторного IgA, который является первой иммунной «линией защиты» слизистой оболочки, наибольшие его значения были отмечены у больных с алкогольным панкреатитом (200 мг/мл) (рис. 4).

Интересными оказались сравнительные результаты иммунологических показателей у больных ХП в период обострения и ремиссии данного заболевания. Группу сравнения составили пациенты после приема в течение 1 месяца ферментного препарата креон 25000 Ед ($n = 12$) — 3-я группа и биокомплекса нормофлорин Д ($n = 10$) — 4-я группа.

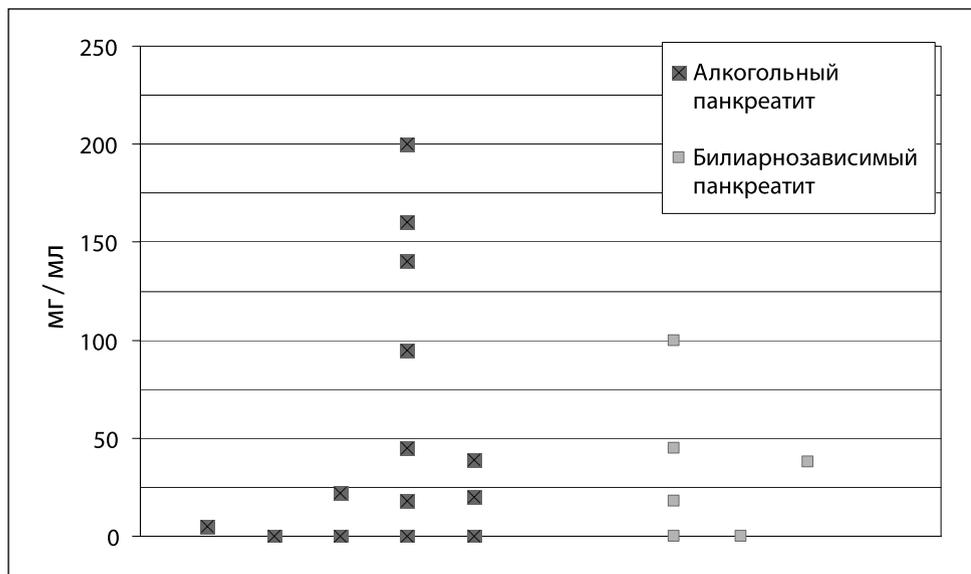


Рис. 4. Секреторный IgA в дуоденальном биоптате у больных ХП

При морфологическом исследовании биоптатов как в 3-й, так и в 4-й группе после лечения отмечено уменьшение воспалительного процесса в слизистой оболочке 12-перстной кишки. Нами отмечено, что в период обострения ХП наличие дуоденита различной степени выраженности в 3-й группе отмечалось у 11 больных (91%) из 12. После лечения креоном 25000 Ед 3 раза в день воспалительные изменения слабой степени выраженности слизистой ДПК отмечены у 5 больных (41%). В 4-й группе у 6 больных (60%) из 10 до начала лечения выявлено наличие воспаления слизистой 12-перстной кишки с преобладанием диффузной формы дуоденита. После лечения нормофлорином Д воспалительные изменения описаны у 3 больных (30%).

Морфометрический анализ биоптатов показал, что общее количество тучных клеток до начатой терапии было заметно выше в сравнении с их числом после лечения. При этом у всех пациентов до лечения преобладало количество дегранули-

рованных форм тучных клеток над недегранулированными в обеих группах.

Как видно из рис. 5 и 6, после лечения прослеживается четкая тенденция к снижению общего количества тучных клеток. Однако данные показатели не имеют статистической достоверности.

При подсчете МЭЛ, плазмоцитов и лимфоцитов существенных различий до и после лечения не отмечено.

Анализ уровня секреторного IgA в дуоденальном содержимом показал статистически достоверное снижение после лечения. При этом его средний показатель в 3-й группе снизился более чем в четыре раза, а в 4-й группе — более чем в три раза.

При оценке данных иммунограммы нами не было отмечено достоверного различия между средними показателями IgA, IgM, IgG в сыворотке крови всех обследованных пациентов. Как до, так и после лечения уровень перечисленных иммуноглобулинов в периферической крови оставался в пределах нормальных значений.

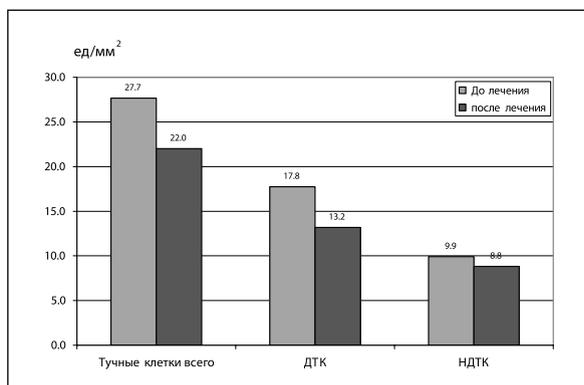


Рис. 5. Динамика показателей тучных клеток до и после лечения креоном 25 000 Ед у больных хроническим панкреатитом

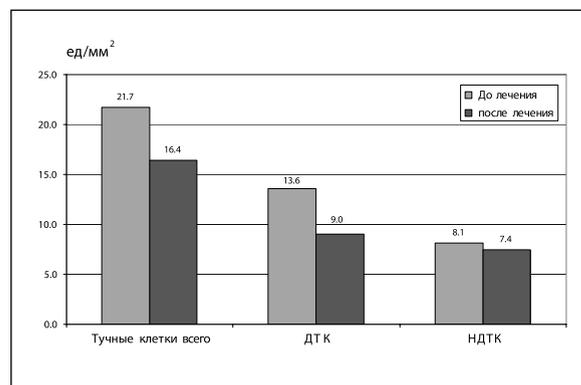


Рис. 6. Динамика показателей тучных клеток до и после лечения нормофлорином Д у больных хроническим панкреатитом

ВЫВОДЫ

1. Анализ полученных данных показал наличие изменений местного иммунного ответа у больных хроническим панкреатитом на уровне слизистой 12-перстной кишки.

2. Наличие избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки у большей части обследованных больных (65%) делает необходимым включение антибактериальной терапии в схему лечения больных хроническим панкреатитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей/А. А. Баранов, И. И. Балаболкин, О. А. Субботина. — М., 2002. — С. 72.
2. Безруков, В. Г. Аутоиммунные реакции при хроническом панкреатите. Хронический панкреатит: этиология, патогенез, клиника, иммунологическая диагностика, лечение/В. Г. Безруков. — Омск, 1995. — С. 34–35.
3. Безруков, В. Г. Клинико-патогенетическая характеристика хронического панкреатита в аспекте аутоиммунных реакций: дис... канд. мед. наук/В. Г. Безруков. — Омск, 1979. — 176 с.
4. Вельбри, С. К. Иммунологическая диагностика заболеваний поджелудочной железы/С. К. Вельбри. — М.: Медицина, 1985. — 136 с.
5. Винокурова, Л. В. Взаимосвязь экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы при хроническом алкогольном панкреатите/Л. В. Винокурова, О. В. Астафьева//Эксперим. клинич. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 58–60.
6. Губергриц, Н. Б. Клиническая панкреатология/Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
7. Ивашкин, В. Т. О классификации хронического панкреатита/В. Т. Ивашкин, А. И. Хазанов, Г. Г. Пискунов и др.//Клин. мед. — 1990. — № 10. — С. 96–99.
8. Казюлин, А. Н. Хронический билиарнозависимый панкреатит/А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005. — 72 с.
9. Калинин, А. В. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Методические рекомендации/А. В. Калинин. — М., 1999. — 44 с.
10. Кашкина, Е. И. Хронический панкреатит особенности различных этиологических форм, прогнозирование течения и оптимизация лечения: дис... докт. мед. наук/Е. И. Кашкина. — Саратов, 2000. — 323 с.
11. Маев, И. В. Хронический панкреатит. Алгоритм диагностики лечебной тактики/И. В. Маев. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2006. — 104 с.
12. Маев, И. В. Хронический панкреатит: Учебное пособие/И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Д. Т. Дичева и др. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 80 с.
13. Минушкин, О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения/О. Н. Минушкин//Consilium medicum. — 2002. — № 1. — С. 23–26.
14. Нестеренко, Ю. А. Хронический панкреатит/Ю. А. Нестеренко, В. П. Глабай, С. Г. Шаповальянц. — М., 2000. — 181 с.
15. Симаненков, В. И. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита/В. И. Симаненков, Г. Ю. Кнорринг//Клин. мед. — 2001. — № 10. — С. 54–59.
16. Трухан, Д. И. Клинико-иммунологические варианты течения хронического панкреатита/Д. И. Трухан//Тер. арх. — 2001. — № 2.
17. Хазанов, А. И. Хронический панкреатит, его течение и исход/А. И. Хазанов, А. П., Васильев В. Н. Спесивцев и др.//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 4. — С. 24–30.
18. Хендерсон, Д. М. Патология органов пищеварения: Пер. с англ./Д. М. Хендерсон. — М. — СПб.: Бином — Невский Диалект, 1997. — С. 197–224.
19. Шевченко, В. П. Вторичный аутоиммунный синдром при остром панкреатите: автореф. дис... докт. мед. наук/В. П. Шевченко. — М., 2002. — 43 с.
20. Яковенко, А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита/А. В. Яковенко//Клин. мед. — 2001. — № 9. — С. 15–20.
21. Beger, H. G. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: A prospective clinical study/H. G. Beger, R. Bitner, S. Block et al.//Gastroenterology. — 1986. — Vol. 91. — P. 433–438.
22. Frey, C. F. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001/C. F. Frey, H. Zhou, D. J. Harvey et al.//Pancreas. — Vol. 33, № 4. — P. 336–344.
23. Gerzof, S. G. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration/S. G. Gerzof, P. A. Banks, A. H. Robbins et al.//Gastroenterology. — 1987. — Vol. 93. — P. 1315–1320.
24. Hayakawa, T. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis/T. Hayakawa, T. Kondo T. Shibata et al.//Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34. — P. 33–38.
25. Hoogerwerf, W. A. The role mast cells in the pathogenesis of pain in chronic pancreatitis/W. A. Hoogerwerf et al.//BMC Gastroenterology. — 2005. — Vol. 5. — P. 8.
26. Keynes, W. M. A nonpancreatic source of the proteolytic-enzyme amidase and bacteriology in experimental acute pancreatitis/W. M. Keynes//Ann. Surg. — 1980. — Vol. 191. — P. 187–199.
27. Lembcke, B. Small intestinal function in chronic relapsing pancreatitis/B. Lembcke, B. Kraus, P. G. Lankisch//Hepatogastroenterology, 1985. — Vol. 32. — P. 149–151.
28. Lynn, W. Lipopolysachcharide antagonists/W. Lynn, D. Golenbock//Immunol. Today. — 1992. — Vol. 13. — P. 127.
29. Rubinstein, E. Antibacterial activity of the pancreatic fluid/E. Rubinstein, Z. Mark, J. Haspel et al.//Gastroenterology, 1985. — Vol. 88. — P. 927–932.
30. Sarles, H. Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis/H. Sarles, J. P. Barnard, C. Chonson//Ann. Rev. Med. — 1989. — Vol. 40. — P. 130–134.
31. Simovic, M. O. Anti-inflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis/M. O. Simovic., M. J. Boncham, F. M. Abu-Zidan//Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27, № 12. — P. 2662–2665.
32. Williams, D. A. Bacterial overgrowth in the duodenum of dogs with exocrine pancreatic insufficiency/D. A. Williams, R. M. Batt, L. McLean//J. Am. Vet. Med. Assoc. — 1987. — Vol. 191. — P. 201–206.
33. Yen, S. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis/S. Yen, C. C. Hsieh, B. MaMahon//Am. J. Epidemiol. — 1982. — Vol. 116. — P. 407–414.