

И.А. Радионов

МУЗ Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского,
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Хронический панкреатит (ХП) — прогрессирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся нарастающим распространением и появлением во время обострения признаков острого воспалительного процесса, постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью, развитием недостаточности экзо- и эндокринной функции железы [2]. Все эти причины в результате приводят к дисфункции ПЖ [15], остаются и прогрессируют даже после прекращения воздействия этиологических факторов [10]. ХП — тяжелое заболевание со сложным и трудным патогенезом и лечением [40]. Именно эта категория больных представляет наиболее проблемную группу в диагностическом и лечебном процессе среди пациентов с заболеваниями ПЖ, т.к. результаты хирургического и консервативного лечения остаются нерешенными в связи с полиморфизмом этого заболевания.

Первичным хроническим панкреатитом (ПХП) считается тот, который развивается в самой ПЖ и в начале возникновения не связан с патологией других органов гепатопанкреатодуоденальной области [7], а поджелудочная железа является органом-мишенью, ее поражение первично, и лишь затем могут появляться признаки поражения других органов [5].

В литературе содержится немало данных, из которых становится понятным, что алкоголизм является основной причиной развития ХП [36], хотя нарушение питания, в частности, белковая недостаточность, также считается фактором его возникновения [2, 16].

В индустриальных странах хроническая алкогольная интоксикация в 70-80 % случаев является причиной ХП [31]. Злоупотребление алкоголем — важный фактор развития хронического панкреатита, при котором развивается так называемый алкогольный панкреатит, однако не каждое употребление этанола может привести к его возникновению [14]. В связи с этим, имеются определенные трудности в его определении, т.к. истинную продолжительность и объем употребляемого пациентом этанола установить нелегко [11].

В развитии заболевания курение считается фактором риска при первичном панкреатите, когда употребление этанола составляет более 40 граммов в сутки. Повышенный риск хронического панкреатита в двух сравниваемых группах был связан с повышенным (более 210 мл чистого спирта в неделю) употреблением алкоголя и курением более 20 сигарет. Также у мужчин, курящих много сигарет, выявлен отдельный фактор риска острого и ХП. [13].

В аналогичном сравнении курения и употребления этанола, как факторов риска развития ХП, авторы делают вывод: а) риск развития ХП коррелирует с приемом алкоголя и курением; б) алкоголь и курение — статистически независимые факторы риска при ХП [18].

При анализе 102 случаев ХП, главной причиной его развития в 94,1 % наблюдений было употребление этанола, а в 5,9 % — не было связано с его приемом. Среднее употребление этанола составило $258 \pm 187,1$ г в день за период 17,5 лет [41].

Основными патогенетическими механизмами первичного ХП [1] считают рубцевание некроза после перенесенного острого деструктивного панкреатита, а прогрессирование заболевания — это рецидивы приступов острого панкреатита при сохраняющихся причинах его возникновения, а также хронический рецидивирующий застой панкреатического секрета, который ведет к отеку паренхимы, атрофии железистых элементов и замещению их соединительной тканью.

Связь между острым и ХП остается предметом дискуссии [11].

Несмотря на многообразие причин ОП и ХП, их патогенез сводится к повышению давления в протоковой системе ПЖ, рефлюксу в вирсунгов проток желчи и(или) дуоденального содержимого, в результате развития аутолиза ацинарных клеток [4] активируются процессы перекисного окисления липидов, накапливаются его продукты, происходит депрессия антиоксидантной защиты [6].

Патогенез ХП постоянно обсуждается: есть ли этот процесс первоначальный или последовательный в стадии ОП? Авторы изучали, является ли возврат-

ный, острый панкреатит у крыс причиной, ведущей к хроническому. При гистологическом исследовании ПЖ выявлен фиброз, от умеренного до сильного, а также другие признаки ХП, проявившиеся максимально в 8 недель после внутриперитонеального введения этионина в дозе 60 мг/ 100 г массы тела. Морфологические изменения пришли к норме в 16 недель. Картина ХП индуцировалась с помощью возвратного, острого панкреатита, была обратима. Механизм, регулирующий эти изменения, остается предметом дальнейшего изучения [43].

Утверждение о том, что ОП является переходящим в хронический, противоречиво. Является дискутабельным и вопрос о том, может ли ОП, вызванный этаноловым отравлением, развиваться в ХП. Подтверждением этого были исследованные ПЖ ряда больных после вскрытия, которые показали, что ОП может появляться при алкогольной интоксикации в нормальной ПЖ. При этом было выявлено, что алкоголь-индуцированный панкреатит может прогрессировать в ХП. Однако убедительных критериев, указывающих, что такое предположение имеет место, нет [35]. Полученные морфологические данные по ОП показывают, что ХП развивается из острого. Но каким образом алкогольный панкреатит запускает хронический, какие факторы ответственны за прогрессию к ХП, не совсем ясно [34].

У пациентов с неалкогольным хроническим панкреатитом с отсутствием или без аутоиммунных (сочетанных) заболеваний воспаление охватывало, главным образом, протоки ПЖ. Подобных изменений не было обнаружено у больных с алкогольным ХП, у которых при обследовании в поджелудочной железе были выявлены псевдокисты и кальцинаты. Таким образом, изменения ПЖ у пациентов с неалкогольным ХП отличаются от таковых при алкогольном ХП [23].

Несомненный интерес представляет исследование кровотока в эксперименте у котиков с ХП интерстициальной рН при помощи клиренса водорода и рН — микроэлектродов. Внутрижелудочный прием этанола снижал кровоток на 62 %, интерстициальная рН уменьшалась с $7,38 \pm 0,03$ до $7,2 \pm 0,03$. Базальный кровоток у животных составлял 62 %, а внутривенно введенный этанол снижал панкреатический кровоток на 34 % и внутрижелудочный — на 40 %. рН с $7,24 \pm 0,04$ снижалась до $7,08 \pm 0,02$, а при внутривенном введении — с $7,2 \pm 0,03$ до $7,07 \pm 0,02$. Таким образом, выраженное снижение рН наблюдается лишь при ХП, поэтому возникает возможность для ишемического повреждения клеток ПЖ [47].

В современной литературе недостаточно изучена панкреатическая экзокринная функция ПЖ во время острого воспаления у пациентов с ХП. Выявленные изменения функционального состояния железы после индукций ОП у лабораторных крыс со спонтанным хроническим панкреатитом доказывают, что экзокринная функция у крыс значительно нарушена во время острого воспаления при ХП [45].

ХП характеризуется прогрессирующей деструкцией ацинарных клеток и фиброзом. Данные о том, что эндотелин-1 (Э-1) и связанные с ним пептиды обладают вазоконстрикторным действием и мутагенными свойствами, уменьшают панкреатический кровоток у здоровых лабораторных крыс и показывают, что данный пептид может быть связан с нарушением кровотока в ПЖ у животных с морфологическими отклонениями, связанными с этим заболеванием. ХП был вызван у крыс инъекцией олеиновой кислоты с общий желчный проток. Эти результаты показывают, что увеличение локальной продукции Э-1 может быть связано с морфологическими и гемодинамическими изменениями при ХП [32].

Существенное значение в патогенезе панкреатитов играет процесс апоптоза — запрограммированной и регулируемой смерти клеток. Благодаря апоптозу, из организма удаляются «состарившиеся» клетки с дефектами ДНК. Это препятствует пролиферации таких «дефектных» клеток, т.е. апоптоз является своеобразной охранительной реакцией. Он вызывается различными повреждениями клеток — токсическими, вирусными, нарушениями кровоснабжения и т.д. [22]. Одним из универсальных индукторов апоптоза является окислительный стресс, который связан с реактогенными метаболитами кислорода, накапливающимися в клетках при различных воздействиях, особенно на фоне подавления антиоксидантных систем [8], а также активация протеаз, дисрегуляция обмена кальция. При чрезмерном усилении апоптоза развивается некроз, т.е. усугубляется аутолиз ПЖ [22].

У ряда больных с неопределенными формами ОП и ХП была определена R-117H мутация в гене, кодирующем катионный трипсиноген. Однако не все изученные семьи имели эту мутацию. Проведенный анализ генетической связи, поиск мутаций посредством расшифровывания последовательности ДНК и поиск ненормального поколения показывает, что ХП может возникнуть из рецидивирующего ОП [26].

Тем не менее, при изучении усвоения пищи у 40 мужчин с ХП за 10 лет, которые имели низкие антропометрические данные и сывороточный уровень триацилглицерола и холестерина, сравнили с 93 здоровыми субъектами. Пациенты с ХП имели более высокий уровень усвоения углеводов и энергии и поздние нарушения пищеварения [51].

При оценке плотности минеральных костей у человека с хронической панкреатической недостаточностью в результате фиброза поджелудочной железы, было выявлено преобладание и частота остеопороза в группе пациентов с ХП. Минеральная плотность не коррелировала с возрастом, секретацией бикарбонатов, фекальной экскрецией жиров, объемом стула, параметрами минерального метаболизма, длительностью алкоголизма или средним значением употребления алкоголя. Большинство пациентов с хронической панкреатической недостаточностью имели остеопению и остеопороз [38].

Есть предположение, что гипертония в интрапанкреатических холинергических нейронах, прово-

цируемая хроническим алкоголизмом, может играть важную роль в патогенезе ХП. В изучении реальности этой гипотезы была исследована на людях с помощью определения эффектов атропина, цизоприда и этанола на алиментарно стимулированную секрецию панкреатического полипептида и холецистокинина на здоровых добровольцах, алкоголиках и пациентах с ХП. Результаты показали следующее: 1) пероральное употребление этанола замедляет посткрандиальную активность холинергических путей в ПЖ здоровых людей; 2) у алкоголиков посткрандиальный холинергический тонус может быть улучшен и становится устойчивым к ингибирующим действиям этанола; 3) этанол-индуцированная и увеличенная фаза посткрандиального высвобождения холецистокинина у больных с ХП может играть определенную роль в патогенезе данного заболевания [30].

Патогенез ХП и его родство с острым постоянно обсуждаются [16]. Различные гипотезы — отяжеление белковых интрадуктальных конгломератов, которые позже кальцифицируются, тем самым, приводя к деструкции и последующему перидуктальному фиброзу. Это было подтверждено характеристикой белка панкреатических камней и его присутствием в панкреатических камнях пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом [29].

Хотя острый и хронический панкреатит традиционно разделялись как два различных заболевания, свежие клинические и морфологические данные выявили возможную связь между острыми приступами панкреатита и прогрессией в фиброз. Эти постулаты гипотезы некроза-фиброза на основании гистологических и патологоанатомических данных свидетельствуют, что ХП является последней стадией рецидивирующего острого панкреатита с некрозом ПЖ [33]. Наблюдения за больными алкогольным панкреатитом показали, что прогрессия из острого в ХП может быть тесно связана с частотой и остротой панкреатита [17]. Ранний фиброз может также давать ишемический феномен, способствующий дальнейшему некрозу и фиброгенезу [42].

Понимание патогенетических механизмов, вовлеченных в панкреатический фиброз, затрудняется недостатком простой и понятной животной модели панкреатического фиброза. Трансформирующий ростовой фактор- β (ТРФ- β) — это многофункциональный цитокин, вовлеченный в иммунный и воспалительный ответ, регенерацию тканей, клеточный рост и дифференцировку [44]. Присутствие ТРФ- β в эпителиальных клетках протока нарушается с помощью фиброза и инфильтрацией мононуклеарными клетками, межклеточных промежутков объясняет возможную его роль в опосредовании воспалительных проявлений, ведущих к фиброзу. Повышенная экспрессия ТРФ- β при острой фазе панкреатита может в дальнейшем частично поддерживать его роль в регуляции воспалительного ответа и регенерации тканей ПЖ [27].

Имеется гипотеза о том, что ХП связан с острым цепочкой, так называемого, процесса некроз-фиб-

роз. Авторы исследовали, является ли ТРФ- β способным вызывать хронический фиброз после повторных эпизодов острого некротического панкреатита, вызванного церулином у мышей. В результате установлено, что ТРФ- β не влиял только на курс течения ОП. После 6 эпизодов ОП были найдены только умеренные воспалительные изменения в контрольной группе и, напротив, был обнаружен перилобулярный и интралобулярный фиброз в группе ТРФ- β . Это вещество способствует фиброзу после рецидивов ОП и эта модель может быть использована для подтверждения гипотезы некротических фибринозных изменений, как причины ХП [50].

В патогенезе алкогольного панкреатита [16] участвуют несколько механизмов, важными из которых являются: 1) этанол нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран, вызывая повышение их проницаемости для ферментов; 2) этанол угнетает биоэнергетические процессы в клетках, уменьшая их устойчивость к повреждающим влияниям и ускоряя некротический процесс; 3) первичным метаболитом этанола и сигаретного дыма является уксусный альдегид, оказывающий на клетку гораздо большее влияние, чем этанол; 4) этанол способствует фиброзу мелких сосудов с нарушением микроциркуляции.

Известно, что свободные радикалы играют важную роль в патогенезе ХП. Авторы [48] попытались определить ряд антиоксидантных (АО) параметров этих пациентов и исследовать факторы, которые больше в них выражены. Биохимические АО тесты включали селен, цинк, медь и их уровень в плазме крови и эритроцитах, малоновый диальдегид (МДА), выявленный с помощью реакции с тибобарбитуровой кислотой и сывороточные уровни витаминов А и Е. Оксидантный стресс панкреатических клеток является пусковым эффектом повреждения с гиперсекрецией лактоферрина и лизоцима, как натуральных механизмов, компенсирующих повреждение, но они же и запускают формирование белковых сгустков, которые служат субстратом для интрадуктального кальцифицирования. Это противоречит традиционной теории дуктальной обструкции при ХП, хотя оба эти механизма принимают участие в его патогенезе.

Лабораторные крысы были подвергнуты длительному воздействию этанолом путем энтерального введения. Гистологическая оценка образцов, полученных на секциях, выявила только умеренный ацинарный стеатоз и точечный некроз через 4 недели после его применения. Свободные радикалы формируются на ранних стадиях хронического воспаления при употреблении этанола у крыс еще до развития самой патологии [31].

Представленное ранее предположение о том, что АО дефицит может играть роль в развитии ХП, проанализировали очевидность этой связи и изучили роль антиоксидантной поддержки в течении ХП. Пациенты с ХП имеют повышенные уровни свободных радикалов, индукцию цитохрома Р-450 и дефицит селена. В ограниченной литературе показано,

это поддержка АО может снижать боль, ассоциированную с ХП, уменьшить частоту общих атак и снизить нуждаемость в оперативном лечении [20].

Является невыясненным, есть ли антиоксидантный дефицит у пациентов с рецидивирующим ОП и является ли это состояние отображающим промежуточную стадию между нормой и ХП. Были изучены микроэлементы селен, медь и цинк, витамины А и Е, каротиноиды (α -каротин, β -каротин, ксантин, β -криптоксантин и ликопен). Пациенты с ХП имели значимо низкие уровни концентрации селена, витамина Е, β -каротина, ксантина, β -криптонантина и ликопена. Таким образом, больные с ХП имеют очевидный множественный АО дефицит [39].

Случаи старческого ХП остаются неизученными. Авторы [37] провели оценку гипотезы о том, что у пациентов со старческим панкреатитом генетически заложены низкие концентрации АО, что может predispose к повторным повреждениям ПЖ. Изучены АО, включая глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу, селен и витамин Е. Пациенты всех групп имели низкие уровни глутатионпероксидазы, селена и витамина Е.

На первый взгляд создается впечатление, что дефицит АО факторов вторичен при возникновении ХП. Внешние факторы (употребление этанола, курение), предположительно, принимают участие в истощении АО системы. Изучение антиоксидантной поддержки у пациентов с ранними стадиями ХП предназначено для определения теории повреждения свободными радикалами в патогенезе этого заболевания, а дефицит АО представляется вторичным при панкреатической недостаточности и связан с усиленным стрессовым окислением [24].

Патогенез острого и ХП включает множественные механизмы, принимающие участие в развитии воспаления, некроза и фиброза. Цитокины способны модулировать воспалительные процессы, регенерацию тканей, явления ишемии и фиброгенеза, что привлекает растущий интерес в изучении этого заболевания [49].

Роль нарушений в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) при остром и ХП не вызывает сомнений, и в последнее время усилия многочисленных исследователей и авторских коллективов направлены на совершенствование методов, основанных на коррекции процессов ПОЛ [28].

Продукты ПОЛ оказывают мембранотоксическое действие, которое может проявляться олигомеризацией мембранных белков, нарушают осмотическую резистентность и деформируемость мембран, окисляют тиоловые соединения и SH-группы белков. Накопление продуктов ПОЛ вызывает повреждение генетического аппарата клеток и тормозит клеточное деление, угнетает окислительное фосфорилирование и гликолиз, ухудшает перфузию периферических тканей, ухудшает течение острого воспалительного процесса и т.д. [12].

Оксидантный стресс, ведущий к активации ПОЛ, связан с патогенезом ХП независимо от его

этиологии. Авторами [25] было изучено содержание МДА в дуоденальном соке у пациентов с ХП, которое оказалось выше, чем в контрольной группе ($42,6 \pm 17,0$ нмоль/л против $29,2 \pm 11,7$).

Роль ишемии в патогенезе заболеваний ПЖ неизвестна. Ряд экспериментов [46] показал, что ишемия оказывает незначительный эффект на ПЖ, хотя другие авторы находят в этом обратную связь. Экспериментальный ХП характеризуется снижением панкреатического кровотока, интерстициальной рН и нарушением оксигенации панкреатической ткани. Все эти факторы запускают механизмы ишемии — реперфузии.

Нужно отметить, что при всех формах и вариантах патогенеза ХП заметную роль играют изменения в системе микроциркуляции, приводящие, в конечном итоге, к гипоксии клеток железы и повышению в них уровня цАМФ, который, в свою очередь, способствует активации транспорта Ca^{2+} в клетки. В результате этого происходит избыточное насыщение клеток кальцием, чрезмерное накопление его в митохондриях, что ведет к разобщению окисления и фосфорилирования. Далее наступает фаза деэнергизации клеток и нарастание процессов дистрофии [9].

Традиционная дуктальная модель развития ХП оставляет много нерешенных вопросов. В результате воздействия свободных радикалов и их продуктов на панкреатический интерстиций происходит дегрануляция тучных клеток, тем самым, провоцируя воспаление и активацию болевой чувствительности и профибротические взаимодействия [21].

Предпосылки в развитии ХП следует рассматривать индивидуально у пациентов с поздним началом идиопатического панкреатита. Пациенты способствуют развитию панкреатита употреблением этанола и усиливают проявления симптомов. Эта концепция объясняет мнение о том, что только небольшое число тяжелых пьяниц получают панкреатит. У этих больных употребление алкоголя может усилить и ускорить асимптоматические идиопатические, существующие ранее, повреждения [36].

Прогрессирующий эффект кислородных активных субстанций может быть потенцирован в случае дефицита АО факторов. Такие механизмы могут вмешиваться в развитие алкогольного ХП в связи с рецидивирующими эпизодами ОП при долговременном применении этанола. Тем самым, ряд тканевых повреждений, имеющих место у алкоголиков, может быть обусловлен генерализацией свободных радикалов во время метаболизма этанола с последующим перекисным окислением липидов [24].

Замедленный панкреатический выброс при хроническом панкреатите связан с патологией изменения протоков в поджелудочной железе, включая воспаление и повреждение микроциркуляторного русла. Эти изменения и потеря эндотелия характерны для повышенного высвобождения сывороточных белков, иммуноглобулинов и лактоферрина панкреатического сока и выхода содержимого в экстрацел-

люлярное пространство и кровотока. Расширение панкреатического венозного кровотока — хорошо известное явление, сопровождающее ХП и уменьшение выхода панкреатического сока [19]. При изучении соотношений ацинарной и дуктальной обструкции панкреатических протоков ПЖ в развитии ХП у котом, когда этанол вводился интерстициально в паренхиму ПЖ или главный панкреатический проток, выявили, что повреждение эпителия протоков является наиболее важным патогенетическим фактором в индукции ХП [52].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что ведущим этиологическим фактором в развитии заболевания в 85-90 % случаев является злоупотребление этанолом. К другим причинам развития осложненных форм ХП относится перенесенный острый панкреатит. При наличии множества патогенетических механизмов, основными факторами патогенеза ХП являются задержка выделения сока ПЖ и внутриорганный активация панкреатических ферментов (трипсина и липазы), осуществляющих аутолиз паренхимы ПЖ. Ведущую роль в функциональных и структурных нарушениях клеток ПЖ играет свободно-радикальная активность, приводящая к нарушениям процессов микроциркуляции, снижению доставки кислорода и возникающей в результате этого гипоксии. Происходит реактивное разрастание и рубцовое сморщивание соединительной ткани, хроническое нарушение кровообращения в железе. Поскольку клетки, образующие панкреатический сок, составляют основную массу ткани ПЖ, именно их повреждение и определяет характер и особенности течения воспаления в органе.

Следовательно, остается открытым вопрос о применении ингибиторов процессов ПОЛ при ишемии [3], так как природные жирорастворимые антирадикальные препараты обладают меньшей эффективностью, чем синтетические. Жирорастворимые вещества эффективнее водорастворимых, что обусловлено более быстрым и направленным встраиванием их в биологические мембраны. Отсюда, разработка липосомальной формы жирорастворимых АО актуальна и расширяет возможности их использования. Прежде всего, это относится к разработке введения не одного, а комплекса ингибиторов ПОЛ, что вытекает из многофазности процесса ПОЛ и влияния каждого из препаратов лишь на одну из его стадий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Апоптоз: начало будущего /А.Н. Маянский, Н.А. Маянский, М.А. Абаджиди и др. //Журн. микробиол. — 1997. — № 2. — С. 88-94.
2. Боженков, Ю.Г. Практическая панкреатология /Ю.Г. Боженков, А.Н. Щербюк, С.А. Шалин. — М.; Н-Новгород, 2003. — 211 с.
3. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов /М.В. Биленко — М., 1989. — 368 с.
4. Губергриц, Н.Б. Панкреатиты /Н.Б. Губергриц. — Донецк, 1998. — 140 с.
5. Губергриц, Н.Б. Клиническая панкреатология /Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христин. — Донецк, 2000. — 416 с.
6. Т. Ивашкин //Вестн. РАМН. — 1993. — № 4. — С. 29-34.
7. Лукомский, М.И. Алкоголизм в общемедицинской практике: основные клинические варианты заболевания /М.И. Лукомский //Вопр. наркол. — 1992. — № 2. — С. 7-12.
8. Нестеренко, Ю.А. Хронический панкреатит /Ю.А. Нестеренко, В.П. Глабай, С.Г. Шаповальянц. — М., 2000. — 182 с.
9. Новые подходы к фармакотерапии острого панкреатита /Ю.В. Иванов, С.М. Чудных, М.П. Ерохин и др. //Леч. врач. — 2000. — № 1. — С. 62-64.
10. Садоков, В.М. Клиническое течение алкогольного панкреатита /Садоков В.М. //Тер. архив. — 2003. — № 2. — С. 45-48.
11. Скворцов, В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии /В.В. Скворцов //Гепатология. — 2003. — № 3. — С. 7-13.
12. Хазанов, А.И. Хронический панкреатит. Новое в этиологии, патогенезе, диагностике. Современная классификация /А.И. Хазанов //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 1997. — № 1. — С. 56-62.
13. Харченко, Н.В. Ферментный препарат «Панкреаль Кишнера» в лечении больных хроническим панкреатитом /Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, Г.А. Анохина //Врач. дело. — 1999. — № 6. — С. 123-125.
14. Хендерсон, Д.М. Патология физиология органов пищеварения /Д.М. Хендерсон. — М.; СПб., 1999. — 286 с.
15. Хронический панкреатит /С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Н.В. Рухляда и др. — СПб, 2000. — 416 с.
16. Шалимов, А.А. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения /А.А. Шалимов, В.В. Грубник, Дж. Горвиц. — Киев, 2000. — 255 с.
17. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic /G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi et al. //Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44, N 7. — P. 1303-1311.
18. Alterations in pancreatic microcirculation and expression of endothelin-1 in a model of chronic pancreatitis /Y. Kakugawa, S. Paraskevas, P. Metrakos et al. //Pancreas. — 1996. — Vol. 13, N 1. — P. 89-95.
19. Antioxidants in hereditary pancreatitis /P. Mathew, R. Wyllie, F. Van Lente et al. //Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91, N 8. — P. 1558-1562.
20. Apte, M.V. Chronic pancreatitis: complications and management /M.V. Apte, G.W. Keogh, J.S. Wilson //J. Clin. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 29, N 3. — P. 225-240.
21. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency /C.E. Moron, E.G. Sosa, S.M. Martinez et al. //Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92, N 5. — P. 867-871.
22. Braganza, J.M. A framework for the aetiology of chronic pancreatitis /J.M. Braganza //Digestion. — 1998. — Vol. 59, N 4. — P. 1-12.
23. Chronic pancreatitis. In: Go VLW /E.P. DiMaggio, P. Laver, J.E. Clain et al. //The pancreas: biology, pathobiology, and disease. 2-nd ed. — New York, 1993. — P. 665-706.
24. Clinical and epidemiological study of calcifying chronic pancreatitis in Goiania, GO, Brazil /J.D. Porto, F.A. Torres, A.A. Aguilar et al. //Arq. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 36, N 1. — P. 27-31.
25. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis /A. Van Gossum, P. Closset, E. Noel et al. //Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41, N 6. — P. 1225-1231.
26. Detection of alpha-hydroxyethyl free radical adducts in the pancreas after chronic exposure to alcohol in the rat /Y. Iimuro, B.U. Bradford, W. Gao et al. //Mol. Pharmacol. — 1996. — Vol. 50, N 3. — P. 656-661.

27. Does recurrent acute pancreatitis lead to chronic pancreatitis? Sequential morphological and biochemical studies /C. Riaz, K. Ochi, J. Tanaka et al. //Pancreas. – 1997. – Vol. 14, N 4. – P. 334-341.
28. Effects of ethanol on meal-stimulated secretion of pancreatic polypeptide and cholecystokinin: comparison of healthy volunteers, heavy drinkers, and patients with chronic pancreatitis /H. Hirano, T. Shimosegawa, T. Meguro et al. //J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31, N 1. – P. 86-93.
29. Effect of ethanol on pancreatic interstitial pH and blood flow in cats with chronic pancreatitis /M.T. Toyama, A.G. Patel, T. Nguyen et al. //Ann. Surg. – 1997. – Vol. 225, N 2. – P. 223-228.
30. Enhancement of transforming growth factor β 1 expression in the rat pancreas during regeneration from caerulein-induced pancreatitis /T. Gress, F. Muller-Pillosch, M. Bachem et al. //Eur. J. Clin. Invest. – 1994. – N 24. – P. 679-685.
31. Etmad, B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments /B. Etmad, D.C. Whitcomb //Gastroenter. – 2001. – Vol. 120, N 3. – P. 682-707.
32. Food intake of patients with chronic pancreatitis after onset of the disease /B. Vaona, F. Armellini, P. Bovo et al. //Am. J. Clin. Nutr. – 1997. – Vol. 5, N 3. – P. 851-854.
33. Ganesh, Pai C. Evidence for oxidant stress in chronic pancreatitis /Pai. C. Ganesh, Rao M.N. Sreejayan //Indian J. Gastroenter. – 1999. – Vol. 18, N 4. – P. 156-157.
34. Genetic polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes and chronic pancreatitis /M. Verlaan, R.H.M. Te Morsche, H.M.J. Roelofs et al. //Alcohol & Alcoholism. 2004. – Vol. 39, N 1. – P. 20-24.
35. Grimbé, R.F. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: theory and practice /R.F. Grimbé //New Horiz. – 1994. – Vol. 2, N 2. – P. 175-185.
36. Guy, O. Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis /O. Guy, G. Robles-Diaz, Z. Adrich //Gastroenter. – 1983. – Vol. 18, N 5. – P. 530-537.
37. Kloppel, G. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis /G. Kloppel, B. Maillet //Vir. Arc. A. Path. An. – 1992. – Vol. 420. – P. 1-4.
38. Kloppel, G. Progression from acute to chronic pancreatitis. A pathologist's view /G. Kloppel //Surg. Clin. North Am. – 1999. – Vol. 79, N 4. – P. 801-814.
39. Lankisch, P.G. Progression from acute to chronic pancreatitis: a physician's view /P.G. Lankisch //Surg. Clin. North Am. – 1999. – Vol. 79, N 4. – P. 815-827.
40. Lipid peroxidation in rats chronically fed ethanol /J. Feare, S. Greenfield, N. Puchard et al. //Gut. – 1994. – N 35. – P. 1644-1647.
41. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis /M.C. Gorry, D. Gabbazideh, W. Furey et al. //Gastroenter. – 1997. – Vol. 113, N 4. – P. 1063-1068.
42. Naruse, S. Molecular understanding of chronic pancreatitis: a perspective on the future /S. Naruse, M. Kitagawa, H. Ishiguro //Mol. Med. Today. – 1999. – Vol. 5, N 11. – P. 493-499.
43. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis /N. Ectors, B. Maillet, R. Aerts et al. //Gut. – 1997. – Vol. 41, N 2. – P. 263-268.
44. Pancreatic exocrine function during acute exacerbation in WBN/Kob rats with spontaneous chronic pancreatitis /M. Sugiyama, O. Kobori, Y. Atomi et al. //Int. J. Pancreatol. – 1996. – Vol. 20, N 3. – P. 191-196.
45. Pedersen, N.T. Chronic pancreatitis /N.T. Pedersen, H. Worning //Scand. J. Gastroenter. Suppl. – 1996. – Vol. 216. – P. 52-58.
46. Sarles, H. Pathogenesis of chronic pancreatitis /H. Sarles, J.P. Bernard, L. Gullo //Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 629-632.
47. Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy /D.J. Bowrey, G.J. Morris-Stiff, M.C. Puntis et al. //HPB Surg. – 1999. – Vol. 11, N 4. – P. 207-215.
48. Smith, D.I. Relationship between male pancreatitis morbidity and alcohol consumption in Western Australia /D.I. Smith, P.W. Burvill //Brit. J. Addiction. – 1990. – Vol. 85, N 5. – P. 655-658.
49. Sporn, M.B. Transforming growth factor β : recent progress and new challenges /M.B. Sporn, A.B. Roberts //J. Cell. Biol. – 1992. – Vol. 119. – P. 1017-1021.
50. Stapleton, G.N. Proximal pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis /G.N. Stapleton, R.C. Williamson //Br. J. Surg. – 1996. – Vol. 83, N 10. – P. 1433-1440.
51. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis /G.J. Morris-Stiff, D.J. Bowrey, D. Olesky et al. //Am. J. Gastroenter. – 1999. – Vol. 94, N 8. – P. 2135-2140.
52. Widdison, A.L. Pancreatic vascular regulation in chronic pancreatitis in cats /A.L. Widdison, N.D. Karanjia, H.A. Reber //Gut. – 1995. – Vol. 36. – P. 133-136.

**III РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"РОЛЬ ПРИРОДНЫХ ФАКТОРОВ И ТУРИЗМА
В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ" –
Горно-туристический лагерь "Большой Иремель",
респ. Башкирия – вторая декада июля 2005 г.**

Прием заявок и тезисов до 25 мая 2005 г.

**СИБИРСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ
И ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ" –
Иркутск, 24-25 ноября 2005 г.**

Прием заявок и тезисов до 1 июня 2005 г.