

Билиарная недостаточность при различных этиологических формах хронического панкреатита

Л. В. Винокурова, М. А. Агафонов, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко, Е. А. Дубцова, С. Г. Шустова

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучение состава желчных кислот (ЖК) и гастроинтестинальных гормонов у больных хроническим панкреатитом (ХП).

Материалы и методы. Обследованы 95 больных ХП, из них у 55 выявлен алкогольный панкреатит (АП), у 40 — билиарный панкреатит. Группу контроля составили 20 человек без признаков поражения ЖКТ.

Результаты. Функциональная недостаточность поджелудочной железы более выражена при АП, чем при панкреатитах билиарной этиологии. При ХП наблюдается изменение секреции желчи и ее основных компонентов. Нарушение конъюгации ЖК в печени с глицином и, особенно, с таурином может приводить к изменению не только качественного состава ЖК, но и всасывания экзогенного холестерина. Данные процессы наиболее выражены у больных с билиарнозависимыми формами панкреатита.

Заключение. Выявленные изменения в составе ЖК и нарушения секреции гастроинтестинальных гормонов усугубляют первичную внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы.

Ключевые слова: билиарная недостаточность, билиарный панкреатит.

Biliary Insufficiency in Chronic Pancreatitis of Different Etiologies

L. V. Vinokourova, M. A. Agafonov, G. G. Varvanina, E. V. Tkachenko, E. A. Dubcova, S. G. Shustova

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To study the composition of bile acids (BA) and gastrointestinal hormones in patients with chronic pancreatitis (CP).

Materials and Methods: We examined included 95 patients with CP: 55 had been diagnosed with alcoholic pancreatitis (AP), and 40 with biliary pancreatitis. The control group consisted of 20 subjects.

Results and Discussion: Functional pancreatic insufficiency was more pronounced in AP than in biliary pancreatitis. Chronic pancreatitis is associated with changes in the secretion of bile and its major components. Impaired hepatic conjugation of BA with glycine and, in particular, taurine, may not only lead to qualitative changes in the bile-acid profile but also affect the absorption of exogenous cholesterol. These changes are most pronounced in patients with biliary pancreatitis.

Conclusion: Such changes in the composition of BA and disturbances in the secretion of gastrointestinal hormones exacerbate primary exocrine pancreatic insufficiency.

Keywords: biliary insufficiency, biliary pancreatitis.

Билиарная патология является наиболее частой причиной развития острого и обострения хронического панкреатита (ХП). Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и высокая литогенность желчи представляют этиологические факторы ХП. Удельный вес холелитиаза в генезе ХП в различных популяциях варьирует в пределах 23–92% [2]. Холецистэктомия не приводит к исчезновению заболевания поджелудочной железы (ПЖ) [16]. У части больных, перенесших холецистэктомию, развивается дисфункция сфинктера Одди, которая выражается в нарушении тонуса сфинктера холедоха, панкреатического протока или общего сфинктера. Мышечная дискинезия сфинктера наиболее часто проявляется его гипертонусом, особенно в первые месяцы после операции.

Гипертонус сфинктера Одди разделяют на два варианта: билиарную и панкреатическую дисфункцию [5, 8,

20, 21]. Риск билиарного панкреатита (БП) в 3 раза выше у пациентов с пигментными камнями, чем со смешанными или холестериновыми [18]. После холецистэктомии возникает качественно новая ситуация в работе органов пищеварения: нарушаются многие физиологические механизмы их взаимоотношений. На протяжении всей оставшейся жизни организм вынужден приспосабливаться к созданным условиям. По литературным данным, через 3 года после холецистэктомии у пациентов наблюдают выраженные изменения функционального состояния печени и билиарного тракта, характеризующиеся нарушением моторики, секреции и биохимического состава печеночной желчи [12].

В современной литературе приводятся сведения о формировании билиарной недостаточности при ХП, которая рассматривается с точки зрения уже имеющейся ЖКБ. Панкреатит в этом случае является ее следствием. Проблема

Агафонов Максим Александрович — младший научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: referent509@yandex.ru

Варванина Галина Григорьевна — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинико-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: varvaninag@mail.ru

Винокурова Людмила Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: vinokurova52@mail.ru

Дубцова Елена Анатольевна — д. м. н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Ткаченко Елена Викторовна — д. м. н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: elenv.tkachenko@gmail.com

Шустова Светлана Григорьевна — старший научный сотрудник лаборатории лекарственного метаболизма ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: gastroenter@rambler.ru

ХП как ведущего звена в возникновении билиарной недостаточности и ЖКБ посвящено мало работ [13, 17]. Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК) может возникать при частых обильных поносах, являющихся следствием внешнесекреторной недостаточности ПЖ [7]. При тяжелой внешнесекреторной панкреатической недостаточности снижается роль панкреатических ферментов как регуляторов микрофлоры тонкого кишечника. Происходит «пассаж» патогенных микроорганизмов в верхние отделы тонкой кишки и избыточный бактериальный рост в толстой кишке, что обуславливает нарушения деконъюгации, дегидроксилирования и реабсорбции ЖК [9, 22]. Усиленное размножение бактерий (особенно анаэробов) приводит к тому, что деконъюгация ЖК начинается уже в верхних отделах тощей кишки с образованием токсических эндогенных солей ЖК, обладающих токсическим воздействием на печень.

Для нормального функционирования ЖКТ необходимо скоординированное взаимодействие между различными клетками, составляющими его ткани и органы [1]. С помощью межклеточных взаимодействий осуществляется согласованная регуляция метаболизма, дифференциации, пролиферации и физиологических функций данной системы [16]. Основная роль в обеспечении взаимодействия клеток принадлежит гормонам. Большое значение в регуляции функций ЖКТ имеют гастроинтестинальные гормоны.

Секретин играет ключевую роль в регуляторных механизмах экзокринной секреции ПЖ. Синтез и действие секретина и секретин-релизинг-пептидов частично опосредуются через вагавальные механизмы с рефлекторным участием афферентных сенсорных нейронов в проксимальных отделах тонкой кишки и эфферентных холинергических нейронов в ПЖ. На синтез секретина, помимо ацетилхолина, оказывают влияние многие нейромедиаторы или нейромодуляторы [19].

Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) относится к инкретинам. Показано, что инкретины увеличивают количество β -клеток ПЖ и уменьшают массу α -клеток. Следовательно, они контролируют секрецию инсулина, глюкагона, соматостатина, снижая уровень глюкозы [24]. Этот гормон также является ингибитором секреции соляной кислоты в желудке. Предполагают, что существует взаимосвязь между уровнем экспрессии и локализацией рецепторов к ГИП на клетках ПЖ, однако полученные данные противоречивы [23, 25].

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) — гормон из семейства секретина. Секретируется преимущественно D1(H)-клетками островков Лангерганса ПЖ. Он оказывает выраженное расслабляющее действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов и сфинктеров, стимулирует секрецию бикарбонатов ПЖ и тормозит кислотную продукцию желудка [10].

Показано, что синтез и секреция гастроинтестинальных гормонов могут значительно нарушаться при различных заболеваниях ПЖ, и особенно при их осложненном течении [3, 4, 15].

Цель исследования: изучение состава ЖК и гастроинтестинальных гормонов у больных ХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 95 больных ХП в возрасте от 33 до 60 лет (43 женщины, 52 мужчины), из них у 40 человек выявлен БП, у 55 — алкогольный панкреатит (АП). Группу контроля составили 20 человек без признаков поражения ЖКТ.

Из 55 больных АП у 32 отмечали осложненное течение заболевания, приводившее к значительным морфологическим изменениям в ткани ПЖ. У 10 из этих пациентов выявили вторичный сахарный диабет (СД) и кальциноз ПЖ, у 12 — кальциноз без СД, у 10 — кисты ПЖ.

У всех больных БП проведена холецистэктомия, у двух в анамнезе отмечен панкреонекроз.

Содержание гормонов и пептидов определяли иммуноферментным методом; секретина, ВИП и ГИП — с помощью реактивов фирмы Peninsula Laboratories (США); С-пептида — с применением реактивов фирмы AccuBind (США). Для оценки уровня панкреатической эластазы 1 (Э-1) в кале использовали набор реактивов фирмы Bioserv Diagnostic (Германия).

Исследование желчевыделительной функции печени проводили многомоментным зондированием у 20 больных АП, 17 больных БП и 15 человек группы контроля. Желчь собиралась по пятиминутным фракциям в течение 30 минут после введения раздражителя (30,0 мл 33%-ного раствора магния сульфата). Определяли отдельные фракции ЖК фотометрически после их предварительного разделения методом тонкослойной хроматографии на силикагеле. Проводили исследование конъюгированных желчных кислот (КЖК) — таурохолевой, объединенной фракции таурохенодезоксихолевой, тауродезоксихолевой, гликохолевой и объединенной фракции гликохенодезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот, — свободных ЖК: холевой, объединенной фракции дезоксихолевой, хенодезоксихолевой кислот и литохолевой кислоты.

Для статистической обработки данных применяли пакет прикладных программ Statistica 5.0 — Nonparametric Statistics — Wilcoxon matched pairs test и инженерный калькулятор. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных БП наблюдали умеренное нарушение экзокринной функции ПЖ: содержание Э-1 в кале было ниже, чем в контрольной группе, — $170,0 \pm 28,9$ и $365,3 \pm 24,8$ мкг/г соответственно. В группе с АП уровень Э-1 был $78,4 \pm 6,3$ мкг/г, что соответствовало тяжелой степени экзокринной недостаточности ПЖ — ниже $100,0$ мкг/г.

Концентрация С-пептида у больных АП составила $0,93 \pm 0,16$ нг/мл, из них у 10 обследованных с развернутой картиной СД уровень С-пептида был снижен до $0,11 \pm 0,02$ нг/мл. У больных БП содержание С-пептида в крови было $1,40 \pm 0,38$ нг/мл, в контрольной группе — $1,50 \pm 0,31$ нг/мл.

В группах больных АП и БП отмечали статистически значимое снижение базального уровня секретина и ГИП по сравнению с группой контроля: секретин — $0,26 \pm 0,032$ нг/мл, $0,27 \pm 0,021$ нг/мл и $0,96 \pm 0,09$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$); ГИП — $0,59 \pm 0,13$ нг/мл, $0,70 \pm 0,21$ нг/мл и $1,10 \pm 0,18$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Уровень ВИП у больных с билиарной патологией был снижен, однако из-за большого разброса значений различия с контролем не были статистически значимыми: $0,12 \pm 0,09$ и $0,31 \pm 0,026$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$). В группе АП содержание ВИП ($0,37 \pm 0,029$ нг/мл) статистически значимо не отличалось от контрольных значений.

Таким образом, при АП наблюдались более выраженные нарушения функционального состояния ПЖ, чем при панкреатитах билиарной этиологии, что согласуется с гистологическими изменениями в ПЖ. Морфология БП представлена

преимущественно липидно-жировой дистрофией ацинарной клетки при сохранении способности к синтезу ферментов. При АП преобладают процессы атрофии ацинарной паренхимы и заместительного фиброза, что приводит к снижению синтеза ферментов в ацинарной клетке [14].

В дуоденальной желчи больных АП и БП наблюдали повышение абсолютного и процентного (% от суммы ЖК) содержания суммарной фракции тауродиоксихолановых (тауродезоксихоловой + таурохонодесоксихоловой) кислот. В частности, их процентное содержание увеличилось до $10,2 \pm 1,6$ и $15,0 \pm 2,3$ соответственно; в контрольной группе — $9,5 \pm 1,2\%$. По данным литературы, тауродезоксихолат натрия влияет на концентрации холецистокинина и секретина в крови, объем и концентрацию бикарбонатов, экзокринную панкреатическую секрецию и на уровень панкреатического полипептида [26].

Уменьшение процентного содержания конъюгатов холевой кислоты выявлено нами у всех больных ХП. Процентное содержание гликохолевой кислоты в группах больных АП и БП находилось приблизительно на одном уровне — $24,1 \pm 1,6$ и $23,7 \pm 3,7$ соответственно; в группе контроля — $36,4 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$). При этом у больных АП отмечено более значительное, чем у пациентов с БП, снижение содержания таурохолевой кислоты (до $4,5 \pm 0,7\%$), в контроле — $9,2 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$). Описанные изменения в составе конъюгатов холевой и тауродиоксихолановых ЖК, по-видимому, могут опосредованно приводить к изменению концентраций в крови холецистокинина и секретина, экзокринной панкреатической секреции, объема и концентрации бикарбонатов, рН в двенадцатиперстной кишке, абсорбции в кишечнике не только холестерина, но и самих ЖК. Медиаторами этих изменений являются гормоны или нервные механизмы.

Амплитуда колебаний объема получасовой секреции желчи у больных ХП в нашем исследовании значительно изменялась: от 0,025 до 0,124 л. При этом средние показатели у больных АП и БП были снижены (табл. 1).

В желчи больных АП (см. табл. 1) отмечали существенное увеличение суммарного содержания ЖК: до $14,86 \pm 2,61$ мг/мл ($p < 0,001$) за 30-минутный период секреции. Это в значительной степени было связано с ростом содержания КЖК до $11,36 \pm 2,62$ мг/мл ($p < 0,01$). Амплитуда индивидуальных колебаний содержания КЖК у больных АП изменялась от 1,66 до 17,74 мг/мл, у больных БП — от 0,41 до 7,92 мг/мл; в контрольной группе данный показатель составлял в среднем $3,83 \pm 0,47$ мг/мл. При этом в группе больных

ХП в зависимости от характера секреции желчи и содержания в ней КЖК и холестерина можно было выделить подгруппы с высоким и низким содержанием основных компонентов желчи. У $2/3$ больных АП с длительностью заболевания до 7 лет практически не измененная секреция желчи сочеталась с высоким содержанием КЖК (в 2,8 раза превышавшим показатели контроля). С увеличением длительности заболевания в желчи больных АП снижение секреции желчи до 35% сочеталось с уменьшением содержания в ней холестерина с $0,59 \pm 0,23$ до $0,37 \pm 0,07$ мг/мл и КЖК с $10,32 \pm 2,17$ до $2,80 \pm 1,14$ мг/мл ($p < 0,05$). При этом нормальное соотношение фракций КЖК изменялось в крови и желчи (табл. 2): снижалось содержание (% от суммы ЖК) фракций, конъюгированных с глицином и таурином.

Среди свободных ЖК в дуоденальной желчи больных ХП преобладала холевая кислота (см. табл. 2). С одной стороны, увеличение содержания литохолевой кислоты могло быть связано с изменением в печени процессов конъюгации ЖК не только с глицином, но и с таурином (о чем свидетельствует, например, сниженное в 2 раза содержание таурохолевой кислоты в желчи больных АП). С другой стороны, резкое увеличение абсолютного и процентного содержания свободной холевой кислоты могло являться следствием ускорения процессов преждевременной деконъюгации ЖК при патологическом росте бактериальной микрофлоры в тощей кишке, что наиболее характерно для больных БП [11]. С увеличением длительности заболевания (более 10 лет) в желчи больных АП также отмечалось значительное возрастание процентного содержания литохолевой кислоты: с $3,1 \pm 0,6\%$ до $6,7 \pm 1,8\%$ ($p < 0,01$). У больных БП в желчи содержание литохолевой кислоты увеличилось более чем в 2 раза ($p < 0,05$).

В отличие от больных АП, у пациентов с БП отмечали снижение секреции желчи, уменьшение содержания в ней КЖК до $2,35 \pm 0,33$ мг/мл. При этом выявляли значительное уменьшение содержания в желчи холестерина: от 0,293 до 0,016 мг/мл, что в среднем для группы составило 25% от уровня контроля.

Своеобразие индивидуального состава КЖК в дуоденальной желчи больных АП заключалось в снижении уровней таурохолевой, гликохолевой и гликодиоксихолановых кислот соответственно в 2, 1,5 и 1,4 раза. Следует отметить, что абсолютное и процентное содержание тауродиоксихолановых кислот было повышено у всех больных ХП. В целом для группы больных АП эти изменения являлись причиной несущ-

Таблица 1

Секреция и содержание компонентов желчи у больных хроническим панкреатитом ($M \pm m$)

Компоненты желчи	Контроль (n = 15)	Алкогольный панкреатит (n = 20)	Билиарный панкреатит (n = 17)
Объем желчи, л	$0,078 \pm 0,008$	$0,067 \pm 0,010$	$0,056 \pm 0,005^*$
Суммарное содержание желчных кислот, мг/мл	$4,20 \pm 0,52$	$14,86 \pm 2,61^{****}$	$4,07 \pm 0,62$
Сумма конъюгированных желчных кислот, мг/мл	$3,83 \pm 0,47$	$11,36 \pm 2,62^{***}$	$2,35 \pm 0,33^{**}$
Сумма свободных желчных кислот, мг/мл	$0,35 \pm 0,07$	$4,59 \pm 1,18^{****}$	$1,09 \pm 0,15^{****}$
Холестерин, мг/мл	$0,50 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,13^*$	$0,26 \pm 0,03^{****}$
Соотношение конъюгированных желчных кислот и холестерина	$9,9 \pm 2,4$	$15,1 \pm 2,3$	$12,1 \pm 1,5^{**}$

Примечание. При сравнении с контролем: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,02$; (***) — $p < 0,01$; (****) — $p < 0,001$.

Процентное содержание фракций желчных кислот (% от суммы желчных кислот) в желчи больных хроническим панкреатитом ($M \pm m$)

Фракции желчных кислот	Контроль (n = 15)	Алкогольный панкреатит (n = 20)	Билиарный панкреатит (n = 17)
Таурохолевая	9,9 ± 1,2	4,5 ± 0,7***	6,7 ± 0,6*
Тауродиоксихолановые	10,0 ± 1,0	10,1 ± 1,3	18,3 ± 2,7***
Гликохолевая	31,4 ± 2,1	24,1 ± 1,4**	21,7 ± 2,9**
Гликодиоксихолановые	41,8 ± 2,3	29,7 ± 1,8**	21,5 ± 2,1****
Холевая	3,3 ± 0,6	23,1 ± 3,9****	17,5 ± 2,4****
Диоксихолановые	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,4
Литохолевая	3,5 ± 0,8	3,8 ± 1,0	11,6 ± 2,0***

Примечание. При сравнении с контролем: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,02$; (***) — $p < 0,01$; (****) — $p < 0,001$.

ществленного снижения глицин/тауринового коэффициента. Однако с увеличением длительности заболевания наблюдалось более значительное снижение данного показателя — от $5,0 \pm 0,99$ до $3,0 \pm 0,7$ (или до 65% от уровня контроля), — что указывало на нарушение процесса конъюгации ЖК с глицином в клетках печени.

Следует отметить, что синтез ЖК в печени является сложным регулируемым процессом, который контролируется, по крайней мере, двумя механизмами обратной связи: количеством ЖК, поступающих в печень из кишечника по системе воротной вены, и количеством поступающего в печень эндо- и экзогенного холестерина. У больных ХП снижается способность к усвоению экзогенного холестерина и ЖК, что наряду с установленными значительными потерями ЖК с фекалиями, в 3 раза превышающими соответствующий показатель у здоровых лиц, может являться причиной компенсаторного усиления в печени синтеза ЖК. По данным литературы, в условиях эксперимента с полным выведением желчи наружу значительно увеличивается синтез ЖК, повышается содержание свободных ЖК с преобладанием холевой кислоты [6].

К возможным причинам уменьшения содержания холестерина в желчи больных ХП следует отнести снижение всасывания в кишечнике экзогенного холестерина, не только подтвержденное у больных ХП, но и выявленное у $2/3$ больных после операций на желчных путях. При этом необходимым условием нормального всасывания холестерина является не только достаточное общее содержание ЖК в просвете кишечника, но и их нормальное соотношение: конъюгаты триоксихолановых кислот (таурохолевая и гликохолевая кислоты) образуют мицеллы меньшего размера, которые быстрее диффундируют через непреремешиваемый водный слой, прилегающий к щеточной каемке [6, 7].

Как показало проведенное нами исследование, в дуоденальной желчи пациентов всех обследованных групп уменьшилось содержание таурохолевой и гликохолевой кислот. Снижение глицин/тауринового коэффициента было обусловлено более низким содержанием гликодиоксихолановых кислот. У 85% больных после операций на желчных

путях имеются нарушения состава и соотношения физиологической микрофлоры кишечника, что, вероятно, влияет на рост содержания свободных ЖК и может являться причиной значительного и статистически значимого ($p < 0,05$) увеличения процентного содержания в желчи литохолевой кислоты (в 3,5 раза у обследованных нами больных) [7]. При этом известно, что рост содержания вторичных ЖК, и особенно литохолевой кислоты, может являться одной из причин снижения в печени синтеза ЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хроническом панкреатите (ХП) изменяется секреция желчи и ее основных компонентов. Нарушение конъюгации желчных кислот (ЖК) в печени с глицином и, особенно, таурином может приводить к изменениям качественного состава ЖК и всасывания экзогенного холестерина, наиболее выраженным у больных с билиарнозависимыми формами панкреатита.

В желчи 75% больных алкогольным панкреатитом содержание конъюгированных желчных кислот (КЖК) повышено. С увеличением длительности заболевания снижаются секреция желчи, содержание в ней КЖК и холестерина, уменьшается конъюгация с глицином. Своеобразие индивидуального состава ЖК в желчи больных ХП в нашем исследовании заключалось в снижении содержания конъюгатов холевой кислоты (таурохолевой и гликохолевой), в значительном уменьшении содержания гликоконъюгатов, и особенно гликодиоксихолановых кислот, в существенном росте уровней свободной холевой кислоты и тауродиоксихолановых кислот; доля литохолевой кислоты увеличивалась с ростом длительности и тяжести заболевания поджелудочной железы (ПЖ).


Таким образом, секреция ПЖ контролируется комплексом паракринных и эндокринных путей, поэтому столь важно понимание механизмов контроля путей в норме и при патологии. Выявленные изменения в составе ЖК и нарушения секреции гастроинтестинальных гормонов усугубляют первичную внешнесекреторную недостаточность ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // *Клин. медицина*. 1997. № 2. С. 28–30.
2. Верткин А. Л., Вовк Е. И. Эффективность и безопасность препарата «Пензитал» при комплексном нарушении пищеваре-

ния у больных хроническим панкреатитом и желчнокаменной болезнью // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004. Т. 14. № 2. С. 68–73.

3. Винокурова Л. В., Дроздов В. Н., Ткаченко Е. В., Трубицына И. Е. и др. Этиология и патогенез повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хрони-

- ческом панкреатите // *Терапевт. арх.* 2009. Т. 81. № 2. С. 65–67.
4. Гольцев В. П., Назаров В. Е., Дымников Д. А. Оценка роли алкогольного фактора в развитии острого панкреатита. Ученые заметки // *Материалы 2-го междисциплинарного российского конгресса «Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции»*. СПб., 2008. С. 9–15.
 5. Губергриц Н. Б. Панкреатическая боль. Как помочь больному. М.: Медпрактика, 2005. 175 с.
 6. Евтихов Р. М., Журавлев В. А., Шулушко А. М., Грошев Н. Н. и др. Механическая желтуха. Хронический панкреатит. М. — Иваново — Киров, 1999. 256 с.
 7. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. С. 200.
 8. Калинин А. В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2002. № 3. С. 25–34.
 9. Коровина Н. А., Захарова И. Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения. М.: Анахарсис. 2001. С. 47.
 10. Коротко Г. Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар, 2009. 608 с.
 11. Максимов В. А., Чернышёв А. Л., Тарасов К. М., Неронов В. А. Билиарная недостаточность. М.: АдамантЪ, 2008. 294 с.
 12. Максимов В. А. Патология гепатобилиарной системы и билиарная недостаточность. М.: АдамантЪ, 2013. 496 с.
 13. Мишушкин О. Н., Масловский Л. В., Сергеев А. В., Шапошникова О. Ф. Хронический панкреатит как фактор риска желчнокаменной болезни. Тезисы статей III съезда НОГР // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерология*. 2002. № 1. С. 147.
 14. Нестеренко Ю. А., Глабай В. П., Шаповальянц С. Г. Хронический панкреатит. М.: изд-во Мокеева, 2000. 182 с.
 15. Петухов В. А., Куликов В. М., Туркин П. Ю. Диагностика и результаты лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при желчнокаменной болезни // *Рос. мед. журн.* 2002. Т. 10. № 8–9. С. 34–39.
 16. Симаненков В. И., Кнорринг Г. Ю. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита // *Клин. медицина*. 2001. № 10. С. 54–59.
 17. Чернышев А. Л. Нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени при заболеваниях органов пищеварения: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1993. 440 с.
 18. Andren-Sandberg A., Hardt P. D. Giessen international workshop on interactions of exocrine and endocrine pancreatic diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-University, Giessen, Germany. March 18–19, 2005 // *JOP*. 2005. Vol. 6. N 4. P. 382–405.
 19. Chey W. Y., Chang T. M. Secretin: historical perspective and current status // *Pancreas*. 2014. Vol. 43. N 2. P. 162–182.
 20. Corazzari E. Sphincter of Oddi dysfunction // *Dig. Liver Dis*. 2003. Vol. 35. Suppl. 3. P. S26–29.
 21. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process // *Gut*. 1999. Vol. 45. Suppl. 2. P. S1–5.
 22. Freedman S. D., Sakamoto K., Venu R. P. GP2, the homologue to the renal cast protein uromodulin, is a major component of intraductal plugs in chronic pancreatitis // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 92. N 1. P. 83–90.
 23. Kamoi K., Shinozaki Y., Furukawa K., Sasaki H. Potential correlation between plasma total GIP levels and body mass index in Japanese patients with types 1 or 2 diabetes mellitus // *Endocr. J.* 2012. Vol. 59. N 4. P. 353–363.
 24. Lee Y. S., Jun H. S. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells // *Metabolism*. 2014. Vol. 63. N 1. P. 9–19.
 25. Postorino A., Serio R., Mulè F., Adamo E. B. et al. Modulation of non-adrenergic non-cholinergic inhibitory transmission in rat duodenum: role of opiates and 5-hydroxytryptamine // *Arch. Ital. Biol.* 1993. Vol. 131. N 2–3. P. 235–243.
 26. Riepl R. L., Lehnert P. The role of bile in the regulation of exocrine pancreatic secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* 1992. Vol. 27. P. 625–631. 

Библиографическая ссылка:

Винокурова Л. В., Агафонов М. А., Варванина Г. Г., Ткаченко Е. В. и др. Билиарная недостаточность при различных этиологических формах хронического панкреатита // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 14–18.