

26. Levine B., Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. In: Nat. Rev. Immunol. 2007, 7, p. 767-777.
27. Sanjuan M.A., Dillon C.P., Tait S.W. et al. Toll-like receptor signaling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. In: Nature 2007, 450, p. 1253-1257.
28. Pua H.H., Dzhagalov I., Chuck M. et al. A critical role for the autophagy gene Atg5 in T cell survival and proliferation. In: J. Exp. Med. 2007, 204, p. 25-31.
29. Harris J., de Haro S.A., Master S.S. et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. In: Immunity 2007, 27, p. 505-517.
30. Rioux J.D., Xavier R.J., Taylor K.D. et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn's disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. In: Nat. Genet. 2007, 39, p. 596-604.
31. Parkes M., Barrett J.C., Prescott N.J. et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. In: Nat. Genet. 2007, 39, p. 830-832.

CONCEPTUL POLIETIOLOGIC AL PANCREATITEI CRONICE

Rodica Bugai, Ion Țibîrnă

Catedra Medicină Internă nr. 3, USMF „N. Testemițanu”

Summary

The polyethiologic concept of chronic pancreatitis

The study included 265 patients who had been evaluated the pathogenic spectrum of different clinical forms of chronic pancreatitis (CP) and 25 patients with CP and a family history of CP. The results proved CP to be a disease of diverse ethiology, one being the alcohol consumption. In CP patients with a family history when the onset occurs at a young age, the recurrent form with dolor syndrome prevails, this developing into exo- and/or endocrine insufficiency. A deeper assessment of pathogenic spectrum of CP, including the genetic factors, would allow the prevention, early diagnosis, proper treatment and reduction of CP risks development.

Rezumat

Studiul a inclus 265 pacienți, diagnosticați cu diferite forme clinice de pancreatită cronică (PC) și 25 pacienți cu PC cu anamneză familială. Rezultatele obținute au demonstrat că PC este o maladie polietiolgică, rolul principal revenindu-i consumului de alcool. La pacienții cu PC cu anamneză familială debutul are loc la o vârstă tânără, predomină forma recidivantă cu sindrom dolor, cu progresarea spre insuficiență exo- și/sau endocrină. Evaluarea mai profundă a spectrului etiopatogenic al PC ar permite prevenirea, diagnosticarea precoce, elaborarea unui tratament corect și reducerea riscurilor acestei patologii.

Actualitate

Pancreatita cronică (PC) continuă a fi una din cele mai provocatoare și necunoscute patologii ale medicinei interne atât din punct de vedere etiopatogenic, diagnostic, cât și clinic. Diversitatea vastă de factori etiologici impune studierea lor mai profundă cu determinarea rolului fiecăruia dintre ei și interacțiunea lor în dezvoltarea diferitor forme de PC.

PC primară poate fi provocată de: alcool, factori ereditari, dereglări de nutriție (deficit de proteine, consumul în exces a lipidelor), unele medicamente „pancreatotropice”, ischemia cronică a pancreasului. *PC secundară* este de geneză biliară (litiata biliară, colecistita cronică, anomalii de dezvoltare ale coledocului, sindromul postcolecistectomic), de origine infecțioasă (hepatitele cronice virale, ciroza hepatică virală, infecția cu citomegalovirus, invazii parazitare), modificări duodenale (papilostenoză, diverticulul papilar, papilita, boală ulceroasă),

dismetabolice (hemocromatoza, diabet zaharat, parotita epidemică, hiperparatiroidoza, dislipidemiile), din colangita primară și secundară, posttraumatică, autoimună. *Factorii de risc în dezvoltarea PC*: tabagismul, abuzul de cafea, nitrații, nitriții, unii agenți industriali și chimici, sărurile metalelor grele (stronțiu, zinc, plumb).

Alcoolul este cea mai frecventă cauză etiologică în dezvoltarea PC în țările dezvoltate, unde PC indusă de alcool constituie de la 70 până la 90%. [17, 19, 25]. Asocierea între abuzul de alcool și afectarea pancreasului a fost menționată inițial în 1878 de către Friedrich. Ulterior au fost efectuate numeroase studii, care au confirmat efectul nociv al alcoolului asupra țesutului pancreatic. Pancreasul este mult mai sensibil la alcool decât ficatul (dozele toxice pentru pancreas depășesc cu 1/3 dozele pentru ficat).

Factorii de risc pentru PC alcoolică sunt reprezentați de durată lungă (10-12 ani pentru femei și 17-18 pentru bărbați, însă uneori primele semne se pot instala deja peste 5-6 ani) și de regularitatea consumului. Deși consumul mediu zilnic este estimat la 150 gr. alcool, pacienții susceptibili pot dezvolta PC chiar și la un consum de 20 gr./zi (4, 16, 19, 23, 28, 34). Mecanismul patogenetic poate fi relevat prin: acțiunea directă a alcoolului, care este metabolizat parțial în pancreas sau a metaboliților săi (acetaldehida) asupra celulelor acinare, în rezultatul căreia este indus stresul oxidativ, se dezvoltă degenerarea lipidică, necroza celulară și eventual, fibroza difuză și atrofia pancreasului; inducerea modificărilor în secreția pancreatică cu formarea de dopuri proteice în ductul pancreatic; pusee repetate de pancreatită acută, care ulterior produc leziuni cronice ireversibile în pancreas (1, 5, 16, 17, 19, 23, 25, 26, 28, 34). Etanolul provoacă perturbări în procesele reglatorii pancreatice și fără a cauza pancreatite: etilismul cronic dereglează mecanismele de control neurohumoral ale pancreasului, cauzează dereglări în sistemul imun, modifică activitatea factorului de transcripție inflamatorie NF- κ B (13). În 65 % cazuri s-a demonstrat legătura directă între consumul de alcool și cancerul pancreatic. Deoarece numai 5-15% dintre persoanele care utilizează alcool în cantități mari și timp îndelungat dezvoltă PC (13), probabil că alți cofactori etiologici exogeni și endogeni plasează acești pacienți în grupul de risc (17).

Tabagismul este un factor de risc independent și dependent de doză în dezvoltarea PC, care se asociază cu PC alcoolică instalată precoce și accelerează progresia ei și cu PC idiopatică instalată tardiv (5), afectează secreția de bicarbonați în sucul gastric (22, 23), contribuie la scăderea secreției gastrice, induce stresul oxidativ; (3, 8), crește rata calcificărilor pancreatice și a dezvoltării diabetului zaharat (5, 15, 22, 23, 29, 34).

Patologia biliară este unul din factorii importanți endogeni, care provoacă declanșarea PC, preponderent la femei (9, 23, 24, 31, 34). Există o corelație între litiaza biliară și dezvoltarea PC (22, 30). Microliții (d=1-4m) pot trauma sfincterul Oddi cu dezvoltarea ulterioară a papilostenozei și a hipertensiunii în sistemul căilor biliare extrahepatice, a refluxului biliaro-pancreatic cu bilă infectată, cu activarea intraorganică a tripsinogenului și autoliza țesutului pancreatic. În hipotonia sfincterului Oddi se dezvoltă refluxul duodeno-pancreatic cu pătrunderea în ducturile pancreasului a sucului duodenal, ce conține enterokinaza, care activează tripsinogenul și alți fermenți proteolitici nemijlocit în țesutul pancreatic cu autoliza structurilor tisulare.

Este necesar de menționat ca factori etiologici exogeni unele preparate medicamentoase, care se caracterizează prin „tropism” către pancreas: azatioprina (în doză de 100-150 mg/zi în decurs de 2-4 săptămâni), furosemidă (40-100 mg/zi, 3-5 săpt.), 6-mercaptapurina (75-125 mg/zi, 2-3 săpt.), metildofa (500-750 mg/zi, 5-7 zile), estrogenii sintetici (>3 luni), sulfasalazina (2-4 g/zi, 1-2 săpt), prednizolona (10-200 mg/zi, 3-7 ani); imunodepresanții, unele antibiotice (tetraciclina, eritromicina, ampicilina), izoniazida, antiinflamatoarele nesteroidiene (32, 34).

Hiperparatiroidismul (ca rezultat al hiperplaziei, adenomului sau cancerului glandelor paratiroidoide), ce evoluează cu hipercalcemie, dezvoltă PC calcificantă cu formarea de calculi în țesutul pancreasului și în ducturi (pancreolitiază) în 3,5-5% cazuri (6).

În dislipidemiile primare (hiperdislipidemia tip I, II B, IV și V după D.Fredrickson) și secundare se dezvoltă PC prin infiltrarea lipidică a celulelor acinare ale pancreasului,

microembolia lipidică a vaselor mici; trombozarea vasculară în rezultatul acumulării în exces a acizilor grași în pereții vaselor, care se formează din conținutul creșterii concentrației de fosfolipază A₂ în sucul pancreatic (34). La persoanele în vârstă (peste 70 ani), la care sunt afectate aorta abdominală și ramurile ei, se poate declanșa PC forma ischemică (23, 33).

Procese patologice duodenale (ulcerul duodenal, localizat preponderent postbulbar, diverticulul parapapilar al duodenului, stenozarea duodenului cu dezvoltarea hipertensiunii în lumenul duodenal ce îngreuează fluxul sucului biliar și duodenal) duc la dezvoltarea PC (9, 22, 34).

Hepatite virale B și C, mononucleoza infecțioasă, infectarea cu citomegalovirus, parotita epidemică evoluează cu PC în 15-20%. Deseori PC apare drept complicație a unor invazii cu helminți sau opistorhoză (34).

Pancreatita cronică autoimună (PCA) se poate manifesta izolat sau în asocieră cu alte maladii autoimune, așa ca sindromul Sjögren, colangita sclerozantă primară ș.a. și se caracterizează prin: a) prevalența antigenilor de histocompatibilitate HLA: A1, B7, B8 ș.a; b) creșterea nivelului de imunoglobuline - Ig G, Ig M, complexelor imune circulante; c) majorarea nivelului de T-limfocite CD8⁺ și CD4⁺; d) formarea de autoanticorpi către elementele structurale ale pancreasului (ANA, anti-lactoferin, anti-anhidraza carbonică I și II ș.a); e) hipergamaglobulinemie, j) majorarea nivelului de interleuchine IL-1 β, IL-6, IL-8, interferonei-γ, TNFα preponderent în formele grave, care evoluează cu sindrom dur sever și recidive dese și complicații- pseudochisturi pancreatice, calcificate pancreatice, forma pseudotumorală a PC (22, 34).

În ultimele decade un rol deosebit în etiopatogenia PC este atribuit factorului genetic.

La momentul actual sunt cunoscute următoarele mutații genetice, ce țin de PC:

- Mutații ale genei PRSS1 ce codifică tripsinogenul cationic (R122H, N21I, A16V, D22G, K23R, E79K, R116H); cel mai des fiind întâlnite mutațiile autosomal- dominante R122H și N29I; ele sunt cauza creșterii rezistenței tripsinogenului la hidroliză, autoactivării necontrolate în cascadă a tripsinogenului cu activarea ulterioară de către ultimul a altor proenzime și autoliza țesutului pancreatic. PC asociată cu mutațiile respective se manifestă mai precoce în copilărie și mai des necesită tratament chirurgical (7, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 20, 21, 23, 26, 27, 34)
 - Mutații ale inhibitorului pancreatic de tripsină (SPINK1), reprezintă tranziția asparaginei cu serina în rezultatul substituției adeninei cu guanina în codonul 34 (N34S) și însoțit de alte 4 variații ale succesibilității intronilor (IVS1-37T → C, IVS2 + 268A → G, IV S3 – 604G → A și IVS3 – 66-65 ins TTTT) și defectul în codonul de start M1T – în tipul heterozigot al pancreatitei ereditare induce activarea prematură a proteazelor digestive (2, 10, 11, 12, 13, 14, 20, 23, 26, 27, 34).
 - Mutații ale genei reglatorului de conducere transmembranar al fibrozei chistice (CFTR): proteine pe pereții ducturilor de calibr mic și obturarea lor (2, 10, 12, 13, 14, 20, 23, 26, 27, 34).
- Ultimele 2 grupe de mutații (SPINK₁ și CFTR) sunt autosomal- recisive.
- Mutația G191R a genei PRSS2, ce codifică tripsinogenul anionic, care atenuază activitatea tripsinei intrapancreatice și, astfel, joacă un rol de protecție împotriva PC (20, 23, 27).
 - Polimorfismul în alte gene, în special în genele ce reglează răspunsul imun (TNF, IL-1, IL-8, IL-10, IL-12), gena chimotripsinogenului C, deficit de α1- antitripsină (12, 14).

La 10-30% pacienți factorul etiologic nu poate fi definit, fapt ce impune noi perspective în studierea PC.

Obiectivul

Evaluarea spectrului etiopatogenic al diferitor forme clinice de PC. Studierea particularităților de evoluție ale unor forme de PC cu anamneză familială.

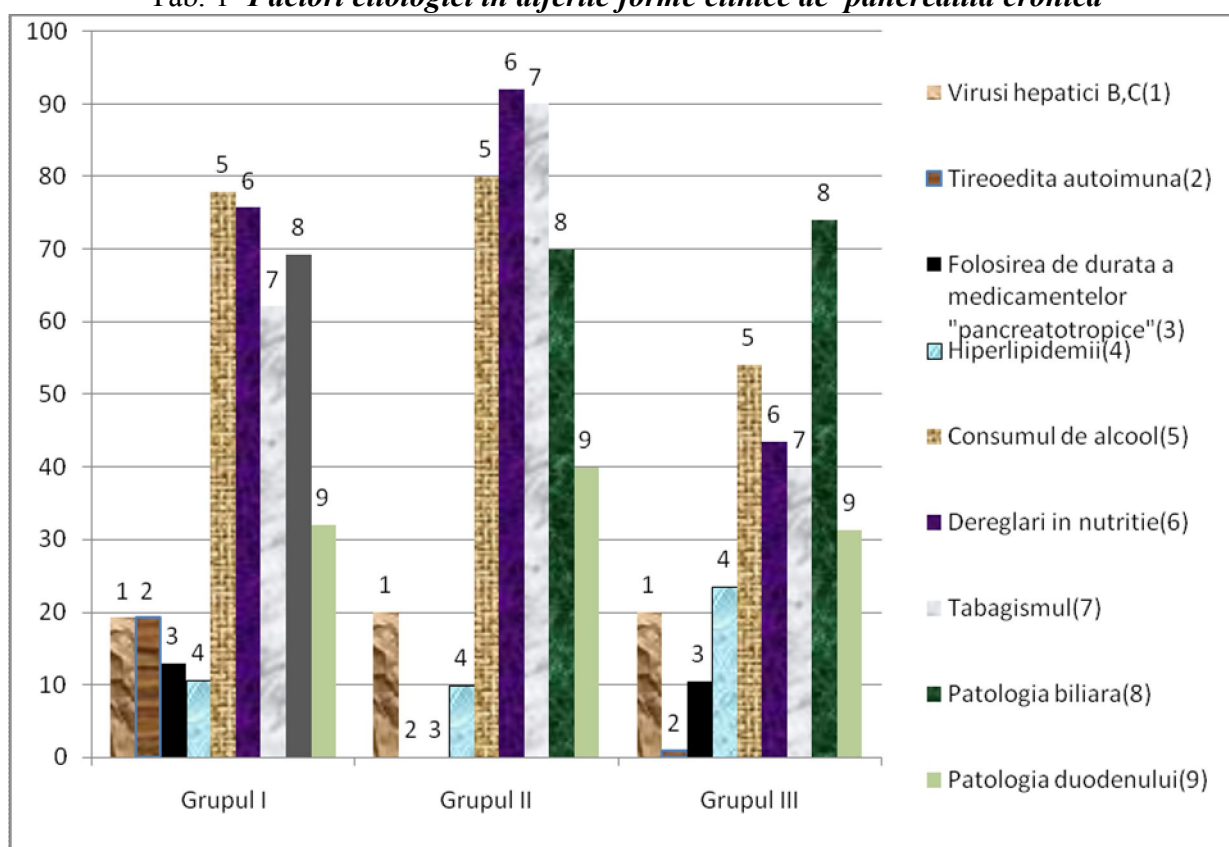
Material și metode

Studiul a inclus 265 pacienți, diagnosticați cu PC în baza datelor anamnestice, clinice și paraclinice (hemoleucograma, urograma, analiza biochimică a sângelui: glucoza, α -amilaza, lipaza, bilirubina, AlAt, AsAt, FA, GGTP, proteinograma, creatinina, ureia, Ca, α -amilaza urinei, coprograma, elastaza-1 în materiile fecale, Ecografia transabdominală, FEGDS, R-grafia abdominală pe gol, Tomografia computerizată abdominală, CPRE). Vârsta medie a pacienților a fost de 54 ani, raportul bărbați/femei-136/129. S-a efectuat divizarea pacienților în 3 grupuri, în dependență de forma clinică de PC conform clasificării Țimmerman, 1997: Gr.I-PC formă doloară cu recidive (140 pacienți, B/F- 90/50), Gr. II-PC formă pseudotumorală (10 pacienți, B/F-9/1), Gr. III- PC formă latentă (115 pacienți, B/F-53/62).

De asemenea au fost evaluați 25 pacienți cu PC: bărbați 15 (60%), femei – 10 (40%) cu vârste cuprinse între 27 și 65 ani, care au relatat cazuri de PC în familiile lor.

Rezultate și discuții

Tab. 1 *Factori etiologici în diferite forme clinice de pancreatită cronică*



Analiza rezultatelor obținute a relevat prezența următorilor factori etiologici și de risc ai PC în grupurile studiate (tab.1): consumul de alcool (Gr.I-109 pacienți, 77.9%, Gr. II-8 pacienți 80%, Gr.III-62 pacienți, 54%), dereglări de nutriție (Gr.I.-106 pacienți, 75.7%, Gr.II- 9 pacienți, 90%, Gr.III-50 pacienți, 43.5%), tabagismul (Gr.I- 87 pacienți, 62.1%, Gr.II-9 pacienți, 90%, Gr. II-46 pacienți, 40%), patologia biliară, inclusiv colecistectomia (97 pacienți, 69.3%, Gr.II- 7 pacienți, 70%, Gr.III- 85 pacienți, 74%), patologia duodenului (Gr.I-45 pacienți, 32%, Gr.II-4 pacienți, 40%, Gr. III- 36 pacienți, 31,3%), virusi hepatici B, C (Gr.I-27 pacienți, 19.2%, Gr.II-2 pacienți, 20% Gr.III-23 pacienți, 20%), tireoidita autoimună (Gr.I-2 pacienți, 1.43%, Gr. III-1 pacient, 0.9%), folosirea de durată a medicamentelor „pancreatotropice” (Gr.I-18 pacienți, 12.9%, Gr.III- 12 pacienți, 10.4%), hiperlipidemii (Gr.I- 15 pacienți, 10.7%, Gr.II-1 pacient, 10%, Gr.III-27 pacienți, 23.5%).

În studiul publicat Europac, diagnosticul de pancreatită ereditară a fost făcut pe baza a două rude de gradul întâi sau trei sau mai multe rude de gradul doi, în două sau mai multe generații cu pancreatită acută recurentă, și/sau PC, pentru care nu există alți factori de precipitare. Cazurile în care aceste criterii stricte nu au fost îndeplinite, dar a fost identificat mai mult de un membru al familiei afectate, mai ales în aceeași generație, au fost clasificate ca pancreatită cronică familială. Cu toate acestea, valoarea de diagnostic a acestei clasificări este discutabilă (10, 20).

În rezultatul evaluării efectuate se propune de a denumi grupul de pacienți studiați cu „PC cu anamneză familială”, deoarece la moment nu sunt finalizate rezultatele studiului genetic.

În grupul de pacienți cu PC și anamneză familială de PC (fig.1)- 20 (80%) au fost diagnosticați cu PC la vârsta 18-35 ani. La 21 (84%) dintre ei a fost stabilită PC forma recidivantă: cu sindrom dolo intens la 7 pacienți (33,3%), dintre care bărbați-5, femei-2; cu sindrom dolo moderat la 10 pacienți (47,6%), bărbați – 6, femei-4; forma latentă a PC s-a stabilit la 1 bărbat și 3 femei. La 1 pacient (4%) a fost diagnosticată forma calcifiantă a PC, la 3 pacienți (12%) – forma pseudotumorală, 1 pacient a suportat în anamneză la debut pancreatită acută. Insuficiența exocrină cu diferit grad de manifestare (ușor-sever) s-a confirmat la 23 pacienți (92%), iar insuficiența endocrină (diabet zaharat)- la 7 pacienți (24%). Au confirmat întrebuințarea regulată sau ocazională a alcoolului 12 (48%) pacienți, 13 (52%) s-au declarat fumători, 18 (72%) au remarcat încălcări alimentare, la 15 pacienți (60%) au fost diagnosticate patologii ale vezicii și căilor biliare, preponderent la femei – 10 (40%), 3 (12%) pacienți suportau ulcere duodenale. La 7 pacienți (28%) cauza dezvoltării PC nu a fost precizată.

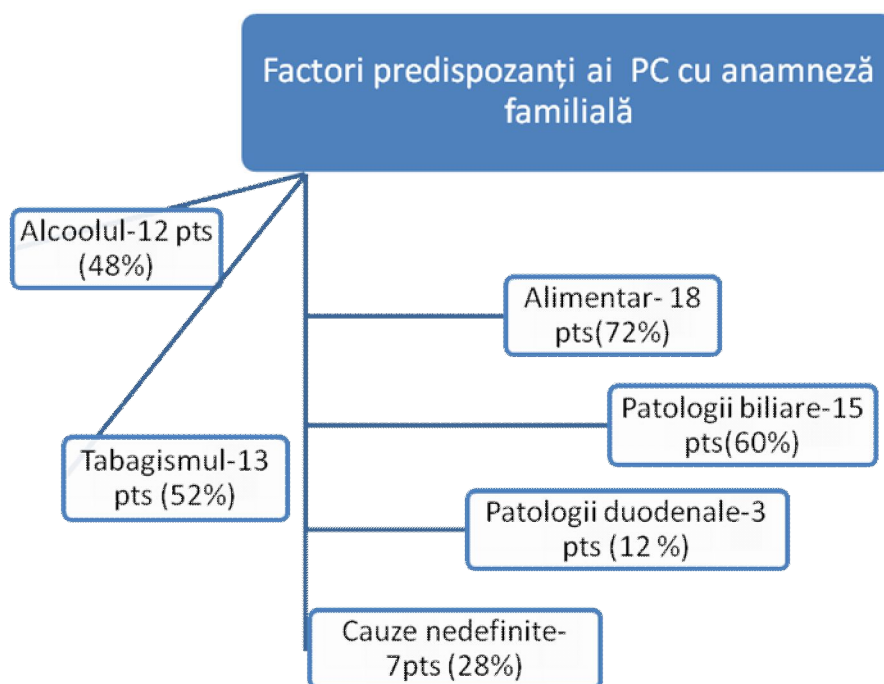


Fig.1 Factori predispozanți ai PC cu anamneză familială

Rezultatele obținute au relevat un spectru larg de factori implicați în dezvoltarea PC, fapt ce se reflectă asupra particularităților de patogeneză, manifestărilor clinice, se creează dificultăți în stabilirea diagnosticului și administrarea corectă și precoce a tratamentului.

Concluzii

- Pancreatita cronică se dovedește a fi o maladie polietiolocică, rolul primordial revenindu-i consumului de alcool.

- La pacienții cu PC cu anamneză familială debutul are loc la o vârstă tânără, predomină forma recidivantă cu sindrom dolo, cu progresarea spre insuficiență exo- și/sau endocrină.
- Este necesară studierea incidenței și polimorfismului genelor implicate în dezvoltarea diferitor forme de PC în corelație cu acțiunea altor factori etiopatogenici.
- Evaluarea mai profundă a spectrului etiopatogenic al PC ar permite prevenirea, diagnosticarea precoce, elaborarea unui tratament corect și reducerea riscurilor acestei patologii.

Bibliografie

1. Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J. S. Pancreas: Alcoholic Pancreatitis- It's the Alcohol, Stupid. *Nat Rev Gastroenterol hepatol.* 2009; 6(6): 321-322.
2. Cavestro G. M., Zupardo R. A., Bertolini S. et al. Connections Between Genetics and Clinical Data: Role of MCP-1, CFTR, and SPINK-1 in the Setting of Acute, Acute Recurrent, and Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:199–206; doi:10.1038/ajg.2009.611. [Pub Med]
3. Crowley-Weber C.L., Dvoracova L., Crowley C., et al. Nicotine increases oxidative stress, activates NF-Kappa B and GRP 78, induces apoptosis and sensitizes cells to genotoxic/xenobiotic stresses by a multiple stress inducer, deoxycholate: Relevance to colon carcinogenesis. *Chem Biol Interact*, 2003; 145: 5366.
4. DiMagno M. J., DiMagno E.P. Chronic Pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26(5): 490-498. [Pub Med]
5. DiMagno M. J., DiMagno E.P. Chronic Pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26(5): 490-498. [Pub Med]
6. Felderbauer P., Karakas E., Fendrich V. Pancreatitis Risk in Primary Hyperparathyroidism: Relation to Mutations in the SPINK1 Trypsin Inhibitor (N34S) and the Cystic Fibrosis Gene. *Am. Coll. of Gastroenterology* 2008; doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01695.x
7. Heras-Castaño G., Castro-Senosiain B., Fontalba A. et al. Hereditary Pancreatitis: Clinical Features and Inheritance Characteristics of the R122C Mutation in the Cationic Trypsinogen Gene (PRSS1) in Six Spanish Families. *JOP. J Pancreas (Online)* 2009; May 18; 10(3):249-255.
8. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgrad Med J* 2006; 82(974): 775-778.
9. Hordt P.D., Bretz L., Krauss A. et al. Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig. Sci.*, 2001; 46: 536-539.
10. Howes N., Lerch M. M., Greenhalf W. et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:252-261. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00013-8. [Pub Med]
11. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L., et al. The Prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis, *Dig Dis Sci.* 2011 March; 56(3): 894–901.
12. Grigorescu M., Grigorescu D. M. Genetic factors in pancreatitis. *Romanian Journal of Gastroenterology*, March 2005; Vol 14, 53-51.
13. Lal A, Lal D.R. Hereditary pancreatitis. *Pediatr Surg Int.* 2010 Dec;26(12):1193-9.
14. Lerch M.M., Genetic factors for pancreatitis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*, Vol 20, Suppl.1, 2011; p. 9. [Pub Med]
15. Maisonneuve P., Lowenfels A., Mullhaupt B. et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*, 2005; 54: 510-514.

16. Maruyama K., Harada S., Yokoyama A., et al. Association analyses of genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, NQO1, NAT2, LPL, PRSS1, PSTI, and CFTR with chronic alcoholic pancreatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010 Feb;34 Suppl 1:S34-8.
17. Obideen K., Wehbi M. Chronic pancreatitis. [http//emedicine. Medscape.com/article/181554-overview](http://emedicine.Medscape.com/article/181554-overview), updated: Jan27, 2011.
18. Rebours V., Boutron-Ruault M-C., Schnee M. et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009;58:97-103
19. Rojasree I., Nair M.D., Zawler L. et al. Chronic Pancreatitis. *JOP J.Pancreas.* December 1, 2007; vol 76, Nr.11.
20. Rosendahl J., Bödeker H. Mossner J. et al. Hereditary chronic pancreatitis. *OJRD.* 04 jan. 2007; 2:1.doi:10.1186/1750-1172-2-1[Pub Med]
21. Szmola R., Sahin-Tóth M.. Uncertainties in the classification of human cationic trypsinogen (PRSS1) variants as hereditary pancreatitis-associated mutations. *J Med Genet* 2010;47:348-350 doi:10.1136/jmg.2009.072751 [Pub Med]
22. Stevens T., Conweill D.L., Zuccaro G. Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence-Based Review of Past Theories and Recent Developments. [http:// www. medifocus. com/guide](http://www.medifocus.com/guide). Updated 01/08/2006: 22-29.
23. Țîbîrnă I., Rodica Bugai. Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogenie (I). Sistemul de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental (II). *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe medicale* N 2 (16) 2008; Chișinău, p.144-158.
24. Vanneman N.G., Renooij W., Rehfeld I.F. et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology*, 2005; 41: 738-746.
25. Wilson J.S, Apte M.V. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 2003; 27: 3115.
26. Witt H., Apte M. V., Keim V. et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 132, 2007; 1557-1573.
27. Witt H., Sahin-To'th M., Laudt O. et al. A degradation sensitive anionic trypsinogen (PRSS₂) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat. Genet* 2006; 38: 668-67. [Pub Med]
28. Whitcomb D.C. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu.Rev. Med.* 2010;61:413-24.
29. Yadav D., Whitcomb D. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2 February 2010/ doi:10.1038/nrgastro.2010.6
30. Гончар Н.В., Корниенко Е.А., Ткаченко Е.И. Спорные и нерешенные вопросы панкреатологии в практике педиатра и терапевта. *Гастроэнтерология. С-Петербург*, 2005; 3-4; 29-32.
31. Ильченко А.А. Билиарный панкреатит. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2005; 5: 10-16.
32. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Антибиотики в панкреатологии: за и против. *Клин. Мед.*, 2006; 2: 56-61.
33. Самсонова Н.Г., Логинов А.С. и др. Роль висцерального кровотока при заболеваниях органов пищеварения. *Рос. гастроэнтерол. журн.*, 2002; 1: 17-24.
34. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть I. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза. *Клин. Мед.* 2007; 1:16-20.