

*Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова*

*Харьковский национальный  
медицинский университет*

# КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2: ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Резюме

В статье представлены результаты обследования 82 пациентов с сочетанным течением сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронического панкреатита (ХП), средний возраст которых составил  $53,5 \pm 1,4$  года. Оценивали показатели структурно-функционального состояния поджелудочной железы, углеводного и липидного метаболизма у обследованных больных в динамике лечения. Пациенты получали терапию с включением препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты. Больных обследовали до и через 12 недель после лечения. Доказано положительное влияние комплексной терапии на углеводный обмен, показатели структурно-функционального состояния поджелудочной железы и липидного обмена, что приводит к коррекции метаболических нарушений у больных с сочетанным течением ХП и СД2. Применение  $\alpha$ -липоевой кислоты при СД2 с коморбидным ХП достоверно улучшает компенсацию углеводного обмена, нормализует показатели липидного обмена и структурно-функционального состояния поджелудочной железы.

## Ключевые слова

Хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2, метаболические нарушения, метформин, панкреатин,  $\alpha$ -липоевая кислота.

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой уникальный орган, который благодаря сочетанию инкреторной и экскреторной функций принимает участие во всех физиологических процессах, начиная с пищеварения и заканчивая процессами адаптации [2, 13].

В принципе, любые заболевания ПЖ, в том числе и хронический панкреатит (ХП), имеет смысл рассматривать как заболевания, поражающие и секреторные, и инкреторные отделы органа, а следовательно, приводящие к нарушению постоянства внутренней среды организма [1, 3, 6]. Недостаточность эндокринной функции ПЖ клинически проявляется в манифестации метаболических нарушений. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ), которая диагностируется по уровню фекальной панкреатической эластазы-1, наблюдается при различных заболеваниях, в том числе при ХП, сахарном диабете, остеопорозе, после операций на желудке и ПЖ, ожирении и других патологических состояниях [2, 7, 14].

ХП является распространенным рецидивирующим заболеванием ПЖ, этиология которого ассоциируется с метаболическим синдромом, а именно с абдоминальным ожирением, инсулинорези-

стентностью, гиперлипидемией, атеросклерозом и сахарным диабетом типа 2 (СД2). Эти заболевания имеют общие патогенетические факторы, которые вызывают их развитие и прогрессирование, а следовательно, могут инициировать и потенцировать друг друга. По результатам исследований, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, которая определялась по уровню фекальной панкреатической эластазы-1, встречается в среднем у 53,3% всех обследуемых больных СД2 [5, 15, 16]. Сочетание СД2 и ХП в 2-3 раза повышает риск развития рака ПЖ [14, 18].

Алгоритм лечения пациентов с ХП основывается на купировании болевого синдрома, коррекции экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ [4, 6, 17], уровня свободных жирных кислот, оксидативного и цитокинопосредованного стресса [5, 10, 11]. При развитии ВНПЖ у больных ХП назначение ферментных препаратов является жизненно необходимым, в том числе и при СД2. Заместительная терапия панкреатическими ферментами улучшает всасывание жиров; способна нормализовать нутритивный статус, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе и у больных без явной стеатореи; способна предотвратить развитие остеопороза, обусловленного

© Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

мальабсорбцией витамина D; улучшает качество жизни больных ХП [4, 18].

Важной частью лечения больных СД2 является терапия инсулинорезистентности, которая прежде всего заключается в назначении метформина, тиазолидонов. Метформин относится к бигуанидам, он подавляет образование глюкозы в печени и снижает гликемию натощак, повышает печеночную и периферическую чувствительность к инсулину (но не влияет на его секрецию), действует на инсулиновые рецепторы. Таким образом, действие метформина способствует уменьшению инсулинорезистентности на различных уровнях: в печени, скелетных мышцах, жировой ткани. Кроме того, метформину свойственно анорексигенное действие. Препарат замедляет развитие СД2, способствует снижению массы тела и имеет защитный кардиоваскулярный эффект, улучшает липидный обмен, что проявляется в снижении уровней свободных жирных кислот, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, повышении уровня ХС ЛПВП, угнетении окислительного стресса, улучшении релаксации сосудов и снижении пролиферации гладкомышечных клеток [10].

Учитывая то, что при СД2 в большинстве случаев встречается липидная инфильтрация целого ряда органов, в том числе и ПЖ, оптимальным является назначение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты, которая служит мощным антиоксидантом.

Механизм антиоксидантного действия  $\alpha$ -липоевой и дигидролипоевой кислот (ДГЛК) состоит в следующем [3, 12]: восстановленная форма ДГЛК является донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витаминов С и Е и глутатиона);  $\alpha$ -липоевая кислота повышает интра- и экстрацеллюлярные уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови; через восстановление в ДГЛК обеспечивает постоянное уменьшение содержания внеклеточного и повышения внутриклеточного цистеина, который является составной частью глутатиона; дигидролипоат вызывает также снижение внутриклеточной концентрации железа, что не позволяет ему принимать участие в ПОЛ;  $\alpha$ -липоевая кислота эффективно нейтрализует пероксильные и гидроксильные радикалы, а также радикалы кислорода; оказывает положительное липотропное действие, облегчая транспорт ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения продукции коэнзима А; меняет спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, предупреждая развитие атеросклероза; мобилизует жир из жировых депо с последующей его утилизацией в энергетическом обмене; принимает участие в углеводном обмене: в аэробном метаболизме продукта гликолиза — пирувата; является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной

и  $\alpha$ -кетоглутаровой кислот в цикле Кребса; способствует ликвидации метаболического ацидоза; регулирует синтез глюкозы в печени; усиливает взаимодействие инсулина и рецепторов, повышает активность глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы; замедляет процессы глюконеогенеза и кетогенеза [1, 3, 9]. Для клинической практики лечения СД2 важными являются энергетические свойства  $\alpha$ -липоевой кислоты, которые заключаются в стимуляции захвата и утилизации глюкозы в мышечных тканях независимо от действия инсулина; повышении содержания макроэргических соединений в скелетных мышцах; коррекции нарушений метаболизма железа и меди [1, 9]. При профилактическом введении  $\alpha$ -липоевой кислоты значительно снижается продукция NO  $\beta$ -клетками ПЖ. Также имеются данные, что  $\alpha$ -липоевая кислота с успехом использовалась при лечении ХП на фоне метаболического синдрома и жировой дистрофии ПЖ [7, 9].

Благодаря универсальному метаболическому действию  $\alpha$ -липоевая кислота применяется во всех сферах медицины, особенно в эндокринологии, неврологии, гастроэнтерологии и т.д.

**Цель работы** — оценить эффективность  $\alpha$ -липоевой кислоты в лечении больных с сочетанным течением сахарного диабета типа 2 и хронического панкреатита.

### Материалы и методы

В условиях эндокринологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова обследовано 82 пациента с СД2, у которых также отмечался ХП, однако стаж СД2 был выше, чем ХП. Средний возраст больных составил  $53,5 \pm 1,4$  года, гендерный состав — 30 мужчин, 52 женщины. Контрольную группу (n=20) составили 20 практически здоровых лиц, максимально сопоставимых по возрасту и полу к обследуемым больным.

Диагноз СД2 устанавливался согласно приказу МЗ Украины № 1118 от 21.12.2012 [8]. Критериями включения в исследование был субкомпенсированный диабет (уровень HbA1c не более 8,5%).

Верификация диагноза ХП проводилась на основании стандартов обследования больных ХП согласно приказу МЗ Украины № 638 от 10.09.2014 [7], у всех больных подтверждался диагноз рецидивирующего ХП в стадии неполной ремиссии.

Критерии исключения при проведении исследования: наличие у больных онкологической патологии, тяжелых сопутствующих нефропатий, алкоголизма, хронического калькулезного холецистита, тяжелой кардиальной патологии, нейропсихической патологии, которая могла бы повлиять на комплаенс между пациентом и доктором, отсутствие информационного согласия пациента на участие в исследовании.

Всем больным проведено общеклиническое обследование с определением массы тела, роста, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ). Оценку интенсивности болевого синдрома проводили с помощью полуколичественной шкалы с расчетом средней степени тяжести.

Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью HOMA (homeostasis model assessment) — модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) по формуле:  $HOMA-IR = \text{инсулин, мкЕД/мл} \times \text{глюкоза, ммоль/л} / 22,5$ . Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидационным методом, уровень инсулина крови — иммуноферментным методом.

Для характеристики функционального состояния ПЖ оценивали активность в сыворотке крови  $\alpha$ -амилазы, которую определяли по унифицированной методике Каравея; уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определялся латексным методом при помощи набора «НВЛ Гранум»; активность эластазы-1 в кале определяли иммуноферментным методом по стандартной методике (Freinstein and Janoff). Также всем больным проводилось ультразвуковое исследование поджелудочной железы на аппарате Philips HDI Medical System.

Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)) определяли биохимическим методом с использованием стандартных наборов.

Показатели, отражающие состояние внешнесекреторной функции ПЖ, измерялись дважды. Ультразвуковое исследование ПЖ также проводилось дважды. Первое исследование проводили при поступлении больного в клинику (на 2-3-й день пребывания больного в стационаре), а второе — после окончания лечения.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.0 с использованием основных описательных методов статистики. Сравнение средних в группе до и после лечения проводилось с помощью критерия Вилкоксона.

Больные каждой из групп в зависимости от применявшегося лечения были разделены на 2 группы. Больные основной группы (1-й группы) — 62 (76%) пациента получали препараты базисного лечебного комплекса, которые традиционно применяют для лечения соответствующих заболеваний (для коррекции углеводного обмена: диетотерапия с учетом физической активности, метформин 2 г/сут; в зависимости от тяжести синдрома мальабсорбции назначался панкреатин в виде мини-микросфер по 25-40 тыс. ед. 3 раза в день во время еды на основные приемы пищи, по 10-20 тыс. ед. — на промежуточные приемы пищи). В качестве допол-

нительной терапии больным основной группы назначался препарат  $\alpha$ -липоевой кислоты (Диалипон, «Фармак») по 600 мг 1 раз в сутки в таблетированной форме. Больные группы сравнения (2-й группы) — 20 (24%) пациентов получали только базисную терапию. Обследование проводилось до и через 12 недель лечения.

### Результаты и их обсуждение

Позитивная динамика болевого синдрома под влиянием лечения была более выражена у больных основной группы. Оказалось, что боли исчезли у 12 (19%) больных, уменьшились — у 44 (71%), остались прежними — у 4 (6%) и усилились — у 2 (3%). Среди больных группы сравнения боли исчезли у 3 (15%) больных, уменьшились — у 8 (40%), остались прежними — у 7 (35%) и усилились — у 2 (10%). Таким образом, болевой синдром купировался под влиянием основного варианта лечения в 1,3 раза чаще, а уменьшался — в 1,78 раза чаще, чем под влиянием только традиционной терапии ХП. В то же время боли оставались прежними среди больных основной группы в 6 раз реже, а усиливались — в 3 раза реже, чем у больных группы сравнения.

Диспептические явления исчезли у 12 (19%), уменьшились — у 38 (61%), остались прежними — у 7 (11%) и усилились — у 5 (8%) больных основной группы. Соответствующие показатели среди больных группы сравнения составили соответственно 4 (20%), 12 (60%), 3 (15%) и 1 (5%). Таким образом, включение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты в комплексное лечение ХП и СД2 было более эффективным и в отношении влияния на диспептический синдром.

Пальпаторная болезненность исчезла или уменьшилась у 45 (73%) больных основной группы и у 11 (55%) больных группы сравнения, что также подтверждает целесообразность использования Диалипона при лечении ХП и СД2.

При анализе динамики показателей фекальной панкреатической эластазы-1 было выявлено, что у пациентов основной группы по результатам эластазного теста ВНПЖ улучшилась под влиянием лечения более отчетливо, чем у больных группы сравнения. Так, если до лечения нормальное содержание эластазы-1 в кале определялось у 7 (11%) больных основной группы и у 5 (25%) больных группы сравнения, то после лечения эти показатели составили соответственно 17 (27%) и 5 (25%) больных. После лечения частота встречаемости легкой панкреатической недостаточности составила 40,3% (25 больных) и 30% (6 больных) в группе сравнения. Частота встречаемости умеренной панкреатической недостаточности составила соответственно 29% (18 больных) и 25% (5 больных), а частота встречаемости тяжелой панкреатической недостаточности осталась такой же, как и до лечения. В частности, в основную группу вошли 2 больных с показателями эластазы-1 менее 100 мкг/г, что составило 3%

от всех обследованных больных этой группы. После лечения у всех этих больных результаты эластазно-го теста остались низкими, т.е. сохранялась тяжелая ВПЖ. Аналогичная ситуация отмечена и в группе сравнения. В нее вошли 4 больных с выраженной панкреатической недостаточностью (20% случаев от всех больных группы сравнения). После лечения практически такие же низкие показатели сохранились у всех этих больных.

Следовательно, лечение способствовало учащению встречаемости нормальных показателей фекального эластазного теста при использовании обоих вариантов терапии. Однако в основной группе частота нормальных показателей эластазы-1 после лечения была выше, чем в группе сравнения, на 2%. Хотя, на первый взгляд, разница не очень значительна, но в основной группе после лечения стало на 10 пациентов с нормальными показателями эластазы-1 больше, чем до лечения, т.е. в 2,4 раза. В группе сравнения больных с нормальными данными эластазного теста после лечения осталось столько же. Уменьшение частоты встречаемости легкой недостаточности ПЖ под влиянием лечения произошло в основной группе за счет того, что у 6 больных удалось нормализовать данные эластазного теста, то есть частота такой нормализации в основной группе наблюдалась на 9% чаще, чем в группе сравнения. Умеренная панкреатическая недостаточность встречается отчетливо реже после лечения с использованием  $\alpha$ -липоевой кислоты — в 29% случаев (у 18 больных основной группы). В группе сравнения после лечения умеренная недостаточность ПЖ встречалась в 25% случаев (у 6 больных). Т.е. при наличии исходно умеренного снижения внешнесекреторной функции ПЖ динамика этой функции была выражена меньше по сравнению с динамикой легкой панкреатической недостаточности. По нашим данным, динамика от умеренной до легкой панкреатической недостаточности под влиянием терапии наблюдалась у 10 больных основной группы и только у 1 больного группы сравнения. В результате частота умеренного снижения внешней секреции ПЖ после лечения среди больных основной группы была в 1,2 раза выше, чем в группе сравнения. В итоге нормальные показатели эластазного теста и легкое их снижение после лечения выявлялись у 67,3% больных основной группы и реже — у 55% больных группы сравнения. Частота умеренной и тяжелой панкреатической недостаточности после лечения, напротив, была выше в группе сравнения — у 45%, а в основной группе — у 33% больных. Следует отметить, что, по данным литературы, результаты исследования фекальной панкреатической эластазы-1 довольно противоречивы, и все же нам удалось получить положительную динамику, особенно в основной группе.

По нашему мнению, за счет эффективного лечения стеатопанкреатита, что и способствовало улучшению функционального состояния ПЖ.

Сравнивались результаты исследования функционального состояния ПЖ в динамике лечения (табл. 1).

При проведении анализа функционального состояния ПЖ было выявлено достоверную активность хронического воспаления ПЖ у пациентов до лечения. Достоверно снижался уровень  $\alpha$ -амилазы и СРБ в исследуемых группах.

Комплексное лечение ХП на фоне СД2 сопровождалось достоверным снижением показателей метаболизма углеводов в группе сравнения и основной группе: ГКН — на 21 и 19%, HbA1c — на 7 и 11%, ИРИ — на 22 и 28% соответственно (табл. 2). После окончания лечения показатель индекса НОМА-IR достоверно снизился в группе сравнения и основной группе в 1,6 и 1,9 раза ( $p < 0,001$ ). Прогрессирующая ИР и избыток свободных жирных кислот при ХП приводят к нарушению активности ферментов ПЖ, что усиливает синтез триглицеридов и ЛПОНП и вызывает развитие атерогенной дислипидемии.

Известно, что дислипидемия является одним из важных компонентов метаболического синдрома, в частности СД2, и характеризуется количественными и качественными изменениями липопротеидов крови, в основном повышением уровня ОХС,

**Таблица 1. Показатели функционального состояния ПЖ в динамике лечения у больных ХП и СД2**

Показатели	Группа сравнения (n=20)		Основная группа (n=42)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
$\alpha$ -амилаза, г/г × л	28,75±3,43	22,70±1,93 <sup>*)</sup>	22,2±1,54	17,1±0,62 <sup>*)#)</sup>
СРБ, мг/л	5,28±0,96	2,43±0,57 <sup>*)</sup>	10,1±1,3	6,43±0,87 <sup>*)#)</sup>

Примечание: 1. <sup>\*)</sup> — достоверно при сравнении идентичных показателей до и после лечения ( $p < 0,001$ ); 2. <sup>#)</sup> — достоверно при сравнении идентичных показателей после лечения между основной группой и группой сравнения ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 2. Динамика показателей сыворотки крови (M±m) у больных ХП и СД2**

Показатель	Группа сравнения (n=20)		p	Основная группа (n=42)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ГКН, ммоль/л	9,08±0,27	7,32±0,23	<0,001	9,93±0,38	7,67±0,31	0,0014
HbA1c, %	7,40±0,13	6,87±0,12	<0,001	7,88±0,23	7,12±0,12	<0,001
ИРИ, мкМЕ/мл	12,84±0,54	9,24±0,57	<0,001	19,79±1,21	12,4±0,82	<0,001
НОМА-IR	5,18±0,38	3,3±0,32	<0,001	9,76±0,54	4,84±0,3	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,6±0,04	4,54±0,08	0,001	6,80±0,24	5,78±0,12	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,07±0,15	1,38±0,17	0,0057	2,72±0,15	1,84±0,24	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,67±0,12	2,64±0,12	<0,001	4,22±0,17	3,82±0,13	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,05	1,52±0,04	0,0015	1,08±0,04	1,63±0,08	<0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,94±0,07	0,73±0,08	0,004	1,42±0,08	0,83±0,05	<0,001

ТГ и ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП [15]. Поэтому определение у больных СД2 наличия дислипидемии будет способствовать объективизации оценки степени тяжести ИР.

Анализ содержания липидов в крови у пациентов с СД2 в сочетании с ХП после лечения свидетельствовал о статистически достоверном снижении показателей в группе сравнения и основной группе: ТГ — на 32 и 30%, ОХС — на 5 и 10%, ХС ЛПНП — на 10 и 9% и ХС ЛПОНП в сыворотке крови — на 22 и 40% ( $p < 0,001$ ) соответственно, а также достоверном повышении уровней ХС ЛПВП на 13 и 32% соответственно.

После лечения среди больных основной группы только у 4 (6%) больных сохранилось увеличение ПЖ, тогда как среди больных группы сравнения было 2 (10%) таких пациентов, т.е. в 1,7 раза больше.

Неоднородная структура ПЖ после лечения определялась у 58 (94%) больных основной группы и у 18 (90%) больных группы сравнения.

Повышение экзогенности ткани ПЖ сохранилось после лечения у всех больных, которые имели этот симптом при поступлении в клинику. Понижение экзогенности ПЖ после проведенной терапии выявлено у 12 (19%) больных основной группы и у 4 (20%) больных группы сравнения. Нормальная экзогенность ПЖ стала выявляться чаще, чем до лечения, причем в основной группе после проведенной терапии этот признак имел место у 10 (16%) больных основной группы и у 2 (10%) больных группы сравнения.

Нечеткость контуров ПЖ и их неровность выявлялись соответственно у 38 (61%) и 40 (65%) больных основной группы после лечения. В группе сравнения эти симптомы после лечения встречались несколько чаще: у 14 (70%) и 16 (80%) больных соответственно.

Кальцинаты и кальцификаты ПЖ, расширение вирсунгианова протока сохранялись и после лечения у всех больных, которые имели их при поступлении в клинику. Частота этих сонографических симптомов распределялась равномерно среди больных обеих групп.

### Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности сочетанного применения метформина, препарата  $\alpha$ -липоевой кислоты (Диалипон) и заместительной ферментной терапии за счет положительного влияния на углеводный обмен и показатели структурно-функционального состояния ПЖ. Такая комбинация воздействует на основные патогенетические звенья ХП и СД2 и способствует коррекции глюкометаболических нарушений. Хорошая переносимость  $\alpha$ -липоевой кислоты и ее панкреопротективный эффект обосновывают целесообразность назначения  $\alpha$ -липоевой кислоты в комплексной терапии пациентов с СД2 и ХП.

**Перспективы дальнейших исследований** — в расширении понимания изменений в ПЖ на фоне СД2 и разработке схем диагностики и медикаментозной терапии сочетанного течения СД2 и ХП.

### Список использованной литературы

1. *Альфа-липоевая кислота как пищевая добавка: молекулярные механизмы действия и терапевтический потенциал* / К.Р. Shay, R.F. Moreau, E.J. Smith [et al.] // *Therapia*. — 2010. — № 4. — С. 40-50.
2. *Гриневиц В.Б. Особенности течения хронического панкреатита у тучных пациентов с моторными нарушениями* / В.Б. Гриневиц, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерология*. — 2012. — № 7. — С. 29-34.
3. *Губергриц Н.Б. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы* / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христинич, О.А. Бондаренко. — Донецк: ООО «Лебедь», 2013. — 236 с.
4. *Дегтярева И.И. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в гепатологии: метод. рекомендации* / И.И. Дегтярева, М.Н. Козачок, М.Н. Селюк // *Укр. воен.-мед. акад.* — К., 2003. — 12 с.
5. *Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома* / В.Т. Ивашкин. — М.: Изд-во «Мед. информ. агентство», 2011. — 220 с.
6. *Ивашкин В.Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение* / В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, И.А. Соколина и др. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2006. — № 4. — С. 32-37.
7. *Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2005 № 271 (1.11)*. — 2 с.
8. *Лобас Е.В. Результаты лечения больных сочетанными хроническими алкогольными заболеваниями печени и поджелудочной железы, протекающими на фоне ожирения, комбинацией цитраргина и атоксила* / Е.В. Лобас // *Гастроэнтерология: міжвід. зб.* — Дніпропетровськ, 2006. — Вып. 37. — С. 534-538.
9. *Маев И.В. Хронический панкреатит [учебное пособие]* / И.В. Маев. — М.: ВУМНЦ, 2003. — 76 с.
10. *Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита* // *РЖГК*. — 2013. — № 1. — С. 66-87.
11. *Терапия альфа-липоевой кислотой: [Тюогамма: научный обзор]*. — М.: Медпрактика, 2000. — 20 с.
12. *Ткач С.М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению* / Сек. М. Ткач // *Современная гастроэнтерология*. — 2012. — № 1. — С. 127-132.
13. *Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу»*. — Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118. — 56 с.
14. *Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы* / Под ред. В.Т. Ивашкина, О.С. Шифрина, И.А. Соколовой. — М.: Литтерра, 2012. — 150 с.
15. *Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання: методичні рекомендації* / О.І. Мітченко, В.В. Корпачев, А.Е. Багрій [та ін.]. — К., 2014. — 38 с.
16. *Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat?* / A. Ceriello // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1-7.
17. *Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome* / J.A. Colwell // *JAMA*. — 2011. — Vol. 306 (2). — P. 215.
18. *Witt H. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy* / H. Witt, M.V. Apte, V. Keim, J.S. Wilson // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 1557-1573.

Надійшла до редакції 19.07.2016