

КОНСЕРВАТИВНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

I. В. Хомяк

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

CONSERVATIVE THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

I. V. Khomyak

Незважаючи на успіхи в панкреатології, проблема комплексного лікування ГНП актуальна і привертає все більшу увагу дослідників. Особливе місце в лікуванні ГНП посідає консервативна терапія [1 – 3].

ГП — це первинно—асептичний гострий запальний процес у підшлунковій залозі (ПЗ), парапанкреатичних тканинах, в основі якого лежить ферментне пошкодження ацинарної паренхіми з подальшим формуванням вогнищ некрозу. Це пошкодження характеризується переходом від місцевої до системної запальної реакції, супроводжується різноманітними розладами, що спричиняють функціональну недостатність внутрішніх органів з можливим виникненням синдрому поліорганної недостатності (СПОН). У подальшому, за несприятливого перебігу захворювання, до асептичного запалення приєднуються інфекція. Характерною морфологічною особливістю ГНП є "розгерметизація протокової системи", що зумовлює появу ферментного перитоніту, парапанкреатиту, панкреонекрозу, постнекротичної кісти ПЗ тощо [4, 5].

Легкі форми ГП виявляють у 80—85% спостережень, вони піддаються консервативній терапії і часто зникають спонтанно. Тяжкі форми ГП супроводжуються летальністю до 80% і, на жаль, їх частота не має тенденції до зменшення [5 – 7].

Консервативна терапія є основною у хворих при інтерстиціальному панкреатиті і важливою складовою комплексу лікування пацієнтів за тяжкого панкреатиту. Виділення пацієнтів з тяжким перебігом ГП на

Реферат

Розроблена й впроваджена диференційована етапна тактика лікування гострого некротичного панкреатиту (ГНП), основана на теорії фазового перебігу гострого панкреатиту (ГП). Лікування розпочинали з консервативних заходів. Застосування розробленого нами комплексу заходів дозволило досягти одужання 39,53% хворих без використання будь—яких інструментальних втручань, у тому числі діапевтичних. Частота виконання лапаротомії зменшена з 57,14% — в контрольній групі до 33,07% — в основній. Летальність в основній групі становила 6,72%; частота ускладнень зменшилася у 2,26 разу; післяопераційна летальність становила 9,83%.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит; консервативна терапія; профілактика ускладнень; хірургічне лікування; мініінвазивні втручання.

Abstract

Developed and implemented a phased differentiated treatment tactics in acute necrotizing pancreatitis, based on the theory of phase course of acute pancreatitis. Treatment started with conservative measures. Applications developed set of measures allowed us to achieve recovery of 39.53% patients without any instrumental interventions performans, including diapevtycal. Laparotomy reduced frequency performance of 57.14% — in the control group to 33.07% — in the main. Mortality in the main group was 6.72%; complication rate decreased 2.26 times; postoperative mortality was 9.83%.

Key words: acute necrotizing pancreatitis; conservative therapy; prevention of complications; surgical treatment; mini—invasive surgery.

ранніх стадіях захворювання реально покращить результати їх лікування. Помилки і труднощі раннього виявлення ГНП та його ускладнень зумовлюють вибір неадекватної тактики лікування хворих [8, 9].

Більшість дослідників вважають, що консервативне лікування слід розпочинати в найбільш ранні строки, воно має бути патогенетично спрямованим. Впровадження в клінічну практику ефективних способів антибактеріальної та еферентної терапії дозволило значною мірою обмежити показання до виконання ранніх оперативних втручань з приводу ГНП, а хірургічні методи в пізні строки застосовувати лише за абсолютними показаннями (абсцес, гнійний парапанкреатит тощо) [2, 10, 11]. Більшість хірургів вважають раціональним у лікуванні хворих з приводу ГНП проведення

інтенсивної комплексної медикоментозної терапії та застосування мініінвазивних технологій [12, 13].

Таким чином, збільшення кількості хворих на ГНП, незадовільні результати їх лікування, невеликий досвід виконання операцій з використанням мініінвазивних технологій, суперечливість поглядів вчених щодо тактики хірургічного лікування, місця консервативної терапії, заходів з профілактики ускладнень зумовлюють актуальність проблеми та спонукають до застосування нових методів консервативної терапії, обґрунтування показань до застосування мініінвазивних та відкритих оперативних втручань.

Мета роботи: поліпшення результатів лікування пацієнтів з приводу ГНП шляхом впровадження патогенетично обґрунтованої тактики їх ведення залежно від фази,

варіантів перебігу захворювання з застосуванням адекватної консервативної терапії, запропонованого диференційованого етапного хірургічного лікування з переважанням мініінвазивних технологій.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В клініці обстежені 569 хворих, оперованих з приводу ГНП. До контрольної (ретроспективної) групи включені 182 хворих.

У подальшому нами змінені підходи до діагностики та лікування, розроблені й впроваджені нові методи діагностики, консервативного та оперативного лікування, отже, до основної (проспективної) групи увійшли 387 хворих.

Вік хворих від 18 до 79 років, переважали хворі віком від 41 до 50 років, що є закономірним при гострих захворюваннях ПЗ; жінок було 108 (18,98%), чоловіків — 461 (81,02%). Більшість — 521 (91,56%) пацієнт працездатного віку (до 60 років).

Під час стратифікації хворих використовували адаптовану нами класифікацію клінічних форм ГП, прийняту на Міжнародному симпозиумі в Атланті (1992).

Гострий панкреатит

1. Інтерстиціальний

2. Некротичний:

а) панкреонекроз — асептичний та інфікований

б) парапанкреатичне скупчення рідини — асептичне та інфіковане

в) псевдокіста ПЗ

г) абсцес ПЗ.

Асептичні форми ГНП в основній групі відзначені у 260 (67,18%) хворих, у контрольній — у 107 (58,79%); гнійно-септичні ускладнення — відповідно у 127 (32,82%) та 75 (41,21%).

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини вважали скринінговим методом. Дослідження проводили з використанням апарата "Алока SSD-630" (Японія) в режимі реального часу. Апарат оснащений конвексним датчиком з частотою 3,5 МГц, лінійним датчиком з частотою 3,5 МГц, призначеним для черезшкірних маніпуляцій (пункції,

лікувального та діагностичного дренивання). Ендоскопічне дослідження шлунка, дванадцятипалої кишки, а при складностях диференційної діагностики — ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) проводили за допомогою дуоденоскопів з бічною оптикою ІF-1Т та ІF-1Т10 фірми "Olympus" (Японія) з діаметром робочого каналу 1,7 мм, використанням електронно-оптичного перетворювача "Telemax" (Угорщина). Ангіографічне дослідження судин гепатопанкреатодуоденальної зони є високоефективним методом діагностики вірсунгогеморагії та вогнищ некротичного ураження ПЗ. Комп'ютерну рентгеномографію проводили з використанням апарата "Somatom-CR" фірми "Siemens" (Німеччина), спіральну комп'ютерну томографію (КТ) — апарата Somatom Plus 4 ("Siemens", Німеччина). Для підсилення використовували неіонний контрастний засіб з вмістом йоду 300 мг/мл, 350 мг/мл. За показаннями проводили мультидетекторну КТ (МДКТ) та магніторезонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ). Лапароскопічні втручання здійснювали з використанням відеоендоскопічної апаратури та комплекта обладнання для ендоскопічних хірургічних операцій фірми "Karl Storz-Endoskope" (Німеччина).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Важливою складовою комплексного лікування ГНП є консервативна терапія.

Інтегральним критерієм, що визначає формування патофізіологічних і біохімічних змін в тканині ПЗ та в організмі в цілому при ГП, є спочатку функціональні, а в подальшому — і структурні зміни клітинних мембран. Патологічні зміни при ГП виявляють на різних рівнях: клітинному, органному (ПЗ), регіонарному та на рівні усього організму.

Лікування пацієнтів з приводу ГНП основної групи проводили відповідно до фазового (стадійного) перебігу захворювання.

Виділяємо наступні фази перебігу хвороби:

— ферментну — від початку захворювання до 5–7-ї доби (формування вогнищ панкреонекрозу, ендотоксикоз, ендотоксичний шок, СПОН)

— реактивну — 7–14-та доба захворювання (перипанкреатичний інфільтрат)

— розплавлення і секвестрації — з 14-ї доби до 3 міс (постнекротичні кісти ПЗ, нориці, інфікований панкреонекроз, гнійно-некротичний парапанкреатит та його ускладнення)

— реституції — відновлення.

Адекватне патогенетично обґрунтоване лікування забезпечує переривання ланцюга ускладнень відповідно фазам ГНП, запобігання подальшого прогресування тяжких проявів захворювання.

В усіх фазах ГНП лікування розпочинали з консервативної терапії, основними принципами якої були:

— знеболювання

— корекція порушень центральної гемодинаміки та периферійного кровообігу

— раннє ентеральне харчування (ЕХ)

— адекватне білково-енергетичне забезпечення

— профілактика гнійної інфекції

— пригнічення секреторної активності ПЗ

— дезінтоксикаційна терапія

— корекція імунних розладів

— профілактика утворення стресових виразок, гепатопротекція.

Знеболювання та гемодинамічна підтримка хворих на ГНП. Арсенал фармакологічних засобів для знеболювання, застосованих у відділенні реанімації, включав опіоїди, нестероїдні протизапальні засоби, місцеві анестетики для епідурального блоку. Перевагу віддавали ненаркотичним анальгетикам. По можливості не застосовували морфін в основному через загрозу центрального пригнічення дихання, а не через можливість виникнення спазму сфінктера Одді, вірогідність якого при застосуванні морфіну не доведена. Епідуральну анестезію проводили після встановлення катетера на рівні T_{VII} — T_{VIII} шляхом введення 2% розчину лідокаїну по 6 мл через

кожні 4 год. Для потенціювання місцевих анестетиків додавали 100 мкг фентанілу через кожні 6 год.

Гемодинамічну підтримку під час консервативної терапії ГНП в умовах токсемічного та ензимного шоку розпочинали з ресусцитації з використанням рідин, оскільки провідним чинником гемодинамічних розладів і зменшення перфузії тканин є гіповолемія. Внутрішньосудинний об'єм в умовах відділення інтенсивної терапії компенсували в режимі ізоволемічної гемодилуції: 80% — розчинами кристалодів, 20% — колоїдів (желатиноль, НАЕС, свіжозаморожена плазма — СЗП), при порушенні мікроциркуляції вводили декстрини до гематокриту 0,30.

Якщо відновлення адекватного артеріального тиску і перфузії тканин не досягнуте, починали вазопресорну терапію. Її проводили за гіподинамічного типу кровообігу (зменшення систолічного індексу і ударного об'єму на тлі підвищення загального периферійного опору судин). У пацієнтів за низького серцевого викиду клінічного значення набуває, крім вазопресорної терапії, інотропна підтримка.

Ентеральне харчування та парентеральне живлення хворих на ГНП у різних фазах. Велику увагу в комплексі лікування хворих на ГНП основної групи приділяли ранньому зондовому ЕХ. Зонд для харчування встановлювали за зв'язку Трейтца, переважно за допомогою ендоскопа, з першої доби після госпіталізації хворого, за винятком пацієнтів, яких госпіталізували у III—IV фазі захворювання, їх годували звичайним шляхом за відсутності клінічних ознак компресії та парезу кишечника. Зондове ЕХ дає можливість не тільки здійснювати нутритивну підтримку, а й значно зменшувати проникність стінки кишки для бактерійних ендотоксинів. Крім того, у хворих, яким не проводять ЕХ, спостерігають ознаки транслокації мікроорганізмів (зміни звичайного біоценозу у травному каналі), що часто є причиною виникнення інфекційних ускладнень. Тому зондове ЕХ слід починати якомога раніше, як тільки можливо.

Зондове ЕХ проводять на тлі значних порушень функції травлення та всмоктування. Тому важливо використовувати суміші, що мінімально впливають на функціональні механізми травлення. Особливе місце в цьому сенсі посідають олігомерні суміші (ОС), компоненти яких повністю засвоюються в тонкій кишці і не потребують попереднього гідролізу. Для всмоктування достатньо збереження мінімальної всмоктувальної здатності травного каналу. Отже, за високої ефективності використання ОС не навантажують як ентеральні, так і метаболічні механізми травлення. Однією з дуже важливих переваг ОС є те, що вони не стимулюють секрецію ферментів ПЗ. Раннє зондове ЕХ, крім адекватного постачання організму енергетичним і пластичним матеріалом, допомагає створенню робочої гіперемії спланхнічної зони і стимуляції репаративних процесів.

ЕХ припиняли і зонд видаляли при зникненні проявів нутритивної недостатності. У хворих на ГНП це відбувалося на 6 — 14—ту добу зондового ЕХ. За вкрай тяжкого перебігу захворювання після операції для продовження ЕХ накладали єюностому (мікроеюностому), оскільки тривале перебування зонда у верхніх відділах травного каналу зумовлювало збільшення частоти ускладнень.

Аналізуючи підсумки клінічного застосування зондового ЕХ протягом останніх 15 років, ми дійшли висновку:

- ЕХ при ГП — дієвий засіб нутритивної підтримки;
- назоінтестинальний шлях має переваги, проте, вимагає професійного виконання ендоскопічного втручання, що не завжди можливе;
- ЕХ сприяє більш контрольованому перебігу ГНП та поліпшує прогноз захворювання;
- ускладнений перебіг та ускладнення ГП (панкреатогенний асцит, гострі скупчення рідини, псевдокісти ПЗ, нориці) не є протипоказаннями до проведення ЕХ.

Під час проведення парентерального живлення дотримували наступних умов:

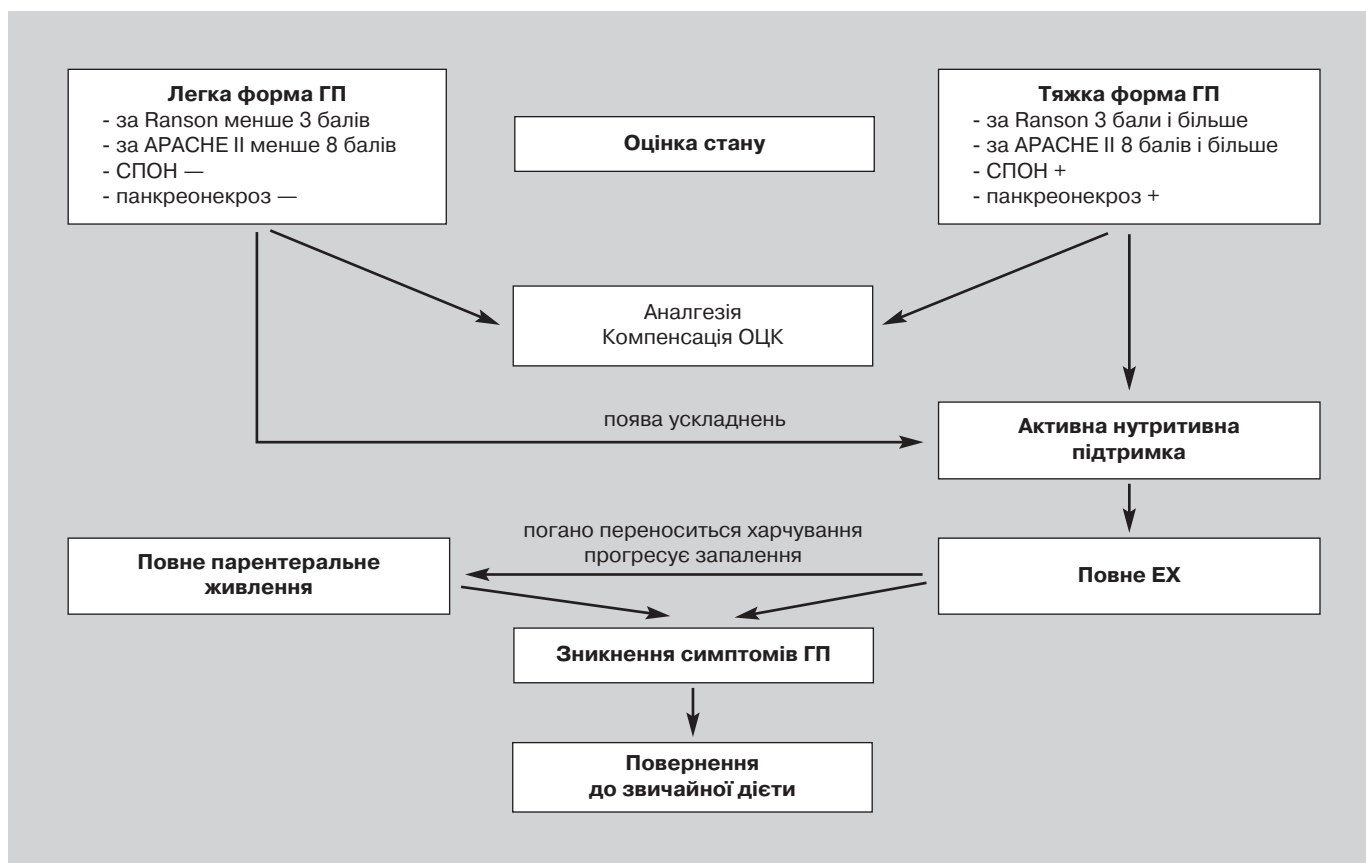
- пластичні та енергетичні субстрати вводили одночасно;
- амінокислоти і розчини вуглеводів вводили паралельно;
- жирові емульсії вводили через окрему систему для переливання;
- гіперосмолярні розчини (понад 900 мосм/кг) вводили тільки через центральну вену;
- розчини підігрівали до температури 36 ... 37 °С;
- швидкість введення: глюкози — 0,5 г/(кг × год) = 120 мл 20% розчину протягом 1 год; амінокислот — 1 мл/(кг × год); жирових емульсій — 50 мл/год.

Колоїдні білки (альбумін, СЗП) не використовували під час парентерального живлення, а лише для підтримки онкотичного тиску плазми крові, СЗП — для корекції порушень гемостазу.

За тривалого повного парентерального живлення вже через 2 тиж зменшувалася висота ворсинок кишечника, далі виникали атрофічні зміни слизової оболонки. Оскільки епітелій стінки кишки є бар'єром між стерильним середовищем організму і інфікованим вмістом кишечника, голодування та обмеження надходження енергії спричиняло порушення бар'єрної функції кишечника, виникнення синдрому ентеральної недостатності. Таким чином, виникає парадокс: застосування повного парентерального живлення у хворих на ГНП, з одного боку, захищає паренхіму ПЗ, запобігає виникненню динамічної непрохідності кишечника і синдрому ентеральної недостатності, з іншого боку, підтримує їх.

Тому так важливо обрати строки початку раннього зондового ЕХ (*див. схему*).

Антибіотикопрофілактика і антибактеріальна терапія посідають одне з проблемних та суперечливих місць в комплексі лікування хворих на ГНП. Результати мікробіологічних досліджень свідчать, що видовий склад мікроорганізмів практично ідентичний по роках спостереження. Встановлене переважання грамнегативної мікрофлори у порівнянні з грампозитивною. Основними збудниками були *E.coli*



Алгоритм нутритивної підтримки при ГП.
ОЦК - об'єм циркулюючої крові.

(у 22,5 — 33,3% спостережень), *Ps. aeruginosa* (у 10,2 — 23,5%). В останні роки збільшилася частота виявлення клебсіел — з 10,2 до 19,5%. Частота виділення *Enterococcus spp.* становила 2,2 — 6,7%, стафілококів — 3,7 — 20,4%. Гриби виявлені у 5,9 — 8,7% спостережень. Відзначений поліморфний характер інфікування, мікроорганізми в асоціаціях виявлялися у 17,2—20,5% спостережень.

Дані мікробіологічних досліджень при ГНП є основою вибору антибактеріальних препаратів, спектр дії яких має охоплювати різні грам-негативні і грам-позитивні аеробні мікроорганізми.

Показаннями до проведення антибіотикопрофілактики були: наявність тяжкого ГП (тяжкість стану хворого за шкалою Ranson 3 бали і більше, за шкалою APACHE II 8 балів і більше); 2 об'ємних скупчень рідини і більше; вогнищ некрозу з ураженням понад 30% паренхіми ПЗ за даними спіральної КТ з контрастним підсиленням, яку проводили у стро-

ки до 48 год після госпіталізації хворого.

Показаннями до проведення антибактеріальної терапії були: септичний стан хворого, наявність лабораторно підтвердженої інфекції, стан після хірургічного втручання з приводу гнійно—септичних вогнищ ПЗ та паранкреатичної клітковини, інші супутні гнійно—септичні захворювання.

Пригнічення секреторної активності ПЗ у хворих на ГНП. З метою блокади панкреатичної секретії у хворих на ГНП впроваджені в клінічну практику і широко застосовують синтетичні аналоги соматостатину.

В клініці широко використовували аналог соматостатину (Октра) по 0,1 мг 3 — 5 разів на добу, підшкірно, протягом 5 — 14 днів, останнім часом препарат вводили внутрішньовенно з використанням автоматичного ін'єктора в дозі 0,5—0,7 мг на добу. Вітчизняний препарат Октра пригнічує продукцію ферментів ПЗ, ви-

являє імуномодуючу активність. Антисекреторний ефект препарату зумовлений зменшенням захоплення ацинарними клітинами ПЗ амінокислот з плазми крові, синтезу панкреатичних ферментів, уповільненням виділення секретину і холецистокініну.

Методи детоксикаційної терапії спрямовані на поліпшення функціонального стану органів і систем організму, які беруть участь у процесах детоксикації, а також активізацію видалення з організму токсинів і ферментів.

Для поліпшення функціонального стану легенів використовували бронхоскопічну санацію та дихальну гімнастику. Проводили також деконтамінацію кишечника. З екстракорпоральних методів детоксикації при інтоксикаційному синдромі використовували плазмаферез, гемодіаліз ("штучна нирка").

З метою попередження утворення стресових виразок призначали антагоністи H_2 —рецепторів гіста-

міну і блокатори протонного насоса. Використання цих препаратів іноді обмежували через загрозу виникнення нозокоміальної пневмонії, що зумовлене колонізацією мікроорганізмами верхніх відділів травного каналу при зниженні кислотності вмісту шлунка.

У хворих на ГНП при виникненні печінкової недостатності, енцепалопатії як гепатопротектор застосовували ларнамін, що зв'язує аміак у нетоксичні продукти і виводить їх з організму, посилює детоксикаційну функцію печінки.

Саме чітке дотримання запропонованого алгоритму лікування пацієнтів з приводу ГНП відповідно форм захворювання та його фазового перебігу з застосуванням наведених патогенетично обґрунтованих медикаментозних засобів дозволило завдяки використанню лише адекватної консервативної терапії без будь-яких втручань, в тому числі діапевтичних, досягти одужання 153 (39,53%) хворих основної групи та 54 (29,67%) — контрольної групи.

Адекватна консервативна терапія ГНП дозволяє усунути гострі прояви захворювання, досягти від-

межування запального процесу й одужання пацієнтів, а при необхідності — надає можливість стабілізувати стан хворого і виконати відстрочене оперативне втручання з мінімальним ризиком.

Таким чином, консервативна терапія посідає важливе місце в комплексі лікування ГНП. Саме від адекватного й логічно вибудованого консервативного лікування залежить, яким шляхом, асептичним чи септичним, відбуватиметься перебіг захворювання, в які строки одужає пацієнт. На відміну від активної хірургічної тактики лікування хворих з приводу ГНП, нами запропонована і активно впроваджується активно—вичікувальна хірургічна тактика з переважним застосуванням адекватної консервативної терапії, мініінвазивних втручань у порівнянні з "ранньою" широкою відкритою лапаротомією. Саме дотримання такої тактики хірургічного лікування, як показали дані дослідження, дозволило значно зменшити загальну та післяопераційну летальність, частоту ускладнень у такій тяжкій категорії пацієнтів. Летальність в основній групі становила 6,72%; частоту ускладнень у хворих на ГНП ос-

новної групи вдалося зменшити у 2,26 разу; післяопераційна летальність в основній групі хворих становила 9,83%.

ВИСНОВКИ

1. Лікування ГНП необхідно розпочинати з консервативних заходів. Консервативна терапія є важливою складовою в комплексі лікування захворювання. Тактику лікування ГНП слід вибудовувати відповідно до фаз та варіантів перебігу захворювання.

2. Застосування розробленого комплексу медикаментозних заходів дозволило коригувати та контролювати асептичний перебіг хвороби і досягти одужання без будь-яких інструментальних втручань, у тому числі діапевтичних, 39,53% пацієнтів.

3. Ретельне дотримання запропонованого лікувального алгоритму дозволило суттєво покращити результати хірургічного лікування хворих на ГНП. Летальність в основній групі становила 6,72%, частоту ускладнень вдалося зменшити у 2,26 разу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials / A. Moretti, C. Papi, A. Aratari [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 40, N 5. — P. 379 — 385.
2. Larvin M. Management of infected pancreatic necrosis / M. Larvin // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2008. — Vol. 10, N 2. — P. 107 — 114.
3. Therapeutic strategy in acute necrotizing pancreatitis / Z. Szentkereszty, R. Kotan, L. Kerekes, J. Hallay // *Mag. Seb.* — 2002. — Vol. 55, N 4. — P. 261 — 264.
4. Gloor B. Pancreatic sepsis: prevention and therapy / B. Gloor, A. B. Schmidtman, M. Worni // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 16, N 3. — P. 379 — 390.
5. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery; ed. H. G. Beger. — Oxford: Blackwell Publ. Ltd, 2008. — 1006 p.
6. Surgical management and complex treatment of infected pancreatic necrosis: 18-year experience at a single center / G. Farkas, J. Marton, Y. Mandi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2006. — Vol. 10. — P. 278 — 285.
7. Kingham T. P. Management and spectrum of complications in patients undergoing surgical debridement for pancreatic necrosis / T. P. Kingham, P. Shamamian // *Am. Surg.* — 2008. — Vol. 74, N 11. — P. 1050 — 1056.
8. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis / P. K. Garg, M. Sharma, K. Madan [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 1089 — 1094.
9. Mouli V. P. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis / V. P. Mouli, V. Sreenivas, P. K. Garg // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 144, N 2. — P. 333 — 340.
10. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis / P. A. Hart, M. L. Bechtold, J. B. Marshall [et al.] // *S. Med. J.* — 2008. — Vol. 101, N 11. — P. 1126 — 1131.
11. Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, M. Larvin, C. Bassi // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — N 2. — CD0029/11.
12. Treatment of necrotizing pancreatitis: Redefining the role of surgery / G. Alsfasser, F. Schwandner, A. Pertschy [et al.] // *World J. Surg.* — 2012. — Vol. 36. — P. 1142 — 1147.
13. A step up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H. C. Santvoort, M. G. Besselink, O. J. Bakker [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1491 — 1502.

