ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава

Кафедра терапии ФПК и ПП

Цикл «Новые технологии диагностики и лечения терапевтических больных»

Реферат

**Хронический панкреатит**

**Исполнитель: врач-терапевт**

**НУЗ Отделенческая больница**

**на станции Егоршино ОАО «РЖД»**

**О.Н. Чеботарева**

**Руководитель: д.м.н. А.И. Коряков**

**Артемовский-2009**

**Содержание**

1. Введение 3

2.Категории факторов риска хронического панкреатита 4

2.1. Алкоголь 4

2.2. Никотин 4

2.3. Нутритивные факторы 4

2.4. Наследственность 5

3. Факторы, влияющие на диаметр панкреатических

протоков и блокирующие отток сока 6

3.1. Иммунологические (аутоиммунные) факторы 6

3.2. Метаболические и другие редкие факторы риска 6

4. Клиника хронического панкреатита 7

5. Диагностические критерии хронического панкреатита 8

6. Функциональная диагностика хронического панкреатита 9

7.Лечение хронического панкреатита 11

8. Предотвращение ацидификации двенадцатиперстной

кишки и эффективная заместительная терапия 13

9. Список использованной литературы 15

**1. Введение**

Определение немецких авторов: **«Хронический панкреатит –** это воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое характеризуется болями в животе, периодическими эпизодами острого панкреатита и фиброзом органа, следствием которого является экзокринная и эндокринная панкреатическая недостаточность.» (1).

Российское определение: **«Хронический панкреатит –** это группа заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, характеризующихся фазовопрогрессирующим течением с эпизодами острого панкреатита, ответственного за рецидивирующую боль; очаговыми, сегментарными или диффузными повреждениями (некрозами) её паринхимы с последующей заменой фиброзной тканью; изменениями в протоковой системе поджелудочной железы, образованием кист, псевдокист, кальцификатов и камней, и развитием в течение ряда лет экзокринной и эндокринной недостаточности (2, 3, 4).

Группа немецких панкриатологов (A. Schneider, J. Lohr и M. Singer) опубликовала в 2007 году новую классификацию хронических панкреатитов (ХП), названную ими Международной классификацией (1). Авторы обозначили разработанную ими классификационную систему ХП аббревиатурой M-ANNHEIM. Авторы указывают, что новая классификация построена на 4 основных принципах: этиологическом, клиническом (с учетом тяжести течения ХП), морфологическом и функциональном.

Потенциальные факторы риска, сгруппированы по нескольким основным категориям: злоупотребление алкоголем (alcohol); курение табака (nicotine); нутритивные факторы (nutrition); наследственность (hereditary); эффективные факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и затрудняющие отток секрета ПЖ (efferent pancreatic duct factors); иммунологические факторы (immunological factors); метаболические и другие факторы риска (metabolic factors and miscellaneous) (1). Классификационная аббревиатура ANNHEIM происходит от начальных букв выделяемых авторами «факторов риска» (Alcohol, Nicotine, Nutrition, Hereditary, Efferent, Immunological, Metabolic), а стоящая впереди буква «М» - от слова «Multiple» - многофакторная классификация.

**2. Категории факторов риска.**

**2.1. Алкоголь.** Опасная доза алкоголя, способного обусловить развитие алкогольного ХП, признана доза 80 г/сут и более, которая приводит к ХП у мужчин после многолетнего ежедневного употребления. В классификации ХП предлагается разграничивать дозы, потребляемого алкоголя на умеренные (менее 20 г/сут), высокие (20-80 г/сут) и чрезмерные (более 80 г/сут) при условии их ежедневного приема на протяжении нескольких лет (по данным анамнеза). Предрасположенность к алкогольному ХП определенным образом связано с генетическими «факторами риска»: с эмбриональной мутацией CFTR-гена, а так же со специфическими мутациями гена SPINK1 – мощного ингибитора активности трипсиногена. Кроме того, выявлена взаимосвязь между генами фермента алкогольдегидрогеназы – 3, цитохрома Р 450 2Е1 и развитием алкогольного ХП. Предполагают также, что существует особый ген, создающий повышенную индивидуальную восприимчивость ПЖ к алкоголю, который связан с определенным комплексом гистосовместимости системы HLA (иммуногенетический фактор.

**2.2. Никотин**. Курение – независимый фактор риска ХП, навряд ли, он может иметь самостоятельное значение. Только при сочетанном воздействии алкоголя и никотина, особенно у курильщиков со стажем более 25 лет и увеличения совокупного количества выкуриваемых пачек сигарет возникает реальная угроза развития ХП. В классификации ХП (1) авторы предлагают использовать показатель «пачко-лет», равный количеству выкуриваемых пачек сигарет, умноженному на давность курения (в годах).

**2.3. Нутритивые факторы.** Некоторые авторы связывают повышенный риск развития ХП с несбалансированным питанием, особенно с избыточным содержанием в пищевом рационе животных жиров и белков. В сыворотке крови у больных повышено содержание липидов (триглицеридов и холестерина), наблюдаются жировая инфильтрация оцинарных клеток и жировая микроэмболия мелких сосудов; развиваются ишимия и повреждение ткани ПЖ, ксантоматоз, липимический ретинит, иногда гепато- и спленомегалия. Гиперлипедимя способствует воспалительному процессу в ПЖ (в 12-38% случаев), особенно часто при гипер- и дислипопротеидемиях I, IV и V типов и избытки липопротеидов очень низкой плотности.

**2.4. Наследственность.** Наследственный ХП, как патологический процесс в ПЖ, определяют наследственный ХП, как патологический процесс в ПЖ, в развитии которого не участвуют другие факторы риска, кроме мутаций гена катионного трипсиногена (PRSS1), гена-ингибитора сериновой протеазы типа Kazаl-1 (SPINК-1) или гена-трансмембранного регулятора кистозного фиброза ПЖ (CFTR). Они наследуются по аутосомно-доминантному типу. При муковисцидозе — моногенном наследственном заболевании, которое передается аутосомно-рецессивным путем и протекает с полиорганной патологией, выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом, ХП развивается в результате мутации гена CFTR. При этом возникают структурно-функциональные изменения кальцийзависимого регуляторного белка, локализованного в протоковом эпителии ПЖ, и затрудняется анионный транспорт в белковый субстрат, в результате чего секрет ПЖ становится вязким и густым. В конечном счете происходит прогрессирующая деструкция и атрофия ацинарного и протокового эпителия ПЖ с их замещением фиброзной тканью. Особенно велик риск развития ХП у больных муковисцидозом с мутацией R334W-гена SPINК-1, который протекает с быстро прогрессирующей экзокринной недостаточностью ПЖ и сахарным диабетом.

Разграничивают наследственный и семейный ХП, возникающий в одной семье на протяжении нескольких поколений и чаще, чем в общей популяции. Однако, семейный ХП обусловлен чаще всего генетическими дефектами, а следовательно, является лишь одной из форм наследственного ХП.

Обструктивный ХП — это отдельная категория ХП, характеризующаяся блокадой протоковой системы ПЖ (рак головки ПЖ и БДС; папиллостенозный псевдотумороозный ХП, юкстапалиллярный дивертикул двенадцатиперстной кишки (ДПК) и др.

**3. Факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и блокирующие отток сока** (эфферентные факторы), — это категория обструктивных ХП. Конкретные причины обструкции протоков ПЖ были перечислены выше.

**3.1. Иммунологические (аутоиммунные) факторы.**

Аутоиммунный ХП — это отдельная категория заболевания с неизвестной этиологией и аутоиммунным патогенезом. Его происхождение связывают с определенным классом антигенов гистосовместимости системы НLА (А1, В7, В8), а также с реакциями гуморального иммунитета с образованием аутоантител к структурным и секреторным элементам ПЖ и к нативной ДНК. Аутоиммунный ХП протекает с повышенным содержанием иммуноглобулинов G и М и образованием циркулирующих в крови иммунных комплексов (ЦИК); больных обнаруживают антиядерные, антигладкомышечные аутоантитела, а также антитела к лактоферрину и карбоангидразе - II, гипер - γ - глобулинемию.

**3.2. Метаболические и другие редкие факторы риска.**

В эту категорию авторы новой классификации включают ХП, обусловленный гиперкальциемией различного происхождения (при явлениях гиперпаратиреоидизма с избыточным поступлением в кровь паратгормона, нарушением обмена кальция и фосфора): гиперплазия, аденома и рак паращитовядньих желез. Гиперкальциемия «вымывает» кальций из костей; способствует развитию уролитиаза; стимулирует ацинарные клетки ПЖ и (в редких случаях) может стать причиной самоактивации трипсиногена с развитием кальцифицирующего ХП и панкреолитиаза. Ингибитором кристаллизации солей кальция карбоната служит литостатин (белок панкреатических камней). Активация трипсиногена вызывает трансформацию растворимой фракции липостатина и нерастворяемую с образованием центров кристаллизации солей кальция и формированием панкреатических камней.

Таким образом, классификационная система М-АNNНЕIМ выделяет следующие этиологические категории (факторы риска) ХП: алкогольный ХП; ХП у курильщиков; нутритивный ХП (в том числе при липидемии); наследственный (включая семейный и тропический) ХII; идиопатический (с ранними и поздними проявлениями) ХII; обтурационный ХП, связанный с факторами, влияющими на диаметр панкреатических протоков и нарушающими отток сока ПЖ (механическая блокада опухолью или посттравматическим рубцовым стенозом; папиллостеноз и дисфункция сфинктера Одди; врожденные аномалии ПЖ и ее протоковой системы и др.); иммунологический (аутоиммунный) ХП (в том числе ассоциированный с синдромом Гужеро—Шегрена; с воспалительными заболеваниями кишечника; с другими аутоиммунными заболеваниями); метаболический ХП (в том числе при гиперпаратиреоидизме, протекающем с гиперкальциемией) и другие редкие формы (лекарственный, токсический ХII).

В предложенной классификации ХII по этиологии и патогенезу различают первичные формы ХП: алкогольный; наследственный; тропический (квашиоркор); лекарственный; аутоиммунньий; метаболический (гиперлипцдемия, гиперкальциемия и др.); идиопатический ХП и вторичные формы ХП: билиарный; при патологических процессах в ДПК; инфекционный (в том числе паразитарный); ишемический; посттравматический; радиационный ХП.

**4. Клиника ХП.**

Основным клиническим синдромом ХП является абдоминальная боль, которая может протекать в виде интенсивных рецидивирующих болевых эпизодов или длительных периодов относительно стойкой, но умеренной боли. Примерно у 10— 15% больных болевой синдром отсутствует, но имеются более или менее выраженные клинические проявления экзо- и (или) эндокринной недостаточности ПЖ. В первые годы заболевания, когда большая часть функционирующей ткани ПЖ сохранена и преобладает активный воспалительный процесс, доминирует интенсивный рецидивирующий болевой синдром. В последующие годы (по мере гибели ткани ПЖ и ее замещении фиброзной тканью) боли постепенно стихают, но возникают и прогрессируют клинические признаки экзокринной недостаточности ПЖ с явлениями панкреатической мальдгестии и мальабсорбции.

В новой классификации выделены клинические фазы и стадии течения ХП: бессимптомная фаза (латентная или субклиническая) и клинически манифестная фаза с ее разграничением на 4 стадии (I - IV). I стадия - без признаков экзокринной недостаточности ПЖ; II - с изолированной экзокринной (или сочетанной экзо- и эндокринной) недостаточностью, протекающей с болевым синдромом или без боли; III и IV стадии — с развитием обратимых (III) и необратимых (IV) осложнений ХП на фоне экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, но без болевого синдрома.

В классификации по клиническим особенностям различают: болевую форму ХП: с интенсивным рецидивирующим болевым синдромом, с постоянной (монотонной) умеренной болью; псевдотуморозный ХП, протекающий с подпеченочным холестазом и желтухой, с ХДН; безболевую форму ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ, с сочетанной экзо- и эндокринной недостаточностью; латентную форму ХП.

**5. Диагностические критерии ХП.**

Согласно классификационной системе М-АNNНЕIМ, все случая ХП разделяются на «определенный» и «вероятный» ХП с учетом клинических признаков ХП (наличие абдоминальных болей или рецидивирующих панкреатических «атак»). «Определенный» ХП диагностируют при наличии кальцификатов в ткани ПЖ, изменений в ее протоковой системе; появлении клинических признаков экзокринной недостаточности (стеаторея), характерной морфологической картины (УЗИ, КТ). При «вероятном» ХП определяются лабораторные признаки функциональной недостаточности ПЖ (секретинпанкреозиминовый тест, тест с фекальной эластазой-1), а при инструментальном исследовании выявляют псевдокисты (постоянные или рецидивирующие). Иногда находят легкую эндокринную недостаточность ПЖ (по тесту толерантности к глюкозе), а также незначительные изменения панкреатических протоков.

Авторами предложена оценка (в баллах) выявленных изменений с вычислением «индекса тяжести» ХП: 0 - болевой симптом отсутствует (без лечения); 1 - эпизодическая боль с безболевыми промежутками; 2 - рецидивирующая боль, требующая назначения анальгетиков или эндоскопического лечения; З — периодические эпизоды боли, купирующиеся приемом анальгетиков; приступы острого панкреатита (ОП); 4 — постоянные интенсивные боли, не купирующиеся анальгетиками; эпизоды ОП.

Индекс тяжести ХП определяется после заполнения оценочной балльной системы, которая различает: минимальную степень тяжести (0—5 баллов); умеренную (6— 10 баллов); среднюю (11—15 баллов); выраженную (16— 20 баллов) и тяжелую (более 20 баллов).

При отсутствии абдоминальной боли нет оснований для применения анальгетиков. Появление абдоминальной боли диктует необходимость ее купирования ненаркотическими или слабыми наркотическими анальгетиками. При интенсивной боли назначают мощные опиоидные анальгетики или проводят эндоскопическое вмешательство. При безуспешности консервативной терапии прибегают к хирургическому лечению. Кроме того, в лечении ХП используют вспомогательные методы: полный отказ от алкоголя и курения табака, психотерапию, трициклические антидепрессанты и т. п.

**6. Функциональная диагностика ХII.**

Согласно классификации ХП различают несколько степеней экзокринной недостаточности ПЖ: экзокринная недостаточность отсутствует; легкая или умеренная экзокринная недостаточность, не требующая заместительной ферментной терапии (возможны эпизоды диареи); достоверная экзокринная недостаточность ПЖ (подтвержденная результатами функциональных тестов), в том числе тяжелые функциональные расстройства (количество жира в кале более 7 г/сут.), но ферментная терапия дает отчетливый клинический эффект. Эндокринная недостаточность ПЖ: признаки сахарного диабета отсутствуют; имеется сахарный диабет.

Осложнения ХП в значительной степени определяют тяжесть его течения. В классификационной системе М-АNNНЕIМ различают: потенциально обратимые тяжелые осложнения ХП (асцит, желудочно-кишечное кровотечение, псевдоаневризма, изменение костного скелета, стеноз холедоха, панкреатический свищ, дуоденальный стеноз, плевральный выпот) и необратимые тяжелые осложнения ХП (тромбоз воротной или селезеночной вены с явлениями портальной гипертензии или без нее; рак ПЖ).

В классификации, выделяют ХП с легким, среднетяжелым и тяжелым течением, а также ранние и поздние осложнения. К ранним осложнениям отнесены: холестаз с подпеченочной желтухой; подпеченочная форма портальной гипертензии; желудочно-кишечные кровотечения; ретенционные кисты и постнекротические псевдокисты. Поздние осложнения: дуоденальньий стеноз (органическая ХДН); панкреатическая стеаторея и креаторея; локальные инфекционные процессы в ПЖ (абсцесс, парапанкреатит и др.); прочие (артериопатии нижних конечностей, остеомаляция и др.).

Панкреатические атаки, хирургические и эндокринные вмешательства; давность заболевания; возраст при появлении первых появлений симптомов; первичный диагноз при появлении боли, диареи, диабета

Анамнез

Больные с симптомами ХП

Определение

Факторов риска по М-АNNНЕIМ

Определение

Этиология

клинической стадии по М-АNNНЕIМ

Выявление

диагностических критериев по М-АNNНЕIМ

Проведение

Оценки (в баллах) системы М-АNNНЕIМ в соответствии с клиническими особенностями ХП и структурными изменениями ПЖ

Расчет

Больные с симптомами ХП

Клиника, течение ХП, структурные изменения ПЖ

Тяжесть

***Методика практического применения классификации системы М-АNNНЕIМ***

**7. Лечение панкреатитов.**

Уменьшение секреторного напряжения в поджелудочной железе.

На сегодняшний день основным лечебным воздействием, направленным на уменьшение давления в протоковой системе ПЖ за счет непосредственного влияния на функциональную активность органа, а также за счет уменьшения желудочной секреции (подавление секреции гастрина), считается применение синтетического аналога соматостатина — октреотида. Его назначение может считаться и профилактической мерой предупреждению развития деструктивных и осложненных форм панкреатита.

На фармакологическом рынке долгие годы существуют ингибиторы протеаз (апротонин и др.). Следует подчеркнуть, что из всех блокаторов протеаз только габексат - низкомолекулярный ингибитор трипсина проникает в паренхиму ПЖ и парапанкреатические ткани, блокируя активитрованные протеазы. Остальные ингибиторы протеаз не оказывают никакого воздействия на паикреатическую секрецию, связывая ферменты только в сытворотке крови. Кроме того, апротонтин является естественным ингибитором протеаз и изготавливается из ПЖ, слюнных желез и легких животных. Соответственно препарат содержит балластный чужеродный белок и очень часто вызывает аллергические реакции. Существует мнение, что частое, в большей степени необоснованное, применение апротонина у больных ХП способствует прогрессированию внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что возможно связано с аутоиммунными нарушениями, которые он провоцирует.

Уменьшение панкреатической секреции достигается введением антиметаболитов, поскольку цитостатики 5-фторурацил и фторафур избирательно накапливаются в ПЖ, угнетая синтез белков. Считается, что раннее однократное или двукратное применение инфузии 5-фторурацила в дозе 10 мт на 1 кг массы тела больного в сутки в сочетании с другими компонентами комплексной терапии приводит к регрессу клинических симптомов заболевания и снижению панкреатической гиперферментемии. Но эти препараты обладают выраженным токсическим действием (супрессия гемопоэза и регенераторных процессов, выраженная гепатотоксичность), поэтому показания к их применению в последние годы ограничиваются; в случае их назначения могут быть рекомендованы только короткие курсы.

Создание функционального покоя ПЖ достигается максимально полной блокадой желудочной секреции, что обеспечивает снижение синтеза естественных стимуляторов ее активности - ХК и секретина. Для эффективного лечения ОП и атаки ХП интрагастральный рН на протяжении всего периода обострения должен быть не ниже 4,0. Ранее это контролировалось проведением непрерывной аспирации желудочного содержимого тонким зондом, однако в связи с появлением высокоактивных антисекреторных средств такой подход используется только при наличии других показаний к его применению (фармакологически неуправляемый дуоденостаз, парез кишечника и др.).

В настоящее время для блокады желудочной секреции применяют блокаторы Н2-рецепторов гистамина ингибиторы протонной помпы (ИПП). Предпочтение отдается последней группе препаратов ввиду более мощного и длительного антисекреторного действия. Ограничивает применение Н2-рецепторов гистамина не только низкая их эффективность относительно ИПП, но и ряд других недостатков:

1) Н2-блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для получения желаемых результатов необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась значительная концентрация лекарства;

2) они блокируют только один из путей активации секреции;

3) после их применения отмечается рикошетная вспышка секреции;

4) выраженность их эффекта определяется максимальной концентрацией в крови.

Учитывая, что различные поколения ИПП отличаются по фармакодинамике и продолжительности действия, предпочтение отдается лансопразолу и рабепразолу. Продолжение приема ИПП является основным в реабилитационном периоде и их отмена должна быть постевенной под контролем клинических проявлений, данных лабораторно-иструментальных исследований и общего самочувствия больного.

Введение ИПП в схему комплексного лечения ХП приводит к уменьшению интенсивности и купированию болевого абдоминального синдрома, что позволяет проводить более раннюю отмену анальгетиков. Чем выраженнее и продолжительнее эффект ИПП, тем больше повышается рН в желудке и ДПК, прерывая один из ведущих механизмов гиперстимуляции ПЖ (ХК-секретиновый), что и определяет более значительное снижение интенсивности и купирование болевого абдоминального синдрома.

Таким образом, ИПП следует вводить в схему комплексного лечения обострения ХП, поскольку они существенно уменьшают выраженность болевого абдоминального синдрома.

**8. Предотвращение ацидификации двенадцатиперстной кишки и эффективная заместительная терапия.**

Пероральньнй прием экзогенных панкреатических ферментов с заместительной целью должен быть весьма эффективным. Однако полная коррекция стеатореи достигается не так часто. Это связано с множеством факторов, учет которых необходим для адекватного лечения больных с экзокринной недостаточностью ПЖ.

В физиологических условиях ПЖ продуцирует около 2 л панкреатического сока в сутки. Этот объем содержит в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи - так называемая физиологическая гиперсекреция.

При экзокринной недостаточности ПЖ наряду со снижением синтеза панкреатических ферментов наблюдается снижение секреции бикарбонатов, что приводит к прогрессирующему падению рН в ДПК. При рН ниже 4,0 и 3,0 соответственно липаза и трипсин инактивируются очень быстро, причем это не зависит от концентрации ферментов в растворе. Кроме того, при падении интрадуоденального рН происходит снижение преципитации желчных кислот, и нарушается формирование мицелл, в результате чего дополнительно нарушается всасывание жиров.

Таким образом, клиническая манифестация экзокринной недостаточности ПЖ зависит от ряда вторичных факторов, куда входят:

— особенности гастроинтестинальной моторики (гипомоторная дискинезия желудка и/или дуоденостаз — снижение рН пищевого комка, увеличение экспозиции кислоты в ДПК);

— особенности желудочной секреции (гиперацидность, непрерывное кислотообразование при инфицированности Н. *руlоri*, злоупотреблении алкоголем);

— особенности билиарной секреции (снижение объема секретируемой желчи при диффузных заболеваниях печени, в первую очередь алкогольных);

— последствия абдоминальной хирургии (состояние после резекции желудка, холецистэктомии, билиодегестивного шунтирования и др.).

Несмотря на широкий перечень причин развития вторичной экзокринной недостаточности ПЖ, наиболее частыми из них являются гиперсекреция соляной кислоты и инактивация ферментов в просвете двенадцатиперстной и тощей кишки. Если постирандиальный рН в желудке зависит как от индивидуальных особенностей секреции, так и от количества пищи и времени ее нахождения в желудке, то интрадуоденальный рН зависит от остаточной секреции бикарбонатов ПЖ, секреции бикарбонатов тонкой кишкой, от разведения объемом, а также от количества соляной и желчных кислот. Поэтому коррекция вышеперечисленных может способствовать как уменьшению проявлений внешнесекреторной панкреатической недостаточности, так и полному её купированию.

Подъем интрадуоденального рН на фоне применения блокаторов желудочной секреции не только уменьшает инактивацию панкреатических ферментов, но и предотвращает осаждение желчных кислот и улучшает переваривание липидов. Поэтому для достижения максимального терапевтического действия ферментов рекомендуется сочетать их с антацидами, блокаторами Н2-рецепторов гистамина или ингибиторами протонной помпы, дозы и режим приема этих препаратов подбираются индивидуально.

Литература

1. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The М-АNNНЕIМ – classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on a review of previous classification of the disease. J. Gastroenterol. 2007; 42: 101-119.
2. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть 1. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза. Клин. Мед. 2007; 1: 16-20.
3. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть 2. Клиника, диагностика, классификация, принципы лечения. Клин. Мед. 2007; 2: 9-14.
4. Губергриц Н.Б., Зубов А.Д., Аганова К.Г. и др. Ишемическая панкреатология. Мiстецво лiкування 2006; 4 (030): 21-27.
5. Губергриц Н.Б., Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. М.: Медпрактика – М, 2003. -100с.
6. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева д.Т., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит: Учебное пособие. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 80с.