

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ**<sup>1</sup>Одесский государственный медицинский университет,<sup>2</sup>Одесский областной медицинский центр

Термином “хронический панкреатит” (ХП) обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы.

В морфо-функциональном плане патологический процесс характеризуется деструктивными изменениями паренхимы ПЖ с исходом в атрофию железистых элементов (панкреоцитов), замещением их соединительной (фиброзной) тканью. Изменения в протоковой системе ПЖ, протекающие с образованием кист и конкрементов, приводят в конечном итоге к нарушению эндокринной и экзокринной функций ПЖ.

**Эпидемиология**

Заболеваемость ХП в индустриально развитых странах колеблется от 49,5 до 73,4 случая на 100 тыс. населения в год, а летальность при остром П (ОП) составляет 11,9 %. Это ставит ОП в ряд наиболее опасных в прогностическом отношении заболеваний. По мировым статистическим данным, ХП в структуре заболеваемости органов пищеварения составляет от 5,1 до 9 %, а в структуре общей клинической практики – от 0,2 до 0,6 %. За последние 30 лет заболеваемость ХП в мире возросла более чем в 2 раза. Таким образом, просматривается четкая тенденция к росту заболеваемости ХП.

Ранние осложнения ХП (гнойно-септические, кровотечения из изъязвлений пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тромбоз в портальной системе, стеноз холедоха и двенадцатиперстной кишки) развиваются в 30 % случаев.

Поздние осложнения (стеаторея и другие признаки мальдигестии и мальабсорбции; энцефалопатия, анемия, локальные инфекции, артериопатия нижних конечностей, остеомалация) составляют 70 – 85 % случаев.

20-летний анамнез повышает риск развития рака ПЖ в пять раз. В течение 10 лет от ХП умирают 30 % больных; 20 лет – более 50 %, первичная инвалидизация больных достигает 15 %.

Представленные данные говорят об актуальности данной проблемы, необходимости изучения и коррекции социальных аспектов рассматриваемой патологии, решения вопросов профилактики заболеваний ПЖ, ранней диагностики и активного лечения ХП с целью уменьшения числа осложнений, лечение которых утраивает затраты на лечение.

**Этиология и патогенез**

**К факторам риска** относят гиперлипидемию, гиперкальциемию, сахарный диабет, курение, употребление кофе, нитраты и нитриты, используемые в сельском хозяйстве, некоторые промышленные агенты и химические вещества, соли тяжелых металлов (стронций, цинк, свинец)

Все П можно разделить на первичные, вторичные и посттравматические.

**Первичные П** развиваются в случаях, когда ПЖ изначально является органом-мишенью и ее поражение первично, а признаки патологии других органов появляются с течением времени в результате тесной функционально-анатомической зависимости.

**Вторичные П** возникают вследствие патологии других органов (чаще органов пищеварения), системных метаболических заболеваний (состояний) или сочетанной патологии.

Посттравматические П формируются после открытой или тупой травмы живота и ПЖ, а также термических, химических, послеоперационных, диагностических травм или лечебных манипуляций.

Вторым важным аспектом, определяющим клиническую ситуацию, помогающим правильно оценить результаты исследования и выбрать адекватную терапию, является состояние ферментопродуцирующей функции ПЖ. С учетом нарушения этой функции все П делят на первичные и вторичные гиперферментемические и вторичные гипоферментемические.

Наиболее частой причиной первичного гиперферментемического П является злоупотребление алкоголем.

В патогенезе алкогольного П участвуют несколько достаточно хорошо известных механизмов, но наиболее важными являются два. Во-первых, этанол вызывает спазм сфинктера Одди, в результате чего возникает внутрипротоковая гипертензия и стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов, которые активизируются под действием лизосомальных гидролаз, “запуская” аутолиз ткани ПЖ.

Во-вторых, этанол стимулирует выработку гастрина и холецистокинин-панкреозимина, вследствие чего повышается синтез ферментов ПЖ при прежнем объеме секретов и бикарбонатов. Этот диссинергизм приводит к росту концентрации ферментов в панкреатическом соке, в результате происходит преципитация белка с образованием “белковых пробок” в просвете ацинусов и мелких протоках ПЖ. Эти “пробки” кальцифицируются, нарушают отток секрета, следствием чего является мелкокистозное поражение ПЖ.

На втором месте по значению находится “*метаболический*” первичный П (при переизбытке в пище жиров). Механизм формирования ХП этого типа аналогичен предыдущему (2-й вариант развития алкогольного П).

*Лекарственный ХП*, в его развитии преобладают два механизма – токсический и изменение вязкости секрета, приводящие к образованию “белковых пробок” в мелких протоках.

Большую группу составляют ХП, наблюдающиеся у больных с *дефицитом белка в питании*. Основные механизмы развития таких П связаны с нарушением синтеза тканевых и сывороточных ингибиторов протеолитических ферментов и изменением вязкости панкреатического сока (у части больных с преимущественно растительным питанием возможно и токсическое воздействие).

Все эти формы первичных гиперферментемических П относятся к “кальцифицирующим” П.

В эту же группу входят *различные варианты наследственных и ишемических (сосудистых) П* (в т.ч. системных при *коллагенозах, гипертонической болезни*), а также *идиопатический*, природа которого остается неясной. Их общее количество не выходит за пределы 2 %.

Вторичные (гиперферментемические) П составляют основную группу ХП. Среди них первое место занимает *холепанкреатит*, в патогенезе которого основное значение имеет повышение давления в желчных протоках, ведущее к забросу желчи в панкреатические протоки. В результате запускается каскад реакций, провоцирующих развитие П (определенное значение имеют *инфицированная желчь и микролиты желчи*, которые вызывают гипертонус сфинктера Одди). Патология сфинктера Одди и околосфинктерной зоны приобретает все более заметное значение в патогенезе П.

С этим же механизмом формирования П связывают *патологию двенадцатиперстной кишки* (язву, дуоденит), которая наряду с протоковой гипертензией за счет гипертонуса сфинктера обуславливает желудочную гиперсекрецию, провоцирующую функциональную активность ПЖ.

*ХП при гепатитах и циррозах печени* провоцируется билиарной дисфункцией с протоковой гипертензией и репликацией вирусов (доказано в отношении вирусов гепатита А, В, С, Е, вируса паротита и др.).

*ХП при энтеритах и колитах* связаны с повышением внутрипротокового давления в кишечнике, рефлюксом содержимого в панкреатический проток и нарушением оттока панкреатического содержимого.

*Иммуногенный и аллергический П* реализуются за счет различных вариантов гиперчувствительности к ткани ПЖ, а аллергический вариант в чистом виде бывает крайне редко, чаще как компонент при других формах ХП.

*При гиперлипидемиях ХП* связывают с жировой инфильтрацией (чаще при I, IV, V типах или гипертриглицеридемии как сопутствующем компоненте при поражении печени, селезенки, почек).

*При гиперпаратиреозе П* можно заподозрить в случаях очагового аутолиза в сочетании с кальцификатами.

Среди вторичных гипоферментемических П выделяют вариант, возникающий *как следствие гиперферментемического* за счет прогрессирующего фиброза ПЖ.

Выделяют также *гастрогенный, ишемический, старческий, П при системных заболеваниях, генетически детерминированный, “идиопатический”, анемический*, которые реализуются за счет прогрессирующего фиброза, а гастрогенный – за счет снижения функциональной активности ПЖ при прогрессирующей недостаточности стимулирующих факторов.

Особо выделяют панкреатит *вирусной этиологии*, при котором наиболее значимым патофизиологическим явлением является не аутолиз, а *прогрессирование фиброза вследствие дистрофии клетки и ускорения апоптоза*.

При всех формах и вариантах патогенеза хронического панкреатита заметную роль играют изменения в системе микроциркуляции, приводящие к гипоксии клеток железы и повышению в них уровня цАМФ, который, в свою очередь, способствует активации транспорта Ca<sup>2+</sup> в клетки. В результате происходит избыточное насыщение клеток кальцием, чрезмерное накопление его в митохондриях, и это ведет к разобщению окисления и фосфорилирования. Далее наступает дезэнергизация клеток и нарастание процессов дистрофии.

Группа посттравматических П, включающая также термические, химические, послеоперационные, манипуляционные П, требует особого внимания: при появлении специфичной клиники или “неопределенных ” болей нужно помнить о возможности подобной этиологии и проводить соответствующее обследование.

Знание этиологии ХП дает возможность провести успешную диагностику, а также назначить адекватное фармакотерапевтическое, в отдельных случаях в сочетании с хирургическим, лечение.

#### ***Классификации панкреатитов***

Одним из существенных недостатков, затрудняющих эффективное развитие представлений о П, было отсутствие классификации, использующей единичные классификационные признаки. Только в отечественной медицине насчитывалось более 40 классификаций (Кузин М.И.и соавт.,1985), основанных на разных признаках, которые не помогали, а затрудняли развитие представлений о причинах, патогенезе, клинике, диагностике и лечении П.

В настоящее время в клинической практике используется международная классификация (МКБ-10):

1.Хронический панкреатит алкогольной этиологии (К 86.0).

2.Другие хронические панкреатиты (К 86.1):

- хронический панкреатит неуточненной этиологии;
- хронический панкреатит инфекционной этиологии;
- хронический панкреатит вирусной этиологии;
- хронический панкреатит рецидивирующий.

3.ОП (К 85):

- абсцесс ПЖ;
- некроз ПЖ;
- острый инфекционный;
- острый рецидивирующий;
- геморрагический;
- подострый;
- гнойный.

***По течению:*** лёгкая форма – обострения до 2-х раз в году (2 недели лечение);

*форма средней тяжести* - до 3-х раз в году (1 мес. лечение); *тяжелая форма* - более 3-х раз в году (более 1 мес. лечение)

***Осложнения – ранние***

- механическая желтуха;
- портальная гипертензия (подпеченочная форма);
- кишечные кровотечения;
- ретенционные кисты;
- псевдокисты;
- динамическая кишечная непроходимость;
- ДВС-синдром;
- шок;
- ОПН;
- ОПечН;
- гипергликемия;
- панкреатогенный гепатит;
- нефрит;
- левосторонний плеврит;
- ателектаз нижней доли левого легкого

***поздние:***

- стеаторея и др. признаки мальдигестии и мальабсорбции;
- дуоденальный стеноз (хроническая дуоденальная непроходимость);
- энцефалопатия;
- анемия;
- синдром Меллори-Вейса;
- портальная гипертензия;
- локальные инфекции (абсцесс ПЖ, парапанкреатит, реактивный плеврит и пневмонит, паранефрит);
- артериопатия нижних конечностей;
- остеомаляция;
- гипогликемические кризы;
- абдоминальный ишемический синдром

В последние годы все больше врачей склоняются к выводу о том, что ОП и ХП являются фазами одной болезни. Эта точка зрения впервые высказана Шелагуровым А. А. (1970).

***Диагностика***

***клиническая симптоматика;***

***анамнестические данные;***

***лабораторные исследования;***

***инструментальные исследования***

***Клиника***

**Болевой синдром** обычно объясняется нарушением оттока панкреатического сока и протоковой гипертензией, а также с вовлечением в хронический воспалительный процесс париетальной брюшины, рубцовыми изменениями парапанкреатической клетчатки и смежных органов (табл. 1). Боли обычно бывают постоянными, часто мучительными, усиливаются при приеме жирной, острой пищи, локализуются в эпигастральной области, и бывают опоясывающими. Иррадиация зависит от локализации воспалительно-дегенеративного процесса в поджелудочной железе: при поражении головки железы боли иррадируют в правое подреберье, тела – в эпигастральную область, хвоста – в левое подреберье. Примерно у 10% больных наблюдается иррадиация болей в область сердца. Имеется зависимость болевого синдрома от характера пищи: при алкогольном хроническом панкреатите, который часто протекает на фоне выраженной стимуляции внешней секреции, боли часто возникают после приема острой и кислой пищи; при холангиогенном

панкреатите боли появляются после приема жирной пищи. Боль появляется через 30-40 минут после еды, может быть очень интенсивной - тогда могут понадобиться анальгетики и даже наркотики.

Синдром экзокринной недостаточности проявляется потерей массы тела и диспептическим расстройствами. Следствием липазной недостаточности являются учащение стула до 2-4 и более раз в сутки, вздутие живота, избыточное газообразование, полифекалия, стеаторея. При выраженном дефиците липазы больные отмечают своеобразный «панкреатический стул» – большого объема, зловонный, сероватого оттенка. Поверхность каловых масс может быть покрыта тонкой пленкой жира, что придает ей своеобразный «блестящий» характер (мальдигестия, полифекалия).

Нарушается всасывание жирорастворимых витаминов. Трофические расстройства (сухость кожи, тусклость и ломкость ногтей и волос, трещины в углах губ, на языке и др.). Отмечаются похудение, анемия, гипотония, нарушения половой функции

Воспалительно-деструктивный синдром. Воспаление, склероз и кистообразование могут сопровождаться сдавливанием холедоха, развитием желтухи с ахолией, кожным зудом. Желтуха появляется или увеличивается чаще после болевого приступа носит рецидивирующий характер.

Гипербилирубинемия отмечается у 1/3 больных. При хроническом панкреатите может наблюдаться феномен «уклонения» ферментов, т.е. усиленного их поступления в кровь, что обусловлено или нарушением целостности паренхимы железы, или протоковой гипертензией.

Синдром инкреторной недостаточности: частые развития гипогликемических состояний вследствие низкого уровня глюкогена в сыворотке крови или гипергликемии, особенно на высоте воспалительно-деструктивного синдрома. Проявляется приступами «волчьего голода» и признаками сахарного диабета с меньшей потребностью в инсулине.

Развивается «псевдопанкреатическая триада»: гипергликемия, сухость во рту и жажда без кетоацидоза.

Астено-вегетативный синдром – слабость, раздражительность, особенно «на голодный желудок», нарушение сна, снижение работоспособности.

Диспептический синдром проявляется изменением аппетита (до анорексии), тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения, отвращением от жирной пищи, слюнотечением, метеоризмом, вздутием кишечника, поносами (иногда чередуются с запорами).

Дискинетический синдром – поносы, иногда запоры (вследствие малого употребления жиров и клетчатки, атонии кишечника).

Энтеропанкреатический синдром (вторичный энтерит, дисбактериоз).

Аллергический синдром на медикаменты и пищевые продукты.

Гиперинсулинизм (панкреатогенный сахарный диабет).

Синдром воспалительной ферментогенной интоксикации (ускоренная СОЭ, лейкоцитоз, снижение аппетита, вялость, гипотония).

«Парез кишечника»

ДВС-синдром при гиперферментемии

Синдром «сдавления» соседних органов.

**Хронический панкреатит может осложниться** сахарным диабетом, дисбактериозом кишечника, неспецифическим реактивным гепатитом, псевдокистами, раком поджелудочной железы, гиповолемическим шоком (связанным с поступлением в кровь вазоактивных калликреина и кинина с усилением сосудистой проницаемости и пропотеванием плазмы в межклеточное пространство, уменьшением объема циркулирующей крови), развитием желудочно-кишечных кровотечений (вследствие тромбоза селезеночной вены), стенозом дистального отдела общего желчного протока (вследствие отека головки поджелудочной железы, реже причиной его развития являются псевдокисты), стенозом луковицы двенадцатиперстной кишки, абсцессами поджелудочной железы и прилежащих к ней тканей, панкреатическим асцитом (вследствие разрыва панкреатических протоков при повышении давления в них), перитонитом, фистулами и стенозом толстой кишки, реактивным плевритом, пневмониями, формированием свищей,

артериопатиями нижних конечностей, анемиями, энцефалопатией, спленомегалией (редко), гепатомегалией (вследствие развития жировой дистрофии) и т.д.

**Лабораторная диагностика.** У большинства больных хроническим панкреатитом общий анализ крови как в период ремиссии, так и в момент обострения заболевания оказывается неизменным. Определение  $\alpha$ -амилазы сохраняет важное значение в распознавании обострений хронического панкреатита. Основными методами, используемыми для **диагностики** внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, являются кoproлогическое исследование, прямые тесты внешнесекреторной функции (секретин–панкреозиминный или секретин–церулеиновый, ЛУНДТ–тест и его модификации), косвенные тесты внешнесекреторной функции, не требующие дуоденальной интубации (ПАБК–тест или бентираминовый тест, сывороточный иммунореактивный трипсин, тест с фекальной эластазой–1).

Современные **методы инструментальной диагностики** позволяют определять изменения размеров поджелудочной железы, неровность контура, понижение и повышение ее экзогенности, псевдокисты (УЗИ, КТГ), признаки увеличения головки (гипотоническая дуоденография), кальцинаты, дискинезию двенадцатиперстной кишки или дуоденостаз (рентгенография), различные изменения в протоковой системе (холецистохолангиография, ЭХПР, вирсунгография) и в сосудистой системе поджелудочной железы (селективная ангиография)

Однако классификации ХП, утвержденной съездом терапевтов (гастроэнтерологов) нет. Настало время, когда такую классификацию нужно серьезно обсудить и принять. Она должна соответствовать международным (европейским) рекомендациям, отечественным научным разработкам и быть удобной для практического использования.

#### **Режим, диета.**

Если ваш труд связан с чрезмерным физическим и эмоциональным напряжением, задумайтесь, не стоит ли перейти на другое место работы. Совсем необязательно ограничивать двигательную активность — занятия физкультурой вполне приемлемы. Помните только, что вам категорически противопоказаны упражнения, связанные с резкими движениями, сотрясением: бег, прыжки, силовые упражнения, способствующие повышению внутрибрюшного давления.

В периоды обострений или сразу после них старайтесь не сидеть подолгу прямо и особенно наклонившись вперед. В этом положении усиливается давление на область поджелудочной железы, что приводит к усилению боли. По этой же причине не носите тугие пояса, ремни.

Больные хроническим панкреатитом отлично знают, какое значение в их жизни имеет правильное питание. Ведь они чрезвычайно чувствительны к малейшим качественным и количественным изменениям в диете. Порой даже самые незначительные уступки себе приводят к усилению боли, а подчас и к обострению заболевания.

**Цель диетотерапии** — максимально снизить нагрузку на поджелудочную железу. Вот почему питание должно быть дробным и частым: 5—6 раз в день небольшими порциями. В стационаре больным обычно назначают стол с повышенным содержанием белка и ограничением жиров и углеводов, особенно легкоусвояемых. Пища всегда должна быть термически обработана, не чрезмерно горяча или холодна.

Вне обострений вы можете включать в рацион черствый пшеничный хлеб, вегетарианские супы (овощные или крупяные).

На второе — нежирные сорта говядины, рыбы (треска, минтай) в отварном виде или в виде паровых котлет, тефтелей, рулетов, суфле. Овощи (картофель, свекла, морковь) обязательно варите. Не рекомендую бобовые и белокочанную капусту, поскольку они вызывают брожение и усиленное газообразование в кишечнике. Сливочное масло — не более 15—20 граммов в день; старайтесь по возможности заменять его растительным: кукурузным, оливковым. Каши (овсяную, гречневую, рисовую), лапшу, вермишель, макароны варите только на воде. Полезен творог и блюда, приготовленные из него.

При хроническом панкреатите **категорически противопоказаны** продукты, стимулирующие секрецию поджелудочной железы. К ним относятся наваристые мясные, рыбные, куриные, грибные супы и бульоны, жирные сорта говядины, баранины, свинины, гусяное и утиное мясо, грибы, консервы, копчения, соленья, маринады, лук, чеснок, редис,

жареные и тушеные блюда, торты, пирожные, пироги, блины, сдобное печенье, шоколадные конфеты. Не стоит пить газированные напитки, крепкий чай и кофе.

**Полезны** минеральные воды малой и средней минерализации, предварительно подогретые до 37—38. Если вы раньше никогда их не пили, то первые 3—5 дней ваша доза должна составлять 50 мл 3 раза в день. Когда вы почувствуете, что переносите минеральную воду хорошо, доведите дозу до 100—150 мл 3 раза в день.

Определенное значение имеет время приема минеральной воды. При сопутствующих заболеваниях кишечника, сопровождающихся диареей (поносом), пейте воду за 30—40 минут до еды, но не стоит ее пить утром натощак. При заболеваниях, протекающих с запорами, гипомоторной дискинезией желчевыводящих путей, пейте воду за 1—1,5 часа до еды. Основным способом компенсации экзокринной недостаточности поджелудочной железы является заместительная ферментная терапия. Для более ранней активации протеолитических энзимов и их контакта с эпителием проксимальных отделов тонкой кишки рекомендуется совместное применение ферментных препаратов с ингибиторами желудочной кислотопродукции. Следует особо отметить, что дозировать протеолитические ферменты следует крайне осмотрительно, так как при использовании высоких доз этих энзимов возможно развитие ятрогенного фиброзирующего колита. При терапии препаратами, содержащими панкреатические энзимы, также возможно возникновение аллергических реакций, раздражения кожи в перианальной области и слизистой оболочки полости рта, а применение высоких доз ферментов может привести к появлению гиперурикозурии, которая способствует преципитации мочевой кислоты в канальцевом аппарате почки, формируя условия для развития мочекаменной болезни. Показателями эффективности заместительной терапии являются улучшение субъективных ощущений больного, отсутствие нейтрального жира в кале. Причинами неэффективности заместительной терапии могут быть неправильно установленный диагноз, стеаторея внепанкреатического происхождения (лямблиоз, целиакия, избыточное микробное обсеменение тонкой кишки), нарушение режима применения препарата (снижение кратности, прием асинхронно с едой), недостаточное количество принимаемого фермента, потеря активности препарата в связи с его длительным или неправильным хранением, инактивация фермента в кислом содержимом желудка.

#### **Литература:**

1. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Мишуровская Т. С., Цодиков Г. В. Синдром абдоминальной боли при хроническом панкреатите // Фарматека. – 2007. – С. 29–34.
2. Васильев Ю. В. Дисфункция сфинктера Одди как один из факторов развития хронического панкреатита: лечение больных // Журнал «Трудный пациент». – 2007. - №5. – С. 13-18
3. Калинин А. В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – N 3 . – С. 21–25.
4. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // CONSILIUM MEDICUM. – 2002. – Том 4. – №1. - С. 6 – 9
5. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация // Фарматека. – 2007. – №2. – С. 53–56.
6. Охлобыстин А. В., Буклис Э. Р. Современные возможности терапии хронического панкреатита // Лечащий врач: Журнал для практикующего врача. – 2003. – № 5. – С. 32–36.
7. Парфенов А. И. Вклад А. М. Уголева в развитие энтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1993. – №3. – С. 6 –12.
8. Пирогов К. Т. Внутренние болезни.- М: ЭКСМО, 2005. – 345 с.
9. Радужный Н. Л. Внутренние болезни.- Минск: Высшая школа, 2007. – 365 с.
10. Самсонов А. А. Современная фармакотерапия хронического панкреатита // Российские аптеки. – 2007. – №3 – С.30 –32.
11. Сиротко В. Л. Все о внутренних болезнях: Учебное пособие для аспирантов. - Минск: Высшая школа, 2008. – 345 с.
12. Шифрин О. С. Ферментные препараты в лечении внешнесекреторной

недостаточности поджелудочной железы // CONSILIUM MEDICUM. – 2007. – Том 9. – №1. – С. 12-16

13. Яковенко А. В., Яковенко Э. П. Хронический панкреатит. Практические подходы к терапии // Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики): Библиотека РМЖ. – 2007. – Том 9. – № 2. – С. 48–51.

14. Drug Facts and Comparisons. Digestive enzymes product list. Available at: <http://online.factsandcomparisons.com/printsection.aspx?id=7696&ion=prodlist>. Accessed March 29, 2006.

15. Hendeles L., Dorf A., Stecenko A., Weinberger M. Treatment failures after substitution of generic pancrelipase capsules: correlation with in vitro lipase activity // JAMA. – 1990. – Vol.26. – P. 29 – 61.

16. Nair R. J., Lawler L., Miller M. R. Chronic Pancreatitis // Am Fam Physician. – 2007. – Vol. 76. – № 11. – P.1679 – 1688.

17. Schibli S., Durie P. R., Tullis E. D. Proper usage of pancreatic enzymes // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2002. – Vol.8. – № 6. – P. 542 – 546.