

### **Bibliografie**

1. Asakura H, Suzuki K, Kitahora T, Morizane T. Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23:1794-1801.
2. Carter M J, Lobo AJ, Travis SPL, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease în adults. *Gut* 2004; 53(Suppl V): v1-v16.
3. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative Colitis Practice Guidelines în Adults (Update): American College of Gastroenterology, practice Parameters Committee. *American Journal of Gastroenterology* 2004; 99:1371-85.
4. Ng SC, Hart AL, Kamm MA et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory Bowel Disease* 2009; 15:300-10.
5. O'Hara A M, Shanahan F. Кишечная микрофлора: анализ терапевтического потенциала. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание* 2008, 1:236-247.
6. Qin Ouyang, Rakesh Tandon, K L Goh et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006 (21): 1772-82.
7. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P et al. Dysbiosis în inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53:1-4.
8. Vanderpool Ch, Fang Yan, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications în inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2008; 14:1585-96.

## **PANCREATITA CRONICĂ LA FEMEI ÎN SARCINĂ (particularități diagnostice, clinice și de tratament)**

**Ion Țibîrnă, Rodica Bugai**

Catedra Medicină Internă nr.3 USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Chronic pancreatitis at the pregnancy women***

Chronic pancreatitis is a disease with an high incidence and prevalence, which develops preponderent at women and can occur during pregnancy; in 90 % of cases being assisted by biliary pathology, higher levels of triglycerides caused by hormonal changes characteristic to pregnancy. Investigations and treatment of chronic pancreatitis in pregnancy requires exclusion of methods witch have teratogenic effects and minimizing the using of methods and the medicines that haven't been well researched.

### **Rezumat**

Pancreatita cronică, fiind o patologie cu o incidență și prevalență destul de înaltă, ce se dezvoltă preponderent la femei, se poate manifesta și în perioada sarcinii, în 90% din cazuri fiind favorizată de către patologia biliară, creșterea nivelului de trigliceride, cauzate de modificările hormonale caracteristice sarcinii. Investigațiile și tratamentul PC în sarcină necesită excluderea metodelor ce au efect teratogen și minimalizarea folosirii metodelor și preparatelor puțin studiate.

## **Actualitate**

Pancreatita cronică (PC) se definește ca fiind afectarea ireversibilă a pancreasului și presupune dezvoltarea dovezilor histologice de inflamație și fibroză, eventual cu apariția destrucției țesutului exocrin și/sau endocrin [17].

Prevalența PC este dificil de cuantificat ca urmare a dificultăților și lipsei de standardizare a diagnosticului acestei afecțiuni și a confuziei frecvente cu pancreatita acută. Incidența raportată variază între 0,3 și 10/100.000 loc./an, iar prevalența, între 0,4 și 27,4 /100.000 loc. în Europa, ajungând până la 126/100.000 loc., în India [16,24, 30]. În structura morbidității generale PC deține un indice înalt de la 0,2 până la 0,68%, iar în structura morbidității sistemului digestiv de la 5,1 până la 9% [24, 30]. O altă caracteristică epidemiologică înregistrată în ultimii 10 ani este micșorarea vârstei debutului și a diagnosticului PC cu circa 10 ani, fapt explicat atât prin începerea consumului de alcool mai devreme, dar și prin îmbunătățirea metodelor de diagnostic; vârsta medie la care se stabilește diagnosticul fiind de 35-55 ani.

În ultimele decade există o tendință de creștere a incidenței PC la femei, fără însă a atinge valorile întâlnite la bărbații, fapt datorat „emancipării” femeilor față de consumul de alcool, precum și răspândirea fumatului la femei.

Pancreatita poate apărea și în perioada sarcinii și reprezintă o problemă destul de dificilă atât în plan diagnostic cât și de tratament.

Incidența pancreatitei variază de la 1 caz în 1,066 de nașteri [5] la 1caz în 3,333 de sarcini [18].

## **Etiopatogenia**

Pancreatita cronică este o maladie polietiolgică. Cauzele principale ale dezvoltării PC primare sunt: alcoolul, ereditatea (modificări ale unor gene – PRSS<sub>1</sub>, SPINK<sub>1</sub>, CFTR) [22], erorile dietetice (deficit de proteine, consum excesiv de lipide), administrarea unor medicamente (estrogene, sulfanilamide, azatioprină, glucocorticoizi ș.a), maladiile autoimune [19,22]. PC secundară se dezvoltă pe fon de colelitiaza [1,6], anomalii de dezvoltare ale coledocului, sindrom postcolecistectomic, boala aderențială, invazii parazitare, hepatite cronice și ciroze, colangită primară și secundară, hemacromatoză, parotita epidemică, hiperparatiroidismul, procese patologice duodenale (ulcer duodenal, diverticul papilar al duodenului, boala Crohn, stenoza duodenului cu dezvoltarea hipertensiunii în lumenul duodenului) [2,22,25].

La factori de risc se referă hiperlipidemia (dislipidemia primară cu dereglarea homeostazei lipidice – tip I,II B, IV și V după D.Fredrickson), hipercalcemia (ca rezultat al hiperparatiroidismului), diabetul zaharat, tabagismul, întrebuințarea excesivă de cafea, nitrații, nitriții, sărurile metalelor grele (stronțiu, zinc, plumb) ș.a.

Alcoolul este cea mai frecventă cauză etiologică în dezvoltarea PC în țările dezvoltate, unde PC indusă de alcool constituie de la 70 la 90% [31]. Dintre factorii importanți endogeni, care provoacă declanșarea PC, preponderent la femei, fac parte: patologia biliară, colecistita cronică, sindromul postcolecistectomic [7,22,25]. La femeile în sarcină, în circa 90% din cazuri apariția pancreatitei este favorizată de către colelitiază [1,6], atonia căilor biliare stază biliară, refluxul bilo-pancreatic; creșterea nivelului de trigliceride, cauzate de modificările hormonale fiziologice caracteristice perioadei de sarcină.

La acest compartiment merită menționate dereglarea fluxului sangvin pancreatic în rezultatul compresiei de către uterul mărit în dimensiuni; hipodinamismul gravidelor și uneori polipragmazia.

În cazul consumului de alcool mecanismul patogenic poate fi explicat prin acțiunea directă a alcoolului sau a metaboliților săi asupra celulelor acinare, cu dezvoltarea ulterioară a degenerării lipidice, necroză celulară și eventual a fibrozei difuze; inducerea modificărilor în secreția pancreatică cu formarea de dopuri proteice în ductul pancreatic [28]. În colelitiază, care se întâlnește des la femei, microliții (d=1-4mn) pot trauma sfincterul Oddi cu dezvoltarea ulterioară a papilostenozei și a hipertensiunii în sistemul căilor biliare extrahepatice, a refluxului bilio-pancreatic cu bilă infectată, cu activarea intraorganică a tripsinogenului și autoliza țesutului

pancreatic [28,30]. În hiperparatireoidism, ce evoluează cu hipercalcemie, se dezvoltă PC calcifiantă cu formarea de calculi în țesutul pancreasului și în ducturile ei. Hiperdislipidemia și preponderent hipertrigliceridemia, ce se dezvoltă des în sarcină, provoacă infiltrarea lipidică a celulelor acinare ale pancreasului, microembolia lipidică a vaselor mici; tromboze vasculare drept rezultat al acumulării în exces a acizilor grași în pereții vaselor [30]. În cazul etiologiei virale a PC, cea mai importantă manifestare fiziopatologică este nu autolizarea țesutului pancreatic ci fibroza progresantă în rezultatul distrofiei celulare și accelerării apoptozei.

### **Diagnosticul**

Pancreatita acută poate apărea foarte rar în timpul sarcinii, iar pancreatita cronică se agravează rar și manifestările clinice ale acestor maladii la gravide sunt asemănătoare cu cele constatate la femeile negravidă [14,15].

Pancreatita se dezvoltă mai frecvent în trimestrul II și III de sarcină și în perioada postpartum [6,14]. Diagnosticarea pancreatitei la femeile însărcinate este deseori destul de dificilă. Acutizarea pancreatitei cronice în primul trimestru de sarcină evoluează deseori sub masca toxicozei precoce. În trimestrul II și III de sarcină este necesară diferențierea acutizării pancreatitei cronice de colestaza intrahepatică a gravidelor, preeclampsie, degenerescența hepatică acută și HELLP - sindrom [27]. Pancreatita acută necesită diferențierea de apendicită acută, ulcere gastro-intestinale, obstrucție intestinală, megacolon toxic, gastroenterite acute, pneumonie, sindromul arterei mezenterice superioare, traume abdominale, pielonefrite acute, cistite acute, colecistite acute, sarcină ectopică ș.a. La 10% dintre paciente cu pancreatită acută, sarcina se complică cu un avort spontan. Dacă pancreatita acută se instalează în trimestrul II și III, crește mult riscul de mortalitate maternă, mai ales în pancreatita necrotizantă (până la 60%) [14]. În 28% din cazuri de pancreatită sarcina se complică cu gestoază, care adesea durează până la 16-18 săptămâni [14,15].

În tabloul clinic al pancreatitei cronice la gravide predomină sindromul dolor moderat, sindromul de maldigestie, malabsorbție și sindromul dispeptic.

În diagnosticarea PC a fost elaborat un număr impresionant de teste, care evidențiază modificări ale funcției pancreatice și metode care evaluează structura pancreasului.

Diagnosticul de laborator în PC include evaluarea hemogramei, investigația biologică a sângelui cu determinarea hiperbilirubinemiei, majorării nivelului fosfotazei alcaline, GGTP, aminotransferazelor (AlAt, AsAt), proteinei C-reactive, fibrinogenului, hipoproteinemiei, hipoalbuminemiei, calciemiei, trigliceridemie. Indicii specifici pentru PC sunt creșterea nivelului de  $\alpha$ -amilază, lipază, tripsină, scăderea nivelului de antitripsină în ser; creșterea nivelului de  $\alpha$ -amilază și tripsină în urină; hiperglicemie în insuficiență endocrină; determinarea steatoreii și a elastazei-1 în materiile fecale.

Determinarea nivelului de amilază nu este în suficient de relevant deoarece și în sarcina normală se permite o majorare moderată. Doar creșterea nivelului de amilază serică de două ori și mai mult ne poate sugera o pancreatită la gravide.

Diagnosticarea instrumentală a pancreatitei în sarcină impune de asemenea unele dificultăți. Este necesară monitorizarea paralelă a fătului cu excluderea investigațiilor cu efect nociv asupra sarcinii. Examenul cu ultrasunet transabdominal este probabil metoda cea mai acceptabilă și mai des utilizată în evaluarea patologiilor abdominale, inclusiv și a pancreatitei, la gravide [1,27].

Aspectele ecografice sugestive pentru PC includ dilatarea ductului pancreatic, calculi ductali care degenerază con de umbră posterior, atrofia sau lărgirea glandei, margini iregulate ale pancreasului, chisturi sau pseudochisturi cu modificarea ecogenității pancreasului.

Nu sunt acceptate radiografia abdominală, colongiopancreatografia retrogradă endoscopică [27] cu toate că unele studii demonstrează folosirea metodei date la gravide [3,7,11]. Utilizarea rezonanței magnetice nu este admisă în primul trimestru de sarcină, iar FEGDS poate fi utilizată, în mod individual, la necesitate pînă în săptămâna a 32 -a de sarcină.

## Tratamentul

PC este o afecțiune incurabilă. Tratamentul PC are ca scop controlul durerii, stoparea evaluării procesului inflamator, fibrozant și cicatricial al pancreasului, corecția insuficienței pancreatice exocrine și echilibrarea diabetului zaharat. La acestea se adaugă tratamentul complicațiilor, de regulă chirurgical sau intervențional (endoscopic) adresat pseudo-chisturilor, obstrucției digestive, obstrucției biliare, fistulelor complicate cu ascită sau revărsat pleural pancreatic, trombozei de venă porta cu hipertensiune portală segmentară, pseudoanevrismului de arteră splenică.

La femeile gravide tratamentul PC reprezintă de asemenea un șir de dificultăți. Este necesară minimalizarea tratamentului medicamentos cu excluderea preparatelor ce pot avea efect nociv asupra embrionului și a fătului.

Pacientele în sarcină, diagnosticate cu PC necesită supravegherea concomitentă a medicului obstetrician și gastroenterolog.

Asigurarea unei diete echilibrate (hiperproteice, hipolipidice, hipoglicidice), fracționată în porții mici și frecvente cu suplimentarea aportului de vitamine și evitarea condimentelor, alimentelor hipercelulozice, folosirea din abundență a lichidelor bazice constituie o recomandare generală la pacienții cu PC; reeșind din aceste principii la femeile însărcinate este necesară corecția dietei conform necesităților dictate de sarcină (sun îndrumarea obstetricianului). Suprimarea consumului de alcool este o indicație absolută.

Majoritatea pacienților cu PC beneficiază de tratamentul intermitent sau continuu cu **analgice** fără a necesita intervenții majore (chirurgicale) pentru controlul durerii. Analgezicele se administrează, preferabil, preprandial pentru a preveni exacerbarea postprandială a durerii. Dozele necesită individualizare, fiind recomandată doza minimă eficientă. În cazul PC prezente în sarcină tratamentul cu analgetice este discutabil, fiind administrate cu precauție în primul trimestru și în ultimele 6 săptămâni de sarcină [4].

Pentru amplificarea efectului analgetic al analgezicelor simple sunt folosite spazmoliticele miotrope (drotaverina, spasmomenul, mebeverina), care pot fi indicate și în perioadă de sarcină.

În ordine crescândă a eficienței terapeutice, modalitățile medicale non-intervenționale de control al durerii în PC sunt: a) prohibiția consumului de alcool, b) analgezicele, c) inhibiția secreției pancreatice și d) reducerea stresului oxidativ pancreatic. Inhibiția secreției pancreatice cuprinde: a) inhibiția secreției gastrice acide, b) substituția enzimatică și c) administrarea de octreotid. Inhibiția secreției gastrice acide prin administrare de inhibitori de pompă de protoni sau blocanții de H<sub>2</sub>-receptori determină creșterea pH-ului duodenal și reduce stimulul endoluminal pentru secreția pancreasului.

Conform studiilor efectuate **blocanții H<sub>2</sub>-receptorilor histaminici** pot fi folosiți în perioada sarcinii [5,22,27]. Aceste preparate trec bariera placentară și sunt secretate în laptele matern. Studiile efectuate pe animale nu relevă efecte teratogene. Nu a fost demonstrată siguranța absolută în sarcină, dar toate aceste preparate (cimetidina, ranitidina, famotidina și nizatidina) sunt folosite în perioada sarcinii. Ranitidina este unicul preparat din grupul H<sub>2</sub>-antagoniștilor care a fost studiat într-un studiu amplu dublu randomizat, placebo controlat, care a demonstrat lipsa efectului teratogen [19].

**Inhibitorii pompei de protoni (IPP)** de asemenea trec bariera placentară și sunt secretați în laptele matern. Omeprazolul, primul IPP, a fost asociat cu o înaltă toxicitate, fiind administrat iepurilor și șobolanilor în doze mari, a cauzat efecte teratogene embrionului și fătului, rezorbții și întreruperi de sarcină [5]. Oricum, omeprazolul este indicat femeilor gravide, în mod individual și în doze minime, în special acelor care nu răspund la tratamentul cu antagoniști ai H<sub>2</sub>-receptorilor histaminici. Sunt foarte puține studii efectuate cu preparatele nou-apărute din grupul IPP, deaceia administrarea lor este contraindicată.

Activitatea intraluminală a proteazelor pancreatice joacă un rol important în reglarea secreției enzimelor pancreatice printr-un mecanism de feedback negativ proteazo-dependent [12]. Administrarea orală de enzime pancreatice duce la inactivarea instrumentală a factorului de

eliberare a colecistochininei (CCK-RF), reduce stimularea pancreatică și ameliorează durerea din PC prin scăderea debitului enzimatic și a presiunii intraductale.

În sarcină și lactație nu există dovezi suficiente privind siguranța administrării **enzimelor pancreatice**. Este indicată administrarea lor doar dacă beneficiile potențiale sunt mai mari decât riscul potențial, prioritară fiind administrarea de enzime de origine vegetală.

*Tabelul 1*

### Clasificarea FDA a unor preparate folosite în pancreatite pe parcursul sarcinii

Preparatul	Clasa FDA	Comentarii
<b>Antacide:</b> - antacide ce conțin aluminiu, calciu sau magneziu	Neclasificat	Majoritatea sunt inofensive în sarcina datorită absorbției minimale, dar scad absorbția F <sub>e</sub> .
- bicarbonat de sodium	Neclasificat	Nu este inofensiv în sarcină deoarece provoacă alcaloza metabolică.
<b>Protectoare ale mucoasei gastrice:</b> Sucralfat	B	Nu este efect teratogen la animale. În general este acceptabil pentru administrare la gravide datorită absorbției minimale.
<b>Antagoniștii ai H<sub>2</sub>-receptorilor histaminici</b> - Cimetidina	B	Este acceptabil pentru administrare gravidelor. [5]
- Ranitidina	B	Similar Cimetidinei. Este unicul preparat din grupa dată a cărei eficacitate și inofensivitate în timpul sarcinii a fost demonstrată într-un studiu amplu [19]
-Famotidina	B	Identic cu Cimetidina dar a fost studiat pe un lot mai mic de femei gravide [2].
- Nizatidina	C	Nu este recomandată pe perioada sarcinii. La animale provoacă avorturi spontane, malformații congenitale, sunt puține studii pe femei gravide.
<b>Prochinetice:</b> - Metoclopramida	B	Lipsa efectului teratogen la animale și oameni, indicat cu precauție.
<b>Inhibitorii pompei de protoni</b> - Omeprazol	C	Embriotoxic și fetotoxic la animale. Cazuri similare raportate la oameni.
- Lanzoprazil	B	Lipsa efectului teratogen. Puține studii pe oameni.
-Pantoprazil	B	Lipsa efectului teratogen. Puține studii pe oameni.

**Somatostatina** reprezintă hormonul natural cu acțiune inhibitorie asupra secreției pancreatice, care are de asemenea, activitate citoprotectoare, anti-nociceptivă și anti-inflamatorie, dar este puțin studiat la femeile gravide.

Importanța reducerii stresului oxidativ pancreatic a fost demonstrată într-un șir de studii, prin administrarea de **antioxidante**; în perioada sarcinii pot fi folosite vitaminele C, E.

În acest context, la femeile în sarcină, putem folosi clasificarea FDA a medicamentelor conform scalei ABCDX (în corelație cu creșterea pericolului) [16]:

1. A – Preparat inofensiv, fapt demonstrat de multiple investigații.
2. B – Nu sunt date ce ar demonstra efectul teratogen. Testele efectuate pe animale și oameni au fost inofensive. Este necesară administrarea cu precauție.

3. C – Testele efectuate pe animale au depistat unele efecte teratogene. Nu este confirmat efectul asupra gravidelor. Se administrează cu precauție.

4. D – Testele, efectuate pe animale și oameni au relevat efect teratogen. În cazul administrării pot apărea efecte teratogene.

5. X – Administrarea preparatului este strict interzisă gravidelor și celor ce planifică sarcina

### Concluzii

1. Pancreatita cronică deține un indice înalt al incidenței și prevalenței și necesită atenție deosebită studierea pancreatitei cronice la femeile în sarcină.
2. La femeile în sarcină, în circa 90% din cazuri apariția pancreatitei cronice este favorizată de către colelitiază, atonia căilor biliare, stază biliară, refluxul bilo-pancreatic, creșterea nivelului de trigliceride, cauzate de modificările hormonale în sarcină.
3. Investigațiile paraclinice la femeile în sarcină necesită excluderea sau folosirea cu precauție a metodelor cu efect nociv asupra fătului.
4. Tratamentul pancreatitei cronice la femeile în sarcină include tratament sanitaro-igienic, analgetice, blocanții H<sub>2</sub>-receptorilor histaminici, inhibitorii pompei de protoni, enzime, antioxidante; cu excluderea preparatelor ce au efect teratogen și minimalizarea administrării preparatelor puțin studiate.

### Bibliografie

1. *Acute Abdomen and Pregnancy*. [http: www. indiandoctors. Com/Obgy N/medi-discorder/medi-discorder / -1. htm](http://www.indiandoctors.com/ObgyN/medi-discorder/medi-discorder/-1.htm).
2. Angelini DJ., *Pancreatitis*. CNM, EdM. J Midwifery Womens Health, 2003; 48/2: 111-118.
3. Barthel J, Chowdhury T, Miedema B., *Endoscopic sphincterotomy for the treatment of gallstone pancreatitis during pregnancy*. Surg Endosc, 1998, 12: 394-399.
4. Ciurea T, Pascu O., Stanciu C., *Actualități în Gastroenterologie și Hepatologie*. București; 2003. 867-888.
5. Corlett RC Jr, Mișhell DRJr. *Pancreatitis in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1972; 113: 281-290.
6. Holschneider C., *Surgical Disease and Disorders in Pregnancy*. In: Alan H. DeCherney MLD, MD et al., ed. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 9 th. Ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2003.
7. Jamidar P, Beck G, Hoffman B, Lehman G, Hawer R, Agrawal R, et al. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy*. Am J Gastroenterol, 1995; 90: 1263-1267.
8. *Kreon*. [http: // www. e medonline. ra/cuprins / medicamente / view. article. php / article =493. 30.05.2007](http://www.e-medonline.ro/cuprins/medicamente/view.article.php/article=493.30.05.2007).
9. Larson ID, Patatanian E, Miner P B, et al., *Double-blind placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy*. Obstet Gynecol. 1997; 90: 83-7.
10. Matcovschi C, Procopișiu V, Paliu B., *Ghid farmaceutic*. Chișinău 2006, 1424 p.
11. Nesbitt T, Kay H, McCoy MC, Herbert W., *Endoscopic management of biliary disease during pregnancy*. Obstet Gynecol; 1996; 87; 806-809.
12. Orlikov G.A., Plyavinya I.A., Pokrotnieks Iu. Ia, Selezna Iu.V., *Ultrasonographic assesment of chronic pancreatitis severity. Pancreatic index*. Ter. Arxiv 2007; Nr.2: 49-71.
13. Owyang C., Lonie D, Tatum D., *Feedback regulation of pancreatic enzyme secreton*. I Clin Invest. 1986; 77: 2042-2047.
14. *Pancreatita*. [http: // www. Pulsmedia. Ro](http://www.pulsmedia.ro).
15. *Pancreatită cronică*. [http:www. Procto.ro](http://www.procto.ro). Decembrie 17, 2008.

16. Anca Trifon, Camelia Cojocaru, Dan Ionescu., *Pancreatita cronică epidemiologie, etiologie, fiziopatologie, istoricul natural, magnetizarea problemei în România*. [Http://www. emcb. Ro/article. Php](http://www.emcb.Ro/article.Php), 2005, Nr.1.
17. Pițigoi Dan. *Diagnosticul pancreatitei cronice la 200 ani de la prima raportare*. Journal of gastrointestinal and liver diseases. The 28 th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Sibiu, România, 14-16 iunie 2007; Rezumate: 123 p.
18. Ramin K, Ramin S, Richey S, Cunningham FG. *Acute pancreatitis in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1995; 173: 187-191.
19. Rojasee I, Mair M.D., Zawler L., et al., *Chronic Pancreatitis*. JOP J. Pancreas, vol 76, Nr.11, December 1, 2007.
20. Richter IE., *Gastroesophageal reflux disease during pregnancy*. Gastroenterol clin J Am. 2003; 32: 235-61.
21. Roy PK, MD, Bakarat I, Shojamanesh H. MD, Mwakakwa V, MD, Khurana V., *Gastrointestinal Disease and Pregnancy*. [http: //www.e. Medicine](http://www.e.Medicine). Updated: 2006/07/05.
22. Sareh Parangi, MD, Susan Paries, MD, Susanda Kane, MD et al. *Pregnancy în Gastrointestinal Disorders*. [http: // www. acg. gi. org/phisicians / pdfs / Pregnancy Monograph. pdf](http://www.acg.gi.org/phisicians/pdfs/PregnancyMonograph.pdf), 81 p.
23. Stevens T., Conweill D.L., Zuccaro G., *Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence – Based Review of Past Theories and Recent Developments*. [http: //www. Medifocus. com/guide](http://www.Medifocus.com/guide). Updated 01/08/2006: 22-29.
24. Țîbîrnă I, Bugai Rodica. *Pancreatită cronică. Actualitate, etiologie și patogenie (I)*. Buletinul Academiei de științe a Moldovei 2008; 2 (16): 144-158.
25. Tsasi E C, Brawn J A, Veldee M I, Anderson G J, Chait A, Brunzell J D., *Potențial of esențial fatty acid deficiency with extremely low fat diet in lipoprotein lipase deficiency during pregnancy: A case report*. BMC Pregnancy and Childbirth 2004; 4: 27 doi: 10. 1186 / 1471 – 2393 -4 – 27.
26. *US. Food and Drug Administration*. FDA Consumer Magazine, vol. 35 vol. 3, May-June 2001.
27. Башмакова Н.В., Пестряева Л.А., Пунгина М.Ю., *Лечение хронического панкреатита у беременных*. [http: // www. rmj. ru / articles – 5331. htm](http://www.rmj.ru/articles-5331.htm). 2007; том 15 (17): 1271-1274.
28. Ильченко А.А., *Билиарный панкреатит*. Экспер и клин.гастроэнтерол., 2005; 5: 10.16.
29. Сереброва С.Ю., *Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению*. Русский Мед. Журнал, 11 марта 2008, Nr. 1, стр. 30-36.
30. Циммерман Я.С., *Хронический панкреатит: Современное состояние проблемы. Часть I. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза*, Клин. Мед. 2007; 1: 16-20.
31. Циммерман Я.С., *Хронический панкреатит: Современное состояние проблемы. Часть II. Клиника, диагностика, классификация, принципы лечения*. Клин. Мед., 2007; 2: 9-13.