

Панкреатические ферменты в детской гастроэнтерологии – принципы назначения и выбор препарата

С.И.Полякова, А.С.Потапов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Лекция посвящена современным представлениям о физиологии и патофизиологии панкреатической секреции, механизмам ее регуляции, в том числе и при назначении ферментных препаратов, а также этиологии, патогенезу и особенностям формирования хронического панкреатита у детей.

Ключевые слова: ферменты поджелудочной железы, дети, заболевания поджелудочной железы

Pancreatic enzymes in children's gastroenterology – principles of prescription and choice of preparation

S.I.Polyakova, A.S.Potapov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The review has been dedicated to the modern conceptions of physiology and pathophysiology of pancreatic secretion, mechanisms of its regulation, including cases under therapy with enzymatic drugs, as well as to etiology, pathogenesis and features of formation of chronic pancreatitis in children.

Key words: pancreatic enzymes, children, pancreatic diseases

Проблема диагностики и коррекции панкреатической недостаточности у детей является одной из самых сложных в детской гастроэнтерологии, прежде всего в связи с тем, что общепринятой классификации болезней поджелудочной железы в детском возрасте не существует, как и доступных и достаточно информативных методов исследования панкреатической секреции.

Гипосекреторный тип панкреатической секреции, протекающий с сокращением объема и уменьшением активности ферментов, формируется у детей с тяжелыми наследственными заболеваниями и плохим прогнозом на выздоровление. Абсолютная панкреатическая недостаточность проявляется у взрослых, особенно у пожилых лиц при фиброзном замещении не менее 90% паренхимы железы. Как правило, это пациенты с длительным анамнезом хронического панкреатита алкогольной или билиарной этиологии. У детей отмечается иной механизм формирования панкреатической недостаточности. Она чаще возникает вследствие врожденных заболеваний, обструкции главного панкреатического протока и сфинктера Одди, стенозирующего папиллита, сопутствующей патологии гастродуоденохоледохопанкреатической зоны (пороки развития, желчнокаменная болезнь).

Для корреспонденции:

Полякова Светлана Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (095) 134-1582

Статья поступила 07.07.2004 г., принята к печати 03.12.2004 г.

Заболевания с проявлениями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (Н.-В.Hadorn, G.Munch, 1987):

1. Врожденные и наследственные

1. Морфологические аномалии:

- а) эктопия поджелудочной железы;
- б) анулярная железа с наличием дуоденального стеноза или без такового;
- в) раздвоенная железа.

2. Биохимические нарушения (ферментный дефицит):

- а) изолированная врожденная недостаточность липазы (синдром Sheldon–Rey);
- б) конституциональное снижение активности амилазы (дефицит панкреатической амилазы);
- в) изолированный дефицит трипсиногена и кишечная энтеропептидазная (энтерокиназная) недостаточность.

3. Генерализованная врожденная панкреатическая недостаточность – синдром Швахмана–Даймонда (врожденная гипоплазия экзокринного аппарата поджелудочной железы).

4. Редкие синдромы с экзокринной панкреатической недостаточностью:

- а) с множественными аномалиями, глухотой и нанизмом (синдром Johanson–Blizzard);
- б) с вакуолизацией клеток костного мозга и сидеробластической анемией (синдром Pearson).

5. Муковисцидоз.

6. Недостаточность поджелудочной железы при болезни I-клеток (муколипидоз II типа).

II. Приобретенные

1. Острый панкреатит:

- а) вирусные инфекции с острым панкреатитом;
 - б) лекарственные панкреатиты;
 - в) травматические панкреатиты;
 - г) панкреатиты при синдроме Рея;
 - д) панкреатиты при болезни Шенлейн–Геноха;
 - е) панкреатиты вследствие реакции организма на прививки;
 - ж) панкреатиты из-за избыточного питания;
- з) ювенильный тропический панкреатический синдром.

2. Хронические и хронические рецидивирующие панкреатиты:

- а) наследственный панкреатит;
- б) панкреатиты при аномалиях развития билиарных и панкреатических выводных протоков;
- в) панкреатиты при метаболических нарушениях – гиперпаратиреозидизм,
- г) гиперлипидемии, недостаточность α 1-антитрипсина.

III. Изменения внешнесекреторной функции поджелудочной железы при белково-энергетической недостаточности питания (квашиоркор).

Первая группа врожденных заболеваний поджелудочной железы включает аномалии ее формы, которые приводят к нарушениям оттока панкреатического секрета и/или вторичному дуоденостазу с протоковой гипертензией. Клинически это может проявляться острым и хроническим панкреатитами. Первые симптомы при кольцевидной и раздвоенной железе могут быть выявлены с рождения или в более позднем возрасте (в зависимости от степени компенсации). Длительность применения и дозы ферментных препаратов зависят от выраженности панкреатической недостаточности. После оперативного вмешательства, восстанавливающего дуоденальную проходимость, пассаж панкреатического сока и желчи, вопрос о назначении ферментов решается индивидуально. Эктопированная в слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки ацинарная ткань (харистома), как правило является эндоскопической находкой. Она может располагаться как на, так и под слизистой оболочкой, захватывать все слои стенки желудка или двенадцатиперстной кишки, иметь выводной проток на верхушке. При дисбалансе ацидопептических и защитных факторов она может изъязвляться и кровоточить; у взрослых высок риск малигнизации, поэтому эктопированная железа требует гистологического подтверждения. Врожденные биохимические дефекты нарушения синтеза ферментов с изолированным дефицитом какой-либо из составляющих, врожденные синдромы с явлениями тяжелой хронической панкреатической недостаточности нуждаются в длительной заместительной ферментной терапии.

Вторая группа – приобретенных заболеваний, сопровождающихся изменением функции поджелудочной железы – более разнообразна, как по тяжести ее поражения, так и по вероятным последствиям панкреатита. Многие из перечисленных острых панкреатитов этой группы нередко сопровождаются рвотой, диареей и болями в животе, а также кратковременным (1–3 дня) повышением активности ферментов крови и мочи, тем не менее они не формируют хронической панкреатической недостаточности, как это свойственно врожденным заболеваниям. Однако у этих пациентов часто возникают рецидивы панкреатита, что требует назначения ингибиторов секреции и создания щадящего режима. Именно у детей этой

группы выявляются сочетанные заболевания гастродуоденальной зоны, различные метаболические расстройства и фиксируются преходящие изменения поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании. Естественно, что у детей с незрелостью ферментных и регуляторных систем чаще возникают сбои в работе пищеварительного тракта и панкреатогенная мальабсорбция. Провоцирующим фактором, как правило, является пища, реже травмы живота и интеркуррентные заболевания, эндоскопическая панкреатохолангиография при которых возникает обострение панкреатита.

Третья группа заболеваний приводит к нарушению панкреатической секреции вследствие белково-энергетической недостаточности, поскольку известно, что процесс синтеза панкреатических ферментов один из наиболее энергоемких в организме, включающий сам синтез, внутриклеточный транспорт и выброс гранул зимогена. Известно также, что дефицит хотя бы одной аминокислоты может блокировать синтез ферментов на 75% и более.

Самым важным принципом действия ферментов в живой системе является соблюдение принципа «субстрат – фермент». Для обеспечения полного переваривания нутриентов необходимы оптимальные уровни pH среды, температуры и достаточное количество фермента. Чрезмерный прием пищи, как по объему, так и содержащей избытки белка и жира, может привести к нарушению этого принципа. Непереваренные остатки пищи гидролизуются в кишечнике микробной флорой, что приводит к чрезмерному бактериальному росту, усилению брожения и гниения в кишечнике. Клинически это проявляется синдромом мальабсорбции, учащением стула, метеоризмом, болями в животе.

У детей, как правило, при жалобах на нарушения стула, вздутие живота, тошноту, иногда рвоту и другие диспепсические расстройства диагностируется дисбиоз кишечника. Это находит и лабораторное подтверждение в виде синдрома чрезмерного бактериального роста, в основе которого лежит неполный гидролиз нутриентов вследствие нехватки ферментов, так называемая панкреатогенная мальабсорбция [1, 2]. Избыток жирной, мясной, жареной и другой «тяжелой» пищи у детей вызывает дуоденостаз, с повышением давления в просвете кишки, что препятствует поступлению в нее ферментов, развивает внутрипротоковую гипертензию в поджелудочной железе, нарушает естественные процессы пищеварения, сглаживает ритм межпищеварительного и пищеварительного периодов.

Основными механизмами защиты поджелудочной железы от аутодигестии являются:

- градиент давления между вирсунговым протоком, холедохом и двенадцатиперстной кишкой, препятствующий забросу в проток кислого кишечного содержимого (табл. 1) [3];
- секреция муцинов и бикарбонатов эпителием протоков;
- синтез неактивных форм протеолитических ферментов и сложный каскад активации проферментов;
- высокая плотность межклеточных контактов ацинарных клеток;
- сложная система нейрогуморальной регуляции панкреатической секреции.

Повреждение механизмов защиты поджелудочной железы от агрессивности собственных ферментов приводит к отеку, может сопровождаться развитием острого панкреатита или

Таблица 1. Величина гидростатического давления в отделах панкреатодуоденального комплекса [Н.Н.Лебедев, 1987]

Место измерения	Величина давления (мм вод. ст.)
Сфинктер Одди	90–250
Желчный проток	240–300
Вирсунгов проток:	300–500
дистальные отделы	500–600
проксимальные отделы	300–400

декомпенсацией хронического. Относительный дефицит ферментов ведет к избыточной стимуляции поджелудочной железы, истощению запасов зимогена, отеку паренхимы, ишемии и, соответственно, снижению секреторных процессов [1, 4].

Такие лабораторные изменения, как гиперамилазурия и гиперамилаземия, называются феноменом «уклонения ферментов» и свидетельствуют, с одной стороны, об остром течении панкреатита или обострении хронического, а с другой — об относительной сохранности ацинарной ткани поджелудочной железы. Механизм «уклонения» ферментов связан с особенностями лимфатической системы и микроциркуляции в железе, а именно, с обилием артериовенозных шунтов. При воспалении и протоковой гипертензии меняется направление тока ферментов: в норме он направлен от базальной мембраны к апикальной, из ацинусов в протоки, а при патологии — в обратную сторону [1].

В пищеварительный период у здоровых людей активность амилазы и трипсина в сыворотке крови повышается по сравнению с базальными значениями и восстанавливается до исходного уровня в течение 5–6 часов до следующего приема пищи, что объясняется специфическим динамическим ее действием. У больных хроническим панкреатитом с гиперсекреторным типом секреции в фазу обострения активность ферментов повышена постоянно. Гипосекреторный тип характеризуется низкой активностью ферментов натощак и после стимуляции (пищевой или медикаментозной) [1, 5].

Как было показано Г.В.Римарчук, у детей существуют определенные особенности формирования панкреатической недостаточности: в первую очередь страдает ацинарная ткань и изменяется белковый (ферментный) состав панкреатического сока, а затем в процесс вовлекаются протоковый эпителий с уменьшением бикарбонатной щелочности и объема выделяемого сока [5]. У взрослых, и особенно у пожилых лиц, склероз протоков приводит к фиброзированию железы, в результате чего уменьшается объем секреции и бикарбонатов, которые в норме препятствуют аутодигестии железы, а затем формируется ферментная панкреатическая недостаточность.

Патогенетические факторы возникновения острого и хронического панкреатита едины и обусловлены местными адаптационными способностями железы и организма в целом, а именно балансом регуляторных механизмов (интестинальных гормонов, кининов и их ингибиторов, антипротеазной активности крови, про- и противовоспалительных интерлейкинов). Ключевой момент в патогенезе панкреатита играет ишемия железы [6, 7].

Диагностика ишемических нарушений в поджелудочной железе возможна при проведении постпрандиального ультразвукового исследования. Суть его заключается в изменении размеров и акустической плотности поджелудочной железы после пищевой нагрузки, содержащей 20 г жира (100 г 20% сметаны, или 20 г сливочного масла, или 2 желтка, кото-

рые являются естественными стимуляторами панкреатической секреции). Ультразвуковое исследование производят натощак и повторяют через 1,5–2 часа после пищевой нагрузки с измерением размеров головки, тела и хвоста железы, оценкой характера изменений паренхимы и вирсунгова протока после стимуляции. Увеличение размеров железы на 15–40% по сравнению с исследованием натощак позволяет констатировать адекватную сосудистую реакцию (нормальную «рабочую» гиперемия) на нагрузку. Отсутствие увеличения и особенно уменьшение размеров железы после нагрузки свидетельствует о хроническом панкреатите. Сомнительная реакция (постпрандиальное увеличение на 5–10%) типична для детей с реактивными изменениями железы. Необходимо отметить, что при обострении (отеке, остром воспалении, рвоте) и выраженном болевом синдроме, постпрандиального увеличения не происходит. Данный метод информативен только в период стихания обострения и ремиссии.

Специфичность и чувствительность УЗИ поджелудочной железы после пищевой стимуляции изучены у 150 детей с реактивным и хроническим панкреатитами. Показано, что специфичность исследования после пробного завтрака повышается до 82%, тогда как натощак составляет 59%, при одинаковых показателях чувствительности 93% [6].

Исследование активности индикаторных ферментов — амилазы крови и мочи, УЗИ с пищевой нагрузкой и копроскопия позволяют выявить панкреатическую недостаточность и определить тяжесть поражения поджелудочной железы. Зондовое исследование панкреатического секрета с использованием внутривенных стимуляторов в настоящее время не применяется, предпочтение отдается неинвазивным методам. В частности, экзокринная функция железы определяется количеством эластазы-1 в кале (метод стандартизирован по дефициту фермента). Концентрация фермента по нашим данным зависит от плотности кала и вероятно, требует расчета дебита эластазы в суточном его количестве. Однако эти данные пока не имеют статистического подтверждения. В количественном выражении повышенная активность эластазы-1 кала выявляет гиперсекрецию при значениях более 500 ед/1 г кала.

Известно, что наиболее существенным моментом в формировании панкреатической недостаточности является истощение резерва ферментообразования, которое постепенно развивается как при гипосекреторном, так и при гиперсекреторном типах секреции. Восполнение запасов зимогена возможно, во-первых, путем назначения строгой диеты (последовательно — от голодания, полного парентерального к зондовому энтеральному питанию смесями разной степени гидролиза, и до 5-го панкреатического стола) и, во-вторых, назначением панкреатических ферментов [8]. Схематично уменьшение стимулирующего действия холецистокинина на поджелудочную железу при назначении ферментов показано на рисунке. Механизм «обратной связи» заключается в том, что введение ферментов извне тормозит собственную панкреатическую секрецию [4].

Как видно на рисунке, интрадуоденальный дефицит ферментов сопровождается каскадом нейрогуморальных реакций, направленных на стимуляцию поджелудочной железы. В условиях дефицита ферментов повышается инкреция холецистокинина (ССК)-релизинг-пептида, а под его действием

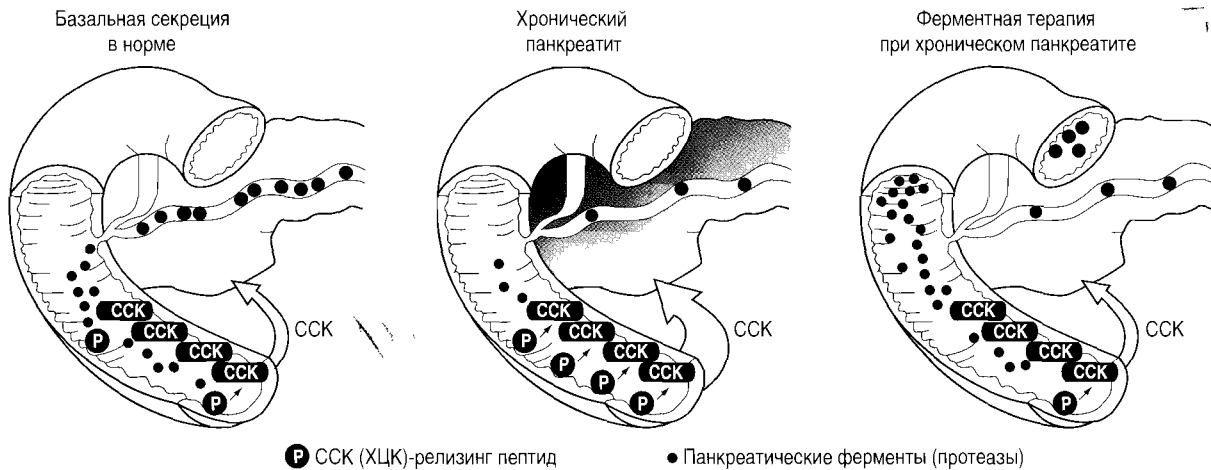


Рисунок. Механизм «отрицательной обратной связи» при назначении заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите.

в слизистой двенадцатиперстной кишки синтезируется собственнo холецистокинин, функция которого заключается в гуморальной стимуляции ферментовыделения (дегрануляции зимогенных гранул). Прервать этот порочный круг возможно назначением ферментных препаратов. Достаточное количество ферментов в полости двенадцатиперстной кишки позволяет накопить необходимый резерв зимогена, восстановить микроциркуляцию, сбалансировать механизмы регуляции – стимуляторов и ингибиторов секреции.

Даже при остром панкреатите введение ферментов в схему терапии регулирует процессы гидролиза и «выключает» железу из процесса пищеварения по тому же механизму «обратной связи». Как доказано Г.Ф.Коротко, в этой ситуации необходимо обеспечить «гарантированную избыточность ферментов в двенадцатиперстной кишке» [1]. Все ферменты по своему химическому составу являются белками, и, соответственно, подвержены естественным процессам переваривания, поэтому назначение высоких доз ферментов короткими курсами безопасно, однако должно быть обоснованным [9, 10].

История энзимологии началась в 1833 г., когда А.Пайен и Ж.Персо установили роль особого вещества в процессе сбраживания сахара в спирт. Они назвали это вещество *диастазой* (от греческого слова, означающего «разъединение»). Длительное время диастазой называли все ферменты (от латинского *fermentum* – брожение, закваска). В 1878 г. немецкий физиолог В.Кюне предложил название «энзим» (от греческих слов *en zimon* – «в закваске») не только для процесса брожения, но и для всех других ферментов, в том числе и для ферментов пищеварительной системы. По мере обнаружения других катализаторов химических процессов в живых системах ферменты стали называться по предложению Э. Дюкло (1898 г.) по гидролизуемому субстрату путем присоединения окончания *аза*. В конце XIX – начале XX века было установлено, что ферменты проявляют свою активность не только в живых клетках, но и после их разрушения. Выделение, очищение и кристаллизация ферментов из поджелудочных желез скота началось в начале прошлого века [11].

В историческом аспекте в гастроэнтерологии применялись ферменты растительного, грибкового и бактериального происхождения (солизим, ораза). Несмотря на то, что они имеют некоторые преимущества (кислотоустойчивость и относительная дешевизна) перед ферментами, полученными из под-

желудочных желез свиней и крупного рогатого скота, их липолитическая и амилалитическая активность в десятки раз слабее, а протеолитическая вообще отсутствует. В связи с этим отказались от их применения в клинической практике [9].

Оптимум действия панкреатических ферментов находится в интервале pH = 6,0–9,0. Гиперацидные состояния, недостаточность сфинктера пилорического отдела, ускорение эвакуации пищи из желудка приводят к ацидификации двенадцатиперстной кишки и торможению секреции с одной стороны, и инактивации выделившихся ферментов – с другой.

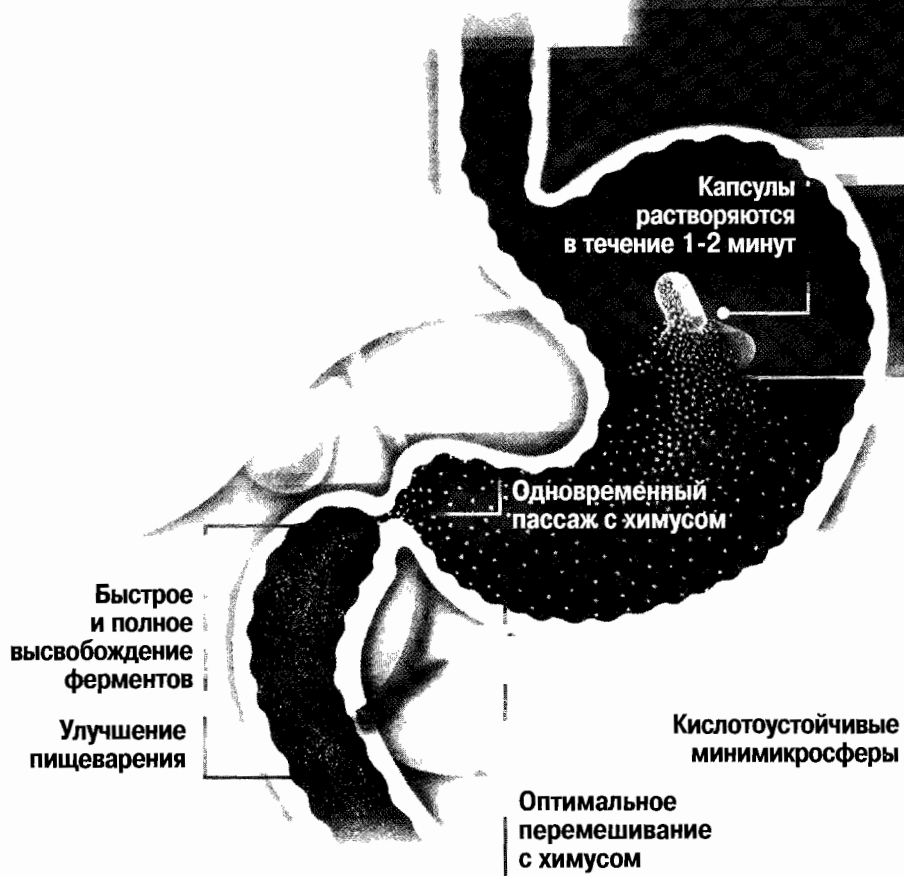
В норме панкреатический сок состоит из белковой (ферментной) и жидкой (бикарбонаты и муцины) частей. Объем и состав панкреатического сока определяются сложными нейрогуморальными и местными механизмами. Внутривидовая активность ферментов зависит от правильности всего каскада активации проферментов (трипсиногена и химотрипсиногена), а также достаточной секреции энтерокиназы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Важным в оценке активности пищеварительного потенциала панкреатического сока является низкий удельный вес липазы в общей массе ферментов. Нормальное соотношение компонентов панкреатического сока: амилалитических – 75%, протеолитических – 24% и липолитических – 1%. Панкреатическая липаза является наименее стабильным ферментом, быстро инактивируется в кислой среде, именно поэтому ферментные препараты оцениваются по их липолитической активности.

Таблица 2. Активность и состав некоторых ферментных препаратов

Ед. активности	Креон, микро-сферы	Панкрео-флат, табл.	Панцитрат, микро-таблетки	Фестал, драже	Мезим-форте, таблетки	
Амилаза	ED Ph.Eur	10 000	6500	10000	6 000	3500
	ED Ph.Eur	25 000		25000	10 000	
Липаза	ED Ph.Eur	8 000	5500	9000	4 500	4 200
	ED Ph.Eur	18 000		22 500		7 500
Протеазы	ED Ph.Eur	600	400	500	300	250
	ED Ph.Eur	1000		1250		375
Дополнительные компоненты	–	диметикон	–	желчь, гемицеллюлаза	–	

МИНИМИКРОСФЕРЫ — новая технология эффективной терапии

Креон 10 000



Весь спектр терапевтических возможностей при экзокринной недостаточности поджелудочной железы

- **Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции**
- **Эффективен в лечении синдрома мальабсорбции при недостаточности поджелудочной железы**
- **Эффективен у всех групп пациентов независимо от пола и возраста**
- **Кислотоустойчивые минимикросферы обеспечивают идеальную фармакокинетику препарата**



**SOLVAY
PHARMA**

Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 24, 5 этаж
Тел.: (095) 411-69-11 Факс: (095) 411-69-10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>
<http://www.gastrasite.ru>
<http://www.mucoviscidos.ru>

Таблица 3. Схемы назначения панкреатических ферментов

Схемы терапии	Постоянная терапия	Альтернирующие схемы терапии (1–3 недели)	Терапия «по требованию» (1–3 дня)
Формы	Микротаблированные препараты	Микротаблированные и микрогранулированные препараты	Таблетированные (чистые панкреатины) и комплексные препараты
Показания	Врожденные заболевания поджелудочной железы с постоянным снижением экзокринной функции	Обострение хронического вторичного панкреатита	Нарушение диеты, интеркуррентные заболевания с явлениями мальабсорбции
Цель	Заместительная	Создание условий физиологического покоя и ингибция секреции	Создание условий физиологического покоя

Препараты панкреатических ферментов подразделяются по активности (табл. 2), по составу – «чистые» и комбинированные (содержащие гемицеллюлазу, компоненты желчи, диметикон) и по форме выпуска – гранулированные (микросферы и микротаблетки) и таблетированные.

Ферменты, не покрытые кислотоустойчивой оболочкой, практически не достигают тонкой кишки, до связки Трейца сохраняется около 8% активности липазы и 22% – трипсина. Липаза инактивируется при pH ниже 4,0 и гидролизует протеазами. Трипсин – относительно кислотоустойчивый фермент, и в его инактивации главную роль играют пепсин и другие пепсические факторы.

Для повышения эффективности терапии еще в недалеком прошлом рекомендовалось одновременное назначение ферментных и антисекреторных препаратов (H_2 -гистаминоблокаторов и ингибиторов протонной помпы) для защиты ферментов от инактивации. Затем были созданы микрогранулированные ферменты, соответствующие требованиям к подобным препаратам: отсутствие токсичности, побочных действий, хорошая переносимость, оптимум действия в интервале pH 5,0–7,0 устойчивость к соляной кислоте, пепсину и другим протеазам, достаточное количество активных пищеварительных ферментов. Последний вариант – микросферы и минимикросферы, из которых наиболее изучен и широко применяем – Креон (Solvay Pharma, Германия) по 10 и 25 тыс. ед. активности липазы. Выраженная эффективность Креона обусловлена несколькими факторами: капсула растворяется в кислой среде желудка, минимикросферы, равномерно перемешивающиеся с пищей, и имеющие диаметр частиц менее 2 мм, беспрепятственно транспортируются в химусе в двенадцатиперстную и тонкую кишку, где активируются в щелочной среде, что продлевает ферментацию нутриентов. Назначение Креона не требует включения в терапевтическую программу препаратов, снижающих кислотность желудочного сока. Он начинает действовать в дистальных отделах двенадцатиперстной кишки, не разрушает ССК-релизинг-фактор и поэтому не тормозит стимуляцию поджелудочной железы.

Кроме нормализующего действия на поджелудочную железу ферменты тормозят кишечный транзит за счет снижения осмолярности кала. Иногда у детей возникают запоры, что свидетельствует о целесообразности уменьшения дозы и/или замене препарата на более «мягкий».

Комплексные препараты, содержащие компоненты желчи и гемицеллюлазу, применяются при гипомоторных дискинезиях желчного пузыря, постхолецистэктомическом синдроме, хронических потерях желчи. Диметикон, входящий в состав некоторых ферментов (Панкреофлат), увеличивает их эффективность путем уменьшения метеоризма.

Показанием к назначению ферментной терапии являются также энтеропатии и воспалительные заболевания кишечника, при которых ускорено время транзита, наблюдаются ацидификация содержимого, нарушение процессов полостного и пристеночного пищеварения [9, 10].

При абсолютной панкреатической недостаточности (муковисцидоз, наследственный панкреатит, врожденный дефицит ферментов, синдром Швахмана и др.) пожизненная заместительная терапия проводится высокими дозами микрогранулированных ферментов.

Следует подчеркнуть, что у больных хроническим панкреатитом с гипосекреторным типом секреции, несмотря на клиническое улучшение, полного восстановления экзокринной функции не происходит, поэтому длительность заместительной ферментной терапии устанавливается индивидуально. В условиях ферментной недостаточности возникает ситуация постоянной эндогенной стимуляции поджелудочной железы гуморальными факторами (холецистокинином и его релизинг-пептидом), что не позволяет ацинарной ткани восстановить истощенную паренхиму. У детей с реактивными изменениями поджелудочной железы рекомендуется применение альтернирующих схем ферментной терапии, а так же назначение их «по требованию» до ликвидации клинических проявлений мальабсорбции, болевого синдрома (табл. 3).

Литература

1. Коротько Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. М.: Триада-Х, 2002; 224.
2. Изачик Ю.А. Синдром мальабсорбции у детей. М.: РИФ «Корона-принт», 1991; 301.
3. Лебедев Н.Н. Биоритмы пищеварительной системы. М.: Медицина, 1987; 256.
4. Lankisch P.G., DiMagno E.P. Pancreatic Disease: state of the art and future Aspects of Research. Springer, 1998; 272.
5. Римарчук Г.В. Хронический панкреатит у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Н. Новгород, 1985; 24.
6. Полякова С.И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003; 22.
7. Курцин И.Т. Кровоснабжение главных пищеварительных желез. Ленинград: Наука, 1976; 163.
8. Римарчук Г.В., Полякова С.И., Урсова Н.И. и др. Дифференцированный выбор терапии хронического панкреатита у детей. Материалы IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2002; 375.
9. Охлобыстин А.В., Буклис Э.Р. Пищеварительные ферменты в гастроэнтерологии. Consilium medicum 2003; 5(6): 322–7.
10. Layer P., Go V.L., DiMagno E.P. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. Am J Physiology 1986; 251: G475–80.
11. Мосс Д. Ферменты. Пер. с англ. М.: Мир, 1970; 128.