

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: что делать и как лечить

И.Н.Захарова, Е.Н.Андрюхина

Российская медицинская академия
последипломного образования, Москва

В статье приводится клиническое обоснование назначения ферментативной терапии при заболеваниях поджелудочной железы у детей. Показана эффективность включения препаратов Мезим® 10 000 и Мезим® форте для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, экзокринная недостаточность, Мезим® 10 000, Мезим® форте.

Endocrinal insufficiency of pancreatic gland: what to do and how to treat

I.N.Zakharova, E.N.Andryukhina

Russian Medical Academy of Postgraduate
Education, Moscow

Article contains a clinical justification of fermentative therapy use in diseases of pancreatic gland in children. Efficacy of Mezim® 10 000 and Mezim® Forte for correction of exocrine pancreatic insufficiency is shown.

Key words: children, pancreatic gland, exocrine insufficiency, Mezim® 10 000, Mezim® Forte.

Исследованиями M.J.Lopez (2002), S.L.Werlin и соавт. (2003), M.R.Oliver и соавт. (2004) показано, что число новых случаев диагностированного острого панкреатита у детей в настоящее время увеличивается, что связано как с увеличением первичной заболеваемости, так и с повышением настороженности в отношении данного заболевания [1–3].

История изучения поджелудочной железы (ПЖ) и ее функций имеет глубокие корни. Более 200 лет назад до нашей эры появились первые описания ПЖ. Аристотель (384–322 гг. до н.э.), вскрывая различных животных, считал ее важным органом. Ее описывали в своих трудах греческие анатомы Герофил из Халкидона (304 г. до н.э.) и Эразистратос (350–300 гг. до н.э.) [4]. Термин «PANCREAS» (от греч. «pan» – вся, «creas» – мясо) ввел Руфус из Эфеса в конце первого – начале второго веков нашей эры. Клавдий Гален (131–201 гг. н.э.) считал, что она является опо-

рой крупных кровеносных сосудов [5]. Активное исследование ПЖ началось в 1642 г., когда немецкий эмигрант И.Г. Вирсунг, проживая в монастыре Сан-Франциско в Падуе (Италия) обнаружил проток ПЖ. Он документировал свое открытие гравюрой на медной доске [6]. В 1668 г. анатом Ренье де Грааф (1641–1673 гг.) расширил сведения о главном протоке ПЖ, установив, что секрет из нее поступает в двенадцатиперстную кишку [7]. Готфрид Бидлоо (1685 г.) впервые обнаружил соединение панкреатического и общего желчного протоков с формированием ампулы, а также большой дуоденальный сосок [8]. Однако описан этот проток был Абрахамом Фатером в 1728 г., в честь него и был назван [9].

Важное открытие в понимании процесса пищеварения сделано французским физиологом Клодом Бернаром в 1856 г. Он установил, что сок ПЖ способен расщеплять белки, крахмал и жиры [10]. В 1867 г. W.Kuhne ввел понятие «фермент» и выделил трипсин. В 1889 г. Н.П.Шеповальников, ученик И.П.Павлова, обнаружил фермент в слизистой двенадцатиперстной кишки – энтерокиназу и доказал ее роль в активации протеолитических ферментов. Другой ученик физиолога И.П.Павлова, И.Л. Долинский в 1895 г. показал, что при введении в двенадцатиперстную кишку (ДПК) соляной кислоты, происходит стимуляция выработки панкреатических ферментов. В 1869 г. морфолог Paul Langerhans впервые опубликовал данные гистологического строения органа. Структура эндокринного аппарата ПЖ установлена Л.В.Соболевым в 1900 г. Первые описание клинических проявлений патологии ПЖ появились в XIX веке.

Поджелудочная железа состоит из головки, тела и хвоста и является органом, состоящим из долек, разделенных соединительнотканнми тяжами. Она выполняет в организме две важные функции – эндокринную (продукцию инсулина и глюкагона, основных гормонов, регулирующих углеводный обмен) и экзокринную функцию (образование и депонирование различных ферментов, гидролизующих пищевые вещества). Вокруг головки ПЖ находится двенадцатиперстная кишка (на уровне I и верхней части II поясничных позвонков). Главным структурным компонентом ПЖ является ацинус и система протоков.

При поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт ПЖ секретирует в тонкую кишку не только панкреатические ферменты, но и бикарбонаты, нейтрализующие соляную кислоту и поддерживающие щелочную среду в двенадцатиперстной кишке, необходимую для нормального функционирования панкреатических ферментов. В физиологических условиях поджелудочная железа образует в сутки от 50 мл до 2500 мл секрета в зависимости от возраста. Панкреатический сок представляет собой бесцветную жидкость щелочной реакции (pH 7,8–8,4). Он содержит органические вещества (белки) и неорганические компоненты (бикарбонаты, электролиты, микроэлементы), а также слизь выводящих протоков. С помощью панкреатических ферментов (липазы, амилазы и протеаз) происходит расщепление пищевых веществ. Большинство из них находятся в неактивной форме (проэнзимы), которые активируются в ДПК энтерокиназой. В активной форме секретируются липаза, амилаза и рибонуклеаза. Указанный меха-

Сведения об авторах:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Андрюхина Елена Николаевна – аспирант кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

низм обуславливает активность панкреатического сока в полости кишечника, что предотвращает ткань поджелудочной железы от аутолиза.

Регуляция секреции сока поджелудочной железы осуществляется нейрогуморальными механизмами, причем большое значение отводится гуморальным факторам – гастроинтестинальным гормонам (секретин, холецистокинин – панкреозимин), активизирующихся с участием рилизинг – пептидов, секретируемых в слизистой двенадцатиперстной кишки. Секретин усиливает продукцию жидкой части сока, а холецистокинин – панкреозимин стимулирует ферментативную активность поджелудочной железы. Инсулин, гастрин, бомбензин, соли желчных кислот, серотонин также усиливают секреторную активность железы. Выделение панкреатического сока тормозят: глюкагон, кальцитонин, соматостатин и др.

Основными механизмами защиты ПЖ от аутодигестии являются [11]:

- градиент давления между вирсунговым протоком, холедохом и ДПК, препятствующие забросу кислого кишечного содержимого;
- 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.

Механизмы, приводящие к развитию экзокринной недостаточности ПЖ у детей, отличаются от таковых у взрослых. Повреждение ацинарных клеток (лекарственными препаратами, при метаболических нарушениях или вследствие инфекции), а также преждевременная активация трипсиногена в трипсин в ПЖ в связи с обструкцией протока (структурная причина) либо в связи с отсутствием обратного контроля (врожденная причина) являются основной причиной панкреатита [12]. К возможным факторам относят повреждение поджелудочной железы вследствие ишемии – реперфузии. В патогенезе острого панкреатита выделяют два пути саморазрушения ПЖ [13]:

- заброс билиарного секрета приводит к активации протеолитических ферментов в самой железе (экзогенная активация);
- лизосомальные ферменты могут активировать ферменты в самой железе, если при воспалении происходит слияние лизосом с зимогенами (предшественниками ферментов) – так называемая эндогенная активация.

При хроническом рецидивирующем панкреатите ведущую роль играют аномалии строения панкреато-билиарной системы. Хронический панкреатит может возникать в результате повторных эпизодов острого воспаления; так называемая гипотеза некроза-фиброза, предложенная M.V.Comfort и соавт. [14].

А.В.Яковенко были выделены основные механизмы развития внешнесекреторной недостаточности ПЖ [15]:

- морфофункциональная незрелость поджелудочной железы;
- деструкция ацинарных клеток (снижение синтеза ферментов);
- обструкция панкреатического протока, нарушающая поступление панкреатического сока в ДПК;
- снижение секреции бикарбонатов эпителием протоков ПЖ, приводящее к закислению содержимого ДПК до pH 4,0 и ниже, в результате чего про-

Мезим®

ПОМОГАЕТ ВАШИМ
МАЛЕНЬКИМ ПАЦИЕНТАМ



ВСЕ, ЧТО СЪЕШЬ – ПОЙДЕТ НА ПОЛЬЗУ!

С любовью, Ваш Мезим®



Мезим® помогает справиться с нарушениями переваривания пищи, тем самым, улучшает самочувствие, рост и развитие ребёнка



Проверен временем и поколениями потребителей

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ*

Вес ребенка			
≈14 кг	≈21 кг	≈31 кг	≈42 кг
Мезим® форте 		Мезим® 10000 	
1 таб 4 р/д	2 таб 3 р/д	1 таб 3 р/д	1–2 таб 3 р/д

* из расчета 1000 ЕД липазы на кг веса в сутки¹

¹. Коровина Н. А., Захарова И. Н. Применение ферментных препаратов при нарушении пищеварения у детей // Педиатрия. 2006. №6.

Таблица 1. Классификация внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (Коровина Н.А., И.Н. Захарова, Н.Е. Малова, 2003)

Абсолютная	Относительная			
	Снижение интрадуоденального pH<5,5	Моторные нарушения ДПК	СИБР (разрушение ферментов)	Дефицит желчи и энтерокиназы
Муковисцидоз	Синдром Золлингера-Эллисона	Дуодено- и гастростаз	Острая кишечная инфекция	Патология терминального отдела тонкой кишки
Аномалии развития ПЖ	Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке	СРК	Хронический энтерит	Билиарная обструкция
Опухоли ПЖ		Быстрый транзит кишечного содержимого		Холестаз
Синдром Швахмана–Даймонда		Резекция кишечника		Гепатит
Синдром Шелдона-Рея		Анастомоз Тиреотоксикоз		Цирроз печени

Таблица 2. Чувствительность и специфичность методов диагностики хронического панкреатита [24]

Диагностические методы	Чувствительность, %	Специфичность, %
УЗИ	48–90	75–90
Компьютерная томография	59–95	85–90
ЭРПХГ	68–93	89–97
Эндоскопическое УЗИ	88–100	90–100
Фекальная эластаза-1	50–93	62–93
Секретин-церулетидный тест	80–90	90–95

исходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот;

- недостаточность активации ферментов вследствие дефицита энтерокиназы и желчи;
- дискинезия ДПК и тонкой кишки, вследствие чего наблюдается нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом;
- нарушение микробиоценоза кишечника (инактивация и разрушение ферментов);
- гипоальбуминемия вследствие дефицита белка в пище (нарушение синтеза ферментов).

Последние разработки в области молекулярной биологии позволили лучше понять патогенез патологии ПЖ и панкреатита. К ним относится обнаружение мутаций гена катионного трипсиногена, регулятора белка трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), ген панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK 1) и действия цитокинов [16].

Выделяют абсолютную панкреатическую недостаточность, обусловленную уменьшением объема функционирующей ПЖ, и относительную, связанную со снижением интрадуоденального уровня pH менее 5,5, моторными нарушениями ДПК, быстрым транзитом кишечного содержимого, синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, дефицитом желчи и энтерокиназы (табл. 1).

К клиническим симптомам внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы относят понос, метеоризм, боли в животе, тошноту, рецидивирующую рвоту, снижение аппетита, общую слабость, снижение физической активности, похудание, отставание в росте (при тяжелых формах мальдигестии). Важным диагностическим признаком экзокринной недостаточности поджелудочной железы является изменение характера стула, так как проявления липазной недостаточности развиваются раньше снижения амилазной и протеазной активности. Стул становится объемным, появляется «полифекалия», каловые массы сероватого цвета, имеют «сальный» вид, появляется зловонный, гнилостный запах. Характерно наличие стеатореи.

Описаны случаи возникновения панкреатита, проявляющегося экзокринной недостаточностью ПЖ на фоне болезни Крона или язвенного колита,

желчнокаменной болезни, вследствие приема сульфасалазина, кортикостероидов, 6-меркаптопурина и азатиоприна [17]. Возникновение панкреатита при болезни Крона объясняют результатом двенадцатиперстно-кишечного рефлюкса или обструкцией сосочка [18–20]. По данным К.Е. Evans и соавт., около трети больных целиакией имеют выраженную экзокринную недостаточность поджелудочной железы [21]. Выраженность экзокринной недостаточности зависит от степени атрофии ворсинок тонкой кишки, что подтверждается увеличением содержания эластазы-1 в кале на фоне безглютеновой диеты [22, 23]. При патологии поджелудочной железы используют следующие методы диагностики:

I. Лабораторная диагностика:

1. исследование крови:

- общий анализ;
- липаза, изоферменты амилазы, С-реактивный белок;
- эластаза-1;
- трипсин и ингибитор, определение соотношения ингибитор/трипсин;
- уровень сахара крови натощак.

2. исследование мочи:

- исследование содержания панкреатических ферментов;

3. исследование кала:

- копрология – выявление стеатореи I, II, III типов, креатореи и амилореи (данное исследование целесообразно проводить до назначения панкреатических ферментов);
- липидограмма кала;
- фекальная эластаза-1.

II. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы – позволяет выявить увеличение размеров поджелудочной железы, изменение эхоплотности (отек, уплотнение, наличие включений), оценить состояние вирсунгова протока.

III. Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ).

IV. Компьютерная томография ПЖ.

V. Магнитнорезонансная холангиопанкреатография.

Используемые различные инструментальные методы и функциональные тесты для диагностики па-

Таблица 3. Состав и активность ферментативных препаратов

Препарат	Форма	Липаза	Амилаза	Протеаза	Другие компоненты
Мезим® форте	таблетка	3500	4200	250	–
Мезим® 10 000	таблетка	10000	7500	375	–
Панкреатин	таблетка	4300	3500	200	–
Панцитрат 10 000 Ед	микрогр	10000	9000	500	–
Панцитрат 25 000 Ед	микрогр	25000	22500	1250	–
Фестал	таблетка	6000	4500	300	Желчь 25 мг Гемицеллюлаза 90 мг
Панзинорм форте	драже	6000	7500	450	Холевая кислота 135 мг Пепсин 50 Ед Гидрохлориды 100 мг Соляная кислота 100 экв
Дигестал	драже	6000	5000	300	Желчь 25 мг Гемицеллюлаза 50 мг
Креон 10 000 Ед	микрогр	10000	8000	600	–
Креон 25 000 Ед	микрогр	25000	9000	1000	–

Таблица 4. Схема применения препаратов Мезим® форте и Мезим® 10 000*

Масса тела ребенка	~14 кг	~21 кг	~31 кг	~42 кг
Доза препарата	Мезим® форте		Мезим® 10 000	
	1 таблетка 4 раза в день	2 таблетки 3 раза в день	1 таб. 3 раза в день	1–2 таблетки 3 раза в день

* – из расчета 1000 ЕД липазы на кг массы тела ребенка в сутки.

тологии ПЖ имеют различную чувствительность и специфичность (табл. 2).

При выявлении симптомов, свидетельствующих об экзокринной недостаточности поджелудочной железы, необходимо рано, до развития мальабсорбции, начать заместительную терапию панкреатическими ферментами [25]. Лечение панкреатической недостаточности прежде всего должно быть направлено на ликвидацию нарушений переваривания жиров, белков и углеводов и включает назначение специальной высококалорийной диеты и заместительную терапию ферментами.

Препараты для заместительной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у детей должны [26–28]:

- иметь в своем составе липазу, расщепляющую липиды и обеспечивающую тепловой баланс организма;
- быть устойчивыми к соляной кислоте;
- обладать максимумом действия при pH 5–7;
- иметь хорошую переносимость;
- не иметь в своем составе токсичных компонентов;
- быть доступными по цене для пациентов.

Важным условием успешной терапии является оптимальное содержание в препарате липазы, так как активность липазы за связкой Трейца составляет менее 8% от исходного уровня, что говорит о ее нестабильности при транзите после приема пищи (табл. 3) [29].

Для компенсации экзокринной недостаточности поджелудочной железы эффективной является заместительная ферментная терапия препаратами, содержащими панкреатин. К широко используемым препаратам этой группы относятся Мезим® форте и Мезим® 10 000.

При подборе дозировки фермента необходимо учитывать возраст ребенка, тяжесть заболевания и другие индивидуальные факторы. Доза ферментного препарата подбирается индивидуально в течение первой недели лечения, в зависимости от выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Она рассчитывается по липазе, необходимо начинать с 1000 ЕД липазы на кг массы. В случае отсутствия эффекта доза препарата постепенно увеличивается под контролем копрологии. При тя-

желой экзокринной недостаточности поджелудочной железы используются более высокие дозировки – 4000–5000 ЕД и выше на кг массы ребенка по липазе. Средние дозировки Мезим® форте и Мезим® 10 000 у детей представлены в табл. 4.

Длительность терапии определяется индивидуально. Прием ферментов прекращают в случае исчезновения клинических и копрологических признаков мальдигестии и мальабсорбции (нарушение переваривания и всасывания).

Эффективность препарата Мезим® 10 000 в сравнении с капсулированными препаратами панкреатина для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом была доказана Е.И. Ткаченко (2007) [31]. В обеих группах больных в копрологии консистенции стула отмечалась к 5–7-му дню от начала лечения, а кратность стула – 4–5-му дню приема препаратов. Однако при применении препарата Мезим® 10 000 метеоризм и урчание в кишечнике уменьшалось к 6–7-му дню приема в отличие от капсулированного препарата панкреатина, где данные симптомы купировались лишь к 10–12-му дню лечения. Также в обеих группах больных в копрологии отмечалось уменьшение экскреции жира, мышечных волокон и зерен крахмала. Кроме того, у всех пациентов отмечалась положительная динамика показателей крови. При приеме препарата Мезим® 10 000 отмечалось более выраженное снижение уровня амилазы и липазы в сыворотке крови.

В настоящее время появились сведения о том, что применение ферментативных препаратов способствует уменьшению абдоминального синдрома, что связано с уменьшением секреторной деятельности поджелудочной железы за счет торможения выработки ферментов по принципу обратной связи при высокой концентрации протеаз в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. При этом, применение таблетированных препаратов имеет ряд преимуществ при купировании болевого синдрома. Это связано с тем, что в таблетированных препаратах активация ферментов происходит непосредственно в проксимальном отделе ДПК в отличие от капсулированных микросферических ферментативных препаратов, у которых энзимы мак-

симально активны в ее дистальном отделе [32]. Таким образом, препарат Мезим® 10 000 можно использовать для монотерапии для купирования болевого синдрома при панкреатите с умеренно выраженной экзогенной недостаточностью поджелудочной железы [33].

Успех терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы зависит от многих причин. Последние исследования не выявили существенных различий между почасовым приемом ферментных препаратов и приемом их во время еды [34]. Но все же, наиболее удобным и физиологическим для пациента является прием ферментных препаратов во время еды. В случае адекватно подобранной дозы ферментного препарата наступает значительное улучшение состояния пациента. Критериями эффективности лечения является исчезновение полифекалии, уменьшение или ликвидация диареи, нарастание массы тела, исчезновение стеатореи, амилореи и креатореи. Первой обычно на фоне терапии ферментами исчезает креаторея. Это может быть связано с тем, что секрета панкреатической липазы сохраняется несколько дольше, чем липазы. Другая причина кроется в том, что на фоне терапии ферментами 22% трипсина и только 8% липазы достигает связки Трейца в активной форме [34].

Литература:

- Lopez M.J. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J. Pediatr.* 2002; 140: 622–4.
- Werlin S.L., Kugathasan S., Frautschi B.C. Pancreatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 37: 591–5.
- Oliver M.R., Ranuh R., Heine R.G., Gegati-Levy R., Cramer J. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a 10-year experience in Melbourne. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39: Suppl. 1: S167.
- Мартынов А.В. Хирургия поджелудочной железы. Диссертация на соискание звания «доктора медицины». М.: Издательство Чичерина, 1897.
- Rhoads J.E., Folin L.S. The History of Surgery of the Pancreas. In: J.M. Howard, G.L. Jordan, H.A. Reber *Surgical Diseases of the Pancreas*. Lea and Febiger, 1987; 3–10.
- Wirsung J. Figura ductus cujusdam cum multiplicibus suis ramulis noviter in pancreatae inventis. In: *Diversis Corporibus Humanis*. Padua, 1642.
- De Graaf R. De succo pancreatico. In *Opera Omnia*. LVGD. Hvgvetan and Soc. Leiden, 1668.
- Bidloo G.B. De variis anatomico- medicis positionibus (Diss.), 1682.
- Кравец А.И., Кравец В.П. Историческое представление о поджелудочной железе. *Вісник СумДУ. Серія Медицина*, 2008; 1: 26–31.
- Bernard C. Memoire sur le pancreas et sur le roledu suc pancreatico das les phenomenes digestifs, particulierement dans la digestion des matieres d'assimilation. Paris. J.B. Balliere, 1856.
- Полякова С. И., Потапов А.С. Панкреатические ферменты в детской гастроэнтерологии – принципы назначения и выбор препарата. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.nczd.ru/art17.htm>.
- Alvarez Calatayud G., Bermejo F., Morales J.L. Acute pancreatitis in childhood. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003 Jan; 95 (1): 40–4, 45–8.
- Hadorn H.B., Verfuert M.O. Physiopathology of the exocrine pancreas in children. *Pediatr Med Chir.* 1989 Jul-Aug; 11 (4): 373–7.
- Comfort M.W., Gambrell E.E., Baggenstoss A.H. Chronic relapsing pancreatitis. A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract. *Gastroenterology.* 1968; 54: Suppl.: 760–5.
- Яковенко А.В. Хронический панкреатит, клиника и диагностика. Практикующий врач. 1998; 13: 34–5.
- Kandula L., Whitcomb D.C., Lowe M.E. Genetic issues in pediatric pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006; 8: 248–53.
- Lankish P.G., Droge M., Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut.* 1995; 37: 565–7.
- Altman H.S., Philips G., Bank S. et al. Pancreatitis associated with duodenal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1983; 78: 174–7.
- Legge D.A., Hofman H.N., Carlson H.C. Pancreatitis as a complication of regional enteritis of the duodenum. *Gastroenterology.* 1971; 61: 834–7.
- Matsumoto T., Matsui T., Iida M. et al. Acute pancreatitis as a complication of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84: 804–7.
- Evans K.E., Leeds J.S., Morley S., Sanders D.S. Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? *Dig Dis Sci.* 2010 Oct; 55 (10): 2999–3004. Epub 2010 May 11.
- Nousia-Arvanitakis S., Karagiozogiou-Lamboudes T., Aggouridaki C., Malaka-Lambrellis E., Galli-Tsinopoulou A., Xefteri M. Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29 (1): 81–5.
- Walkowiak J., Herzig K.H. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31 (5): 425–30.
- Лопаткина Т.Н., Авдеев В.Г. Диагностика и консервативное лечение хронического панкреатита (лекция). Клиническая фармакология и терапия. 2003; 12 (1): 13–7.
- Lankisch P.G. *Pancreasfunktions-Diagnostik in der Praxis*. Materia Medica Nordmark. 1985; 37: 61–76.
- Graham D.Y. Treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Pract. Gastroenterol.* 1980; 4: 18–23.
- Яковенко Э.П. Ферментные препараты в клинической практике. Клиническая фармакология и терапия. 1998; 7: 17–20.
- Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Селиверстова Т.Р. Современная ферментная терапия хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 5: 109–12.
- Белоусов Ю.В. Заболевания поджелудочной железы у детей: панкреатит или панкреатопатия? *Здоровье Украины.* 2004; 26: 28–32.
- Сереброва С.Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению. *Русский Медицинский Журнал. Болезни органов пищеварения.* 2008; 10: 1: 30.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *Consilium medicum Ukraina.* 2007; 1: 5: 16–20.
- Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Хронический панкреатит: клинико-патогенетические аспекты противобольной и заместительной терапии. *Справочник поликлинического врача.* 2008; 1: 48–53.
- Шифрин О.С. Ферментные препараты в лечении внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. *Consilium Medicum.* 2007; 5: 94–8.
- DiMaggio E.P., Malagelada J.R., Go V.L., Moertel C.G. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *Engl J Med.* 1977 Jun 9; 296 (23): 1318–22.