

КЛИНИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Пахомова И. Г.

Государственная медицинская академия имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Несмотря на значительные успехи современной диагностики и фармакотерапии, проблема сочетанных заболеваний относится к числу самых сложных разделов терапии. Одним из примеров такого комплекса в клинической гастроэнтерологии является сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хронического панкреатита, что способствует большей торпидности клинического течения последнего и нередко росту числа осложнений. В статье рассматриваются общность патогенетических механизмов формирования данных заболеваний, а также подходы к терапии. Особое внимание уделяется купированию болевого абдоминального синдрома панкреатического происхождения с позиции секретолитической, а также полиферментной терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический панкреатит, болевой абдоминальный синдром, секретолитики, ферментные препараты

SUMMARY

Despite the meaningful achievements in modern diagnosis and pharmacotherapy a problem of diseases which combine with each other still remains one of most complicated parts of therapy. In gastroenterology we could set for example combination GERD and pancreatitis. In this case pancreatitis is more severe and more often than not has a number of complications. This article includes the information about circumstances of pathogenesis and treatment such kind of patients. It has been regarded specially the aspects of treatment of abdominal pain syndrome using secretolytic and enzymatic therapy.

Key words: GERD, pancreatitis, abdominal pain syndrome.

Широкая распространенность хронических кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) органов пищеварения, нередко недостаточное качество диагностического поиска, возможность развития серьезных осложнений, необходимость крупных финансовых ассигнований для реализации лечебных программ обуславливают актуальность данной проблемы для практического здравоохранения. Безусловно, феноменология данной группы заболеваний в настоящий период расширилась до качественно нового уровня, выходящего за рамки собственно гастроэнтерологии, привлекая внимание специалистов различных направлений: кардиологов, пульмонологов, отоларингологов, хирургов и даже онкологов.

В настоящее время к КЗЗ относят сравнительно большое количество заболеваний пищеварительного тракта, в развитии и поддержании которых кис-

лотно-пептический фактор играет существенную роль. Среди данной группы заболеваний наиболее распространены в популяции гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); язвенная болезнь; неязвенная (функциональная) диспепсия; гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов; синдром Золлингера — Эллисона.

Общность патогенетических механизмов формирования кислотозависимых форм патологии органов пищеварения вытекает из положения, выдвинутого известным австрийским ученым К. Schwarz (1910), которое гласит: «Без кислоты нет язвы», что с современных позиций развития гастроэнтерологии позволяет нам утверждать: «Без кислоты нет не только язвы, но и других КЗЗ». В этой связи вполне обоснованно можно отнести к группе КЗЗ и хронический

панкреатит (ХП), теоретической базой для которого служат приоритетные в мировом отношении исследования сотрудников лаборатории И. П. Павлова, посвященные изучению функциональных взаимосвязей физиологической регуляции деятельности пищеварительной системы. Еще в конце XIX века И. Л. Долинским и Л. Д. Попельским была доказана тесная сопряженность между панкреатической секрецией и поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку (ДПК) соляной кислотой, которая является физиологическим стимулятором секреторной деятельности поджелудочной железы (ПЖ) через образование таких гормональных субстанций, как секретин и холецистокинин [5]. Вместе с тем, несмотря на ведущую роль повреждающего действия собственно панкреатических ферментов в развитии воспалительно-дистрофических изменений pancreas, гиперсекреция соляной кислоты имеет также кардинальное значение в запуске данных патологических процессов.

Значительные успехи, достигнутые в современных диагностике и фармакотерапии, не решили проблему ХП, который остается одним из наиболее сложных разделов не только панкреатологии, но и клинической гастроэнтерологии в целом. ХП по распространенности, росту заболеваемости, временной нетрудоспособности и причине инвалидизации является актуальным как с социальной, так и экономической позиций, что подтверждается данными эпидемиологического анализа. Так, в структуре патологии органов желудочно-кишечного тракта он занимает от 5,1 до 9%, а в общей клинической практике — от 0,2 до 0,6% [14]. Сохраняется общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, а в России драматичность ситуации обусловлена ростом распространенности ХП не только среди взрослых (составляет 27,4–50 случаев на 100 тысяч населения), но и подростков и лиц молодого возраста [13].

Вместе с тем клинико-социальная значимость прогрессирующего течения данного страдания проявляется в его крайне негативном влиянии на качество жизни пациентов. Известно, что в большинстве случаев ХП имеет прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, стойкой персистенцией болей, когда больным необходимо строгое, зачастую пожизненное соблюдение диеты, постоянное медикаментозное лечение. Чрезвычайно высокое клиническое значение ХП неотъемлемым образом связано с риском развития осложнений, летальность при которых составляет до 5,5% [14].

Особенности клинического течения хронического панкреатита часто определяются его сочетанием с другими заболеваниями в условиях полиморбидности современного пациента. Данного рода сочетания, как правило, способствуют большей торпидности клинического течения панкреатита

и нередко ростом числа осложнений. Так, по данным проведенного нами исследования установлено, что ХП, сочетающийся с гипертонической болезнью (ГБ), по сравнению с изолированной формой заболевания характеризуется большей выраженностью болевого абдоминального и диспептического синдромов с тенденцией к более длительным обострениям и более низкой эффективностью базисной терапии [15]. Сопутствующие ХП обструктивные заболевания легких на фоне ухудшения вентиляции и газообмена, нарушения гемостаза также влияют на клиническое течение и рецидивы ХП [7]. Особенностью клинического течения ХП в сочетании с ИБС является синдром гипервязкости крови, который сопровождается систоло-диастолической дисфункцией желудочков сердца, формированием умеренной легочной гипертензии и умеренным нарушением газового состава крови, что приводит к нарушениям в системе гемостаза и развитию ишемии и фиброза ткани ПЖ, ухудшению состояния больного и снижению качества его жизни [7].

Данный факт распространяется и на совместное течение заболеваний органов пищеварения. Так, в условиях сочетания ХП и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки либо ХП и хронического холецистита (как калькулезного, так и бескаменного) существенно отягощается течение патологического процесса [1, 7]. При этом повышается риск развития осложнений (гастродуоденальное кровотечение и т. д.).

По данным исследований последних лет, нередко встречается сочетанное течение ХП и ГЭРБ [3, 6]. При этом на фоне обострения патологии поджелудочной железы достаточно часто «игнорируется» симптоматика ГЭРБ, что, безусловно, отражается не только на качестве лечения данной категории больных, но и затрагивает социально-экономические аспекты проблемы сочетанных заболеваний. А между тем за последние десятилетия клинико-эпидемиологическая структура ГЭРБ приобрела актуальное широкомасштабное в мировом отношении значение, обусловленное не только расширением жалоб «внепищеводного» характера, но и ростом таких осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [29]. Так, изжога, которая является наиболее часто встречающимся симптомом ГЭРБ, ухудшает качество жизни у 60% европейских респондентов [10], при этом степень снижения качества жизни сопоставима с таковой у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и язвенной болезнью [8]. По результатам же российских исследований, проведенных в Новосибирске, Санкт-Петербурге и Красноярске,

было отмечено, что от изжоги страдают около 60% жителей Новосибирска и примерно 46% жителей Санкт-Петербурга и Красноярска [10].

Если говорить о клинических проявлениях ХП, которые в наибольшей мере определяют снижение качества жизни, то, как известно, самыми тягостными из них для больных являются болевой абдоминальный синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ. При этом важно отметить, что абдоминальная боль и внешнесекреторная недостаточность ПЖ не только в собственно клиническом отношении, но и по частоте встречаемости являются доминирующими симптомами ХП. Известно, что боль в развернутую стадию хронического панкреатита регистрируется в 80–90% случаев, синдром экзокринной недостаточности — в 5–15%, синдром панкреатогенного сахарного диабета — от 3 до 10% [21]. При этом ведущим и наиболее упорным в дебюте ХП является болевой абдоминальный синдром, который может приводить порой к недоеданию, кахексии, наркологической зависимости, а в ряде случаев и к оперативным вмешательствам. Функциональная недостаточность ПЖ в начале заболевания имеет минимальные проявления, а по мере фиброзирования органа и атрофии ацинарных и островковых клеток, когда в патологический процесс вовлекается не менее 90% активно функционирующей паренхимы ПЖ, боль, как правило, стихает, при этом прогрессирует панкреатическая недостаточность, что приводит к явлениям мальдигестии и мальабсорбции. Вместе с тем на данном этапе течения ХП может быть отмечено усиление болевого панкреатического синдрома, обусловленного метеоризмом, возникающим как за счет снижения внешнесекреторной деятельности ПЖ, так и в результате нарушения моторики и нормальной микрофлоры кишечника [2].

Важно отметить, что возникновение или усиление метеоризма у больных с сочетанным течением ХП и ГЭРБ неизбежно приводит к усугублению течения последней, провоцируя появление выраженной изжоги, а также чувства дискомфорта, болей в эпигастрии и/или за грудиной, в области мечевидного отростка. Нельзя не учитывать и тот факт, что у пожилых больных (согласно нашим наблюдениям) с длительным анамнезом ХП и ГЭРБ болевой синдром может и вовсе не отмечаться, лишь изредка проявляется изжога, в то время как морфологические изменения поджелудочной железы и слизистой пищевода могут иметь выраженный характер. Кроме того, почти у всех больных как при изолированных вариантах, так и при сочетанном течении ГЭРБ и ХП наблюдаются нарушения эвакуаторной функции желудка, проявляющиеся чувством быстрого насыщения, вздутием живота, тошнотой, рвотой.

Учитывая вышеперечисленные клинико-эпидемиологические данные о заболеваемости и ХП, и ГЭРБ, можно сказать, что проблема сочетанного

течения двух указанных патологий весьма актуальна в плане как ранней инвалидизации и снижения трудоспособности данной категории больных, так и возможной интерференции основных предикторов, отражающих риск фатальных исходов. Данные факты зачастую обусловлены наряду с высокой распространенностью ГЭРБ, а также ХП в российской популяции достаточно плохой осведомленностью больных о наличии у них заболевания, неадекватным порой назначением лекарственной терапии, зачастую низкой ее эффективностью и полипрагмазией.

Среди возможных патогенетических аспектов формирования сочетанной патологии в рамках ХП и ГЭРБ, включающих дуоденостаз, нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта и т. д., значительное место занимает состояние гиперацидности. Нами уже упоминалось, что и ГЭРБ, и ХП в настоящее время рассматриваются как кислотозависимые заболевания, при которых факторы агрессии желудочного содержимого, в частности соляная кислота, имеют важные, а ряде случаев приоритетные позиции. По данным Н. Б. Губергриц и соавт., практически у всех пациентов, страдающих ХП, выявляется эзофагит той или иной степени выраженности [6].

Учитывая кислотозависимый характер данных заболеваний, вполне логичным представляется использование препаратов, действие которых направлено на нейтрализацию или подавление выработки соляной кислоты париетальными клетками. На сегодняшний день среди антисекреторных препаратов ингибиторы протонной помпы (ИПП) как самые мощные подаватели желудочной секреции являются, согласно Генвальскому соглашению 1997 года, основными средствами лечения ГЭРБ (23).

Вместе с тем лечение ХП с проявлением абдоминальной боли и экзокринной недостаточности поджелудочной железы является нелегкой задачей как в силу объективных трудностей, связанных с многофакторностью патогенетических механизмов их формирования, так и вследствие широкого диапазона возможностей выбора оптимальной схемы лечения или наиболее эффективного препарата. При этом выбор терапии определяется исходя из целей лечения ХП, каковыми являются обеспечение функционального покоя поджелудочной железы, купирование боли и восстановление внешнесекреторной недостаточности органа. Для купирования абдоминальной боли при хроническом панкреатите используются различные методы лечебного воздействия, включающие спазмолитики, анальгетики. Кроме того, используются ингибиторы панкреатической секреции, такие как аналоги соматостатина, энкефалинов, а также блокаторы секреции соляной кислоты [20]. Вместе с тем, как известно, антисекреторные средства являются важной составляющей комплексной терапии пациентов с ХП для обеспе-

ния физиологического покоя органа. Современные публикации отмечают, что «уменьшения... болевых ощущений можно достичь... опосредованно через ингибирование синтеза соляной кислоты» [12]. Однако необходимо учитывать и тот факт, что ингибиторы секреции соляной кислоты блокируют в основном гуморальный секретин-опосредованный путь панкреатической секреции, тогда как вагусная стимуляция выработки ферментов в большей мере сохраняется. Следовательно, при сочетанном течении ХП и ГЭРБ необходимо также назначение препаратов, воздействующих на другие патогенетические звенья ХП.

Анальгетики и спазмолитики практически всегда используются в терапии обострений ХП, обладая универсальными свойствами купирования абдоминальной боли, особенно в случаях ишемии органа, периневрального воспаления и фиброза [18].

Актуальность проблемы сочетанных заболеваний обусловлена определенными трудностями не только в диагностике, но и в подборе качественной и оправданной терапии, поскольку вероятность развития побочных эффектов зависит и от числа принимаемых лекарственных препаратов [17]. В этой связи одним из наиболее важных вопросов лечения больных с сочетанием ХП и ГЭРБ является проблема преодоления полипрагмазии, особенно актуальной в терапии лиц пожилого возраста. При этом в условиях российской действительности необходимо иметь в виду фактор выбора лекарственных препаратов с учетом не только клинко-патогенетических, но и социально-экономических условий. Следовательно, речь должна идти о назначении препаратов с суммационным клиническим эффектом. Примером такого подхода в панкреатологии является полиферментная терапия, которая долгие годы назначалась только в варианте заместительной терапии.

Однако в последнее время особое внимание уделяется возможности использования ферментных препаратов для купирования боли панкреатического происхождения за счет механизма обратного торможения выработки ферментов ПЖ, изучение которого началось еще в 1970 году [22].

Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов поджелудочной железой осуществляется по механизму обратной связи [7]. При поступлении ферментов (в частности, протеаз) в просвет двенадцатиперстной кишки происходит их взаимодействие с холецистокинин (ХЦК)-рилизинг-пептидом. При достаточном уровне панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке происходит инактивация рилизинг-пептида, снижение синтеза ХЦК и, как следствие, снижение выработки ферментов поджелудочной железой. Если же ферментов поджелудочной железы в просвете двенадцатиперстной кишки недостаточно, то ХЦК-рилизинг-пептид не инактивируется, происходит

повышение продукции ХЦК и, как следствие, стимуляция выработки ферментов поджелудочной железой. В результате при наличии хронического панкреатита усиливается аутолиз, повышается внутрипротоковое давление из-за увеличения объема секрета и панкреатическая боль усиливается.

Таким образом, ферментная терапия не только замещает дефицит панкреатических ферментов в кишечном пищеварении, но и минимизирует секреторную деятельность поджелудочной железы, способствуя «функциональному» покою органа за счет торможения выработки энзимов ПЖ по принципу обратной связи [9]. При этом необходимо подчеркнуть, что при добавлении антисекреторных средств к лечению ферментными препаратами отмечается повышение эффективности последних в терапии ХП [8].

Важно также отметить использование полиферментных препаратов и в варианте собственно заместительной терапии для купирования недостаточности внешне-секреторной функции ПЖ. Показаниями являются стеаторея, метеоризм, похудание. Выбор ферментного препарата основывается на высоком содержании липазы, наличии защитной кислотоустойчивой оболочки, отсутствии желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты вызывают усиление секреции ПЖ, а также хологенную диарею).

В этой связи энтеросолюбильные микросферические ферментные препараты, по-видимому, имеют преимущество в купировании экзокринной недостаточности ПЖ, тогда как проявления болевого синдрома уменьшаются менее значительно [24, 26]. Данный феномен, скорее всего, может объясняться тем, что ингибирование панкреатической секреции по механизму обратной связи зависит от наличия высоких концентраций протеаз именно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, а энтеросолюбильные ферментные препараты достигают максимальной активности в дистальном отделе последней, обладая при этом меньшей эффективностью в инактивации ХЦК-рилизинг-пептида, снижении холецистокинина и, следовательно, в купировании боли панкреатического происхождения [24].

Уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приема полиферментных препаратов также показано и в работах ряда зарубежных исследований [26, 27]. При этом обосновывается, в частности, точка зрения о том, что таблетированные полиферментные препараты имеют определенные преимущества в купировании болевого абдоминального синдрома, поскольку активация содержащихся в них энзимов начинается



непосредственно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя поджелудочной железы и стиханию абдоминальной боли панкреатического происхождения.

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что алгоритм лечения хронического панкреатита с болевым синдромом, предложенный в 1998 году Американской гастроэнтерологической ассоциацией, ориентирует врача на использование именно таблетированных ферментных препаратов [28].

Среди таблетированных ферментных препаратов с кислотоустойчивой оболочкой широкое применение в лечении различных форм хронического панкреатита находит препарат мезим форте 10000.

Кислотоустойчивая оболочка таблетки мезим форте 10000 не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате ферменты от инактивации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходят при значениях pH, близких к нейтральным, что имеет место в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки.

Отечественными авторами проведен ряд исследований с использованием данного ферментного препарата в терапии болевого синдрома панкреатического происхождения, которые показали, что болевой абдоминальный синдром у больных, принимавших мезим форте 10000, купировался достоверно ($p < 0,05$) быстрее (в среднем уже к пятым суткам), чем в группе пациентов, лечившихся капсулированным препаратом панкреатина [4], а также возможность применения мезим форте 10000 у большинства пациентов без использования ингибиторов секреции соляной кислоты (назначение последних является обязательным при назначении безоболочечных ферментных препаратов), в купировании болевого синдрома при ХП, что значительно повышает рентабельность лечения [19].

Наш клинический опыт использования ферментного препарата мезим 10000 в коррекции эк-

зокринной недостаточности ПЖ у пациентов с ХП показал, что динамика частоты и консистенции стула на фоне приема мезим 10000 была практически сопоставима с таковой у пациентов, принимающих препарат капсулированного панкреатина (креон 10000). При оценке содержания копрологической эластазы на фоне лечения была отмечена положительная динамика у пациентов, принимающих мезим 10000, сопоставимая с результатами динамики уровня эластазы-1 у пациентов, получавших креон 10000 [16].

В зависимости от наличия и/или преобладания болевого синдрома и экзокринной недостаточности ПЖ может быть использован ряд вариантов и режимов дозирования ферментного препарата мезим форте 10000, представленных в *таблице*.

Для купирования абдоминальной боли у больных хроническим панкреатитом мезим форте 10.000 следует назначать по 1–2 таб. 3 раза в день (во время каждого основного приема пищи). По 2 таб. на каждый прием пищи показаны при выраженном болевом синдроме, когда увеличение концентрации вводимых *per os* в составе ферментного препарата протеаз будет способствовать скорейшему достижению желаемого клинического эффекта. Критерий прекращения лечения мезимом форте 10000 при изолированном болевом синдроме — стойкое купирование болей (обычно этого удается достичь к 10–14-му дню от начала лечения. В дальнейшем возможен прием препарата в режиме *on demand* (по требованию). При сочетании у больного хроническим панкреатитом болевого абдоминального синдрома и синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы именно последний будет определять длительность заместительной полиферментной терапии вплоть до необходимости в тяжелых случаях выраженной внешнесекреторной недостаточности постоянного приема мезима форте 10000.

Таким образом, на сегодняшний день полиферментная терапия занимает одно из ведущих направлений комплексного подхода в лечении па-

ВАРИАНТЫ, РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИЕМА МЕЗИМА 10000 В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Клинический вариант ХП	Доза мезима форте 10000	Длительность приема
1. С изолированным болевым синдромом	При умеренной выраженности боли: 1 таб. 3 раза в день При выраженной боли: 2 таб. 3 раза в день (наряду с приемом спазмолитиков либо анальгетиков)	До купирования боли (в среднем 10–14 дней), затем — по требованию
2. С болевым синдромом и внешнесекреторной недостаточностью	В среднем по 2 таб. 3 раза в день	От 10 дней до 1 месяца, затем — по требованию
3. С внешнесекреторной недостаточностью	При легкой степени: 1 таб. 3 раза в день При умеренной: 2 таб. 3 раза в день При выраженной: 3 таб. 3 раза в день	1 месяц с учетом выраженности (вплоть до постоянного приема при необходимости)

циентов с ХП. Необходимо отметить и тот факт, что, минимизируя и/или купируя явления мальдигестии и мальабсорбции, полиферментные препараты опосредованно воздействуют и на проявления метеоризма, тем самым уменьшая клиническую симптоматику ГЭРБ (частую отрыжку, чувство дискомфорта и тяжести в эпигастрии), что особенно актуально для пациентов с сочетанным течением ХП и ГЭРБ. Использование препарата мезим 10000 существенно повышает клинические возможности купирования абдоминальной боли панкреатического происхождения, а также кор-

рекции экзокринной недостаточности ПЖ, тогда как антисекреторная терапия дополнительно обеспечивает создание физиологического покоя поджелудочной железы, повышает эффективность полиферментной терапии, а также купирует проявления ГЭРБ. Следовательно, терапия пациентов с сочетанным течением ХП и ГЭРБ должна быть основана на комплексном лечебном подходе, включающем полиферментные препараты, антисекреторные средства, а при необходимости — анальгетики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, С. А. Некоторые из основных механизмов патогенеза хронического панкреатита при желчнокаменной болезни/С. А. Баранов//Клин. мед. — 1988. — Т. 66, № 6. — С. 26–29.
2. Богер, М. М. Панкреатиты/М. М. Богер. — Новосибирск: Наука, 1984. — 198 с.
3. Васильев, Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетающаяся с хроническим панкреатитом и язвенной болезнью/Ю. В. Васильев, А. А. Машарова, О. Б. Янова//Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. — Красноярск, 2005. — С. 18–19.
4. Гриневич, В. Б. Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии/В. Б. Гриневич, И. В. Богданов, О. А. Саблин//Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2004. — № 2. — С. 16–23.
5. Гриневич, В. Б. Клиническое обоснование применения и эффективность нексиума в комплексной терапии хронического панкреатита/В. Б. Гриневич, Ю. П. Успенский, В. П. Ласый и др.//Гастроэнтерол. СПб. — 2002. — № 1. — С. 20–22.
6. Губергриц, Н. Б. Особенности лечения больных хроническим панкреатитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/Н. Б. Губергриц, Н. А. Крюк//Гастроэнтерол. СПб. — 2007. — № 1–2. — С. 114.
7. Губергриц, Н. Б. Клиническая панкреатология/Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христин. — Донецк: Лебедь, 2000. — 412 с.
8. Калинин, А. В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция/А. В. Калинин//Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 3. — С. 13–17.
9. Коротько, Г. Ф. Секретция поджелудочной железы/Г. Ф. Коротько. — М.: Трида-Х, 2002. — 224 с.
10. Маев, И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь/И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, М. И. Щекина//Лечащий врач. — 2004. — № 4. — С. 21–33.
11. Маев, И. В. Хронический панкреатит/И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М.: Медицина, 2005.
12. Маев, И. В. Хронический панкреатит: (алгоритм диагностики и лечебной тактики). Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов: Учебное пособие/И. В. Маев, А. Н. Казюлин, А. А. Самсонов и др. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2006. — 104 с.
13. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит/О. Н. Минушкин//Тер. арх. — 2001. — Т. 73, № 1. — С. 62–65.
14. Нестеренко, Ю. А. Хронический панкреатит/Ю. А. Нестеренко. — М.: Мокеев, 2000. — С. 5–20.
15. Пахомова, И. Г. Клинико-психосоматические особенности и качество жизни больных рецидивирующей формой хронического панкреатита, сочетающегося с гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук/И. Г. Пахомова. — СПб, 2003. — 23 с.
16. Ткаченко, Е. И. Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом/Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, И. Г. Пахомова//Гастроэнтерология. Приложение к Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 38–42.
17. Успенский, Ю. П. Проблема сочетанной патологии в клинике гастроэнтерологии: возможности преодоления полипрагмазии/Ю. П. Успенский//Гастроэнтерол. СПб. — 2005. — № 3–4. — С. 33–36.
18. Успенский, Ю. П. Синдром абдоминальной боли в гастроэнтерологической практике (анализ проблемы)/Ю. П. Успенский, И. Г. Пахомова//Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — № 5. — С. 21–31.
19. Шифрин, О. С. Клиническое применение препарата мезим форте 10000 при болевой форме хронического панкреатита/О. С. Шифрин, Е. Ю. Юрьева//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 5. — С. 54–58.
20. Яковенко, А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита/А. В. Яковенко//Клинич. мед. — 2001. — Т. 79, № 9. — С. 15–20.
21. Buchler, M. W. Поджелудочная железа: Заболевания/М. W. Buchler, W. Uhl, P. Malferstheiner. — Karger, 2004. — 186 с.
22. Ihse, I. Pancreatic pain: Is there a medical alternative to surgery?/I. Ihse, R. Andersson, J. Axelson//Digesti. — 1993. — Vol. 54, Suppl. 2. — P. 30–34.
23. Johnsson, F. One week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease/F. Johnsson, L. Weywadt, J. H. Solhaug et al.//Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 33. — P. 15–20.
24. Malesci, A. No effect of long term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patient with chronic pancreatic/A. Malesci, E. Gala et al.//Scand. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30. — P. 392.
25. Pulverer, G. Mikroflora-associated defense stimulating factors/G. Pulverer, H. Lioe Ko, J. Beuth//Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 32, Suppl. 222. — P. 107–111.
26. Ramo, D. J. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency/D. J. Ramo et al.//Scand. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 24. — P. 688.
27. Slaff, J. I. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion/J. I. Slaff, D. Jacobson et al.//Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87. — P. 44.
28. Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA Medical Position Statement//Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.
29. Wiklund, I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease/I. Wiklund//Dig. Dis. — 2004. — Vol. 22. — P. 108–114.