

Полиферментные препараты в терапии хронического панкреатита

К.м.н. И.Г. Пахомова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Актуальность проблемы. Эпидемиологические аспекты

Проблема хронических панкреатитов (ХП) остается одной из наиболее актуальных в гастроэнтерологии, что объясняется как широкой распространенностью заболевания, так и расширением диагностических возможностей современной медицины. Известно, что первичная заболеваемость хроническим панкреатитом в мире составляет 4–10 случаев на 100 тысяч населения в год. При этом за последние 40 лет произошел примерно двукратный прирост заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, а первичная инвалидизация достигает 15%. В развитых странах в последние годы ХП заметно «помолодел»: средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, причем среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин. Это связано не только с улучшением способов диагностики заболевания, но и с увеличением употребления алкоголя в некоторых странах, изменением пищевых привычек и усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, которые, влияя на геном клетки, ослабляют механизмы резистентности.

Нельзя не отметить и тот факт, что в последние годы очевидна избыточная легкость постановки диагноза ХП, обусловленная некоторой стереотипностью мышления врачей, их недостаточным профессионализмом, а главное – переоценкой данных дополнительных методов исследования. Самые разнообразные нарушения пищеварения, зачастую не связанные с поражением поджелудочной железы (ПЖ), появление повышенной экзогенности, неоднородности органа нередко рассматриваются в качестве достаточного основания для диагностики ХП.

Немаловажным в клиническом и социальном плане являются и такие особенности ХП, как прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности, персистенция болей и диспептического синдрома, необходимость соблюдения диеты, зачастую постоянного приема ферментных препаратов, а также недостаточная разработанность вопросов первичной и вторичной профилактики заболевания. Чрезвычайно высокое клиническое значение ХП неотъемлемым образом связано с риском развития осложнений, летальность при которых составляет до 5,5%. Однако, отсутствие развития у больного осложнений ХП отнюдь не обеспечивает благоприятный прогноз последующего течения заболевания. Со временем у больных с ХП, особенно при неэффективном лечении, прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, может присоединиться абдоминальный ишемический синдром и возрастает частота возникновения панкреатогенного СД.

Этиологические факторы ХП

К развитию ХП могут приводить различные факторы. Несомненными являются алкоголь (преимущественно у мужчин) и заболевания желчного пузыря и желчных путей (преимущественно у женщин). Известно, что в России алкогольные панкреатиты регистрируются у 25–50% больных (в основном мужчин), в мире от 35 до 95%. ХП, развивающийся в связи с алкогольной интоксикацией, достаточно хорошо изучен. При этом, токсическая доза этанола для женщин в 2 раза меньше, чем для мужчин. Вместе с тем, не выявлена четкая граница токсичности, ниже которой хронический алкогольный панкреатит не развивается. И хотя риск развития заболевания возрастает в геометрической прогрессии с повышением дозы употребляемого алкоголя, есть данные о том, что хронический алкогольный панкреатит может сформироваться и при умеренном употреблении алкоголя, например, 20 г/день.

Холепанкреатиты, встречающиеся у 30–40% пациентов (в основном женщин), также являются одной из значимых причин формирования ХП. При этом нельзя не отметить, что квота патологии гепатобилиарной зоны в последние годы имеет тенденцию к увеличению.

К этим двум главным этиологическим группам примыкает третья – патология области большого дуоденального сосочка (папиллиты, язвы, дивертикулы и др.).

В последние годы нередко диагностируется наследственный ХП, в том числе и муковисцидоз (чаще у детей), что обусловлено расширением возможностей генетического тестирования. Более редкими причинами развития ХП считаются лекарственные препараты и токсические вещества, гиперлипидемия, гиперпаратиреоз, белковая недостаточность, гиповитаминозы (квашиноркор), травмы ПЖ, в том числе и послеоперационные, метаболический ацидоз, гормональные и циркуляторные расстройства.

Классификация ХП

Что касается современных классификаций ХП, то в большинстве они сложны и громоздки, что затрудняет пользование ими в практической работе, либо излишне упрощены. Единой общепринятой классификации ХП нет. Обобщение последних данных по этиологии и патогенезу ХП нашло свое отражение в классификационной системе TIGAR-O (названа по первым буквам основных факторов риска – Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrentandsevereacute pancreatitis, Obstructive), согласно которой выделяют следующие варианты ХП:

– **Токсико-метаболический:** алкогольный; нико-

тиновый; гиперкальциемический; гиперлипидемический; при хронической почечной недостаточности; медикаментозный; токсический (органические составляющие)

– **Идиопатический:** раннее начало, позднее начало, тропический (тропический кальцифицирующий и фиброкалькулезный тропический диабет) и другие

– **Генетический:** аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный

– **Аутоиммунный:** изолированный; синдромный (ассоциированный с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника, первичным билиарным циррозом печени)

– **Рецидивирующий и тяжелый острый панкреатит:** постнекротический (тяжелый острый панкреатит); рецидивирующий острый панкреатит; сосудистые заболевания (ишемический); радиационное повреждение

– **Обструктивный:** pancreasdivizum; дисфункция сфинктера Одди (противоречиво); обструкция протока (например, опухолью); периапулярный дивертикул двенадцатиперстной кишки; посттравматическое повреждение панкреатического протока

Данная классификация ориентирует на понимание причин, вызывающих ХП и проведения соответствующей диагностической и лечебной тактики. В этом ее основное достоинство и привлекательность для практики. Нельзя не отметить, что в ней отсутствуют такие формы, как билиарнозависимый и инфекционный панкреатит, представленные в отечественной систематизации ХП В.Т.Ивашкина и соавт. (В.Т.Ивашкин и соавт., 1990).

Клинические проявления ХП

Основные клинические проявления ХП складываются из ряда синдромов: болевого, экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности, трофологических расстройств, синдромов воспалительной и ферментативной интоксикации, выраженных изменений психологического статуса пациентов, а также возможных осложнений заболевания. Однако, самыми тягостными для больных проявлениями, которые в наибольшей мере определяют снижение их качества жизни, являются болевой абдоминальный синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Важно отметить, что абдоминальная боль и внешнесекреторная недостаточность ПЖ не только в собственном клиническом отношении, но и по частоте встречаемости являются доминирующими симптомами ХП. Известно, что боль в развернутую стадию хронического панкреатита регистрируется в 80–90%, синдром экзокринной недостаточности – в 5–15%, синдром панкреатогенного сахарного диабета – от 3 до 10% случаев. При этом проявления болевого синдрома наиболее выражены в дебюте ХП, тогда как функциональная недостаточность ПЖ в начале заболевания имеет минимальные проявления. Вместе с тем, по мере фиброзирование 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. Вместе с тем, на данном эта-

пе 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.

Болевой абдоминальный синдром является ведущим и наиболее упорным проявлением ХП, что может приводить порой к недоеданию, кахексии, наркологической зависимости, а в ряде случаев и к оперативным вмешательствам. Лишь в отдельных ситуациях, согласно нашим наблюдениям, у пожилых больных с длительным анамнезом заболевания и выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ боли могут не отмечаться.

Болевой синдром у больных ХП варьирует в широком диапазоне. Панкреатиту свойственна локализация боли в подложечной области, левом подреберье и, как правило, ее левосторонняя иррадиация (область левой половины грудной клетки, левой лопатки, поясничной области слева и опоясывающие). При наличии воспалительного процесса в области головки ПЖ боли определяются в правом подреберье, эпигастрии (при локализации воспалительного процесса в области тела железы) с иррадиацией в область VI–XI грудных позвонков. Определение боли в левом подреберье характерно для поражения хвоста ПЖ. При тотальном поражении органа боль определяется во всей верхней половине живота и носит опоясывающий характер. При прогрессировании внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ХП присоединяется вторичный энтерит, при этом боли в эпигастрии и левом подреберье стихают, а доминируют боли схваткообразного характера вокруг пупка. У больных алкогольными панкреатитами чаще наблюдаются боли в правом подреберье из-за гепато-, холецистопатий, дуоденитов.

При ХП наиболее характерна иррадиация болей в левую половину грудной клетки сзади, в левую половину поясницы по типу «левого полупояса» или по типу «полного пояса». Возможна также иррадиация в другие зоны: в спину, влево под лопатку, в левую руку и левое плечо, в правое плечо, правую руку и под правую лопатку. По своему характеру боль при ХП ранняя приступообразная после еды, усиливающаяся при приеме жирной, жареной пищи, алкоголя. При этом варьирует от слабовыраженной боли до постоянной, нестерпимой.

Причины и механизмы возникновения болей при ХП неоднородны. Основное значение в возникновении болей придается повышению внутрипротокового давления, растяжению капсулы при отеке железы и увеличению внутритканевого давления, раздражению париетального листка брюшины, а также воспалительным и склеротическим изменениям в паренхиме железы, приводящим к развитию невринома. Некоторые авторы относят также к факторам, индуцирующим боль при панкреатитах, деструкцию протокового эпителия в связи с выраженным фиброзом, панкреатическую интерстициальную ишемию. Боли могут быть связаны и с наличием псевдокист с перифокальным воспалением.

Все указанные механизмы у конкретного больного могут встречаться отдельно или в сочетании между собой с тем или иным постоянством. Вместе с тем, основное значение придается увеличению объема секреции

ПЖ, когда в большинстве случаев болевой синдром при ХП обуславливается секреторным напряжением органа.

Из диспептических симптомов наиболее характерными и ранними, но недостаточно специфичными, являются, прежде всего, чувство тяжести в животе после приема пищи, отрыжка, вздутие и распирание живота, снижение аппетита, тошнота и, у части больных, – рвота, которая не приносит облегчения. У ряда пациентов (30–52%) с ХП возникает снижение массы тела, развивающееся как вследствие нарушения процесса всасывания в кишечнике, так и по причине отказа от пищи из-за страха перед развитием абдоминальных болей.

К клиническим проявлениям **внешнесекреторной недостаточности** ПЖ относят: различные расстройства стула (запоры, поносы, увеличение массы кала и изменение его цвета, наличие в нем не переваренной пищи и так называемый «жирный» кал), похудание. При этом страдает основная физиологическая функция органа, связанная с уменьшением выработки ферментов, с нарушением их активации, а также разрушением, что приводит в дальнейшем к явлениям мальдигестии и мальабсорбции, и нарушениям состава микрофлоры кишечника.

При снижении внешнесекреторной функции ПЖ нарушение всасывания жиров и белков наблюдается в 90% случаев. Однако, наиболее ранним клиническим проявлением является развитие стеатореи вследствие снижения секреции липазы. Нарушение секреции бикарбонатов ПЖ еще больше ограничивает переваривание липидов за счет инактивации липазы и нарушения образования мицелл из-за преципитации желчных кислот. Недостаточная секреция трипсиногена, химотрипсиногена, проэластазы и прокарбоксипептидаз А и В нарушает усвоение белков. Вместе с тем, всасывания углеводов наблюдается реже вследствие больших резервных возможностей амилазы. Так, реальный дефицит углеводов возникает при снижении секреции панкреатической амилазы более чем на 95–97%.

Диагностика ХП

Диагноз ХП должен базироваться только на совокупности целого ряда критериев: результатах клинических, инструментальных и функциональных исследований.

Лабораторная диагностика обострений ХП представляет существенные трудности в связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью большинства общепринятых биохимических показателей. Тем не менее, на сегодняшний день применяются методики, основанные на определении активности амилазы, липазы, трипсина и ингибитора трипсина в крови (феномен «уклонения ферментов»), что косвенно отражает степень деструкции железы и активность воспалительного процесса. Однако, необходимо учитывать, что в отличие от острого панкреатита при хроническом редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче. В случаях, когда это происходит, можно подозревать формирование псевдокиста или панкреатического асцита.

Кроме того, известно, что данные ферменты не являются панкреатоспецифичными. В этой связи крайне актуальным является определение эластазы 1 в кале.

Копрологическая эластаза абсолютно специфична для ПЖ и не детектируется ни в каких других органах или тканях. В отличие от других энзимов (амилаза, химотрипсин), экскретируемых ПЖ, эластаза 1 в процессе пассажа по кишечному тракту не подвергается даже минимальной деградации и выделяется в фекальные массы в неизменном, интактном состоянии. Важно отметить, что проведение эластазного теста позволяет не отменять ферментативную терапию.

Копрологическое исследование также является одним из основных методов оценки внешнесекреторной функции ПЖ. При выраженной экзокринной недостаточности органа каловые массы приобретают серый оттенок, зловонный запах и жирный вид, стеаторея. Важно помнить, что исследование должно проводиться на фоне достаточного приема жира (100 г/сут в течение 2–3 дней до анализа).

Для оценки степени снижения внешнесекреторной активности ПЖ используются также прямые, непрямые и пероральные функциональные тесты, среди которых «золотым» стандартом является секретин–панкреозиминный тест. Эти методики позволяют достаточно точно оценить функциональные возможности ПЖ, однако являются трудоемкими и сложными.

Инструментальные методы исследования ПЖ приобрели первостепенное значение, особенно за счет методов визуализации железы, ее протоков и отчасти двенадцатиперстной кишки. К этим методам относятся сонография ПЖ (УЗИ), компьютерногомографическое исследование, магнитно–резонансная томография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. К прямым исследованиям ПЖ примыкают эндоскопические исследования двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода. Сохраняет свое значение обзорная рентгенография брюшной полости для выявления кальцинатов в ПЖ.

Лечение ХП

Основные лечебные мероприятия, проводимые при ХП, складываются исходя из целей лечения данного заболевания. Таковыми являются:

- обеспечение функционального покоя поджелудочной железы,
- купирование боли,
- восстановление внешнесекреторной недостаточности органа.

Объем терапии зависит от фазы заболевания и степени функциональной недостаточности поджелудочной железы.

Основной составляющей лечения ХП является устранение причинных факторов заболевания (отказ от алкоголя, лечение гепатобилиарной патологии и т.д.). Кроме того, нельзя забывать о диетических мероприятиях, корректировка которых зависит от выраженности обострения (от голода до диеты с механическим и химическим щажением, а также дробное питание). Особенно важно снижение потребления жиров до 60–80 г в сутки. Запрещение переедания. Хотелось бы отметить, что несоблюдение этих условий является одной из главных причин тщетности усилий врача.

Обезболивающая терапия

Для купирования абдоминальной боли при ХП используются различные методы лечебного воздействия, включающие: ингибирование панкреатической секреции (аналоги соматостатина, энкефалинов, блокаторы секреции соляной кислоты (о которых уже говорилось), спазмолитики и анальгетики, ферментные препараты.

Известно, что одним из наиболее активных ингибиторов панкреатической секреции (как синтеза ферментов, так и бикарбонатов и воды) является соматостатин, действие которого определяется двойным эффектом, опосредованным через рецепторы ацинарных клеток и подавлением синтеза секретина и холецистокинина. Синтетические аналоги соматостатина используются для экстренного купирования болевого синдрома, для уменьшения объема секреции ПЖ при псевдокистах, свищах. Длительное лечение ими невозможно из-за усугубления мальдигестии (резкое снижение выделение ферментов в 12-перстной кишке), пареза кишечника, ухудшения кровоснабжения ПЖ

С целью потенцирования эффектов, направленных на уменьшение и ликвидацию болевого синдрома, применяют современные спазмолитические и анальгетические средства (в основном ненаркотические). Выбор препарата зависит от выраженности болевого синдрома. Наиболее часто используются дротаверин (неселективный миотропный спазмолитик), мебеверин (селективный миотропный спазмолитик, блокатор натриевых каналов), пинаверия бромид (селективный блокатор кальциевых каналов) и гиосцинбутилбромид (нейротропный спазмолитик). Значительной проблемой в лечении ХП являются сопутствующие спастические расстройства, дисфункция сфинктера Одди, особенно его гипертония. Для терапии данных состояний наиболее часто используются селективные спазмолитики. В случае длительной, интенсивной и усиливающейся абдоминальной боли, когда происходит нарушение ее восприятия, используются блокаторы серотониновых рецепторов, нестероидные противовоспалительные препараты, ненаркотические анальгетики и психотропные средства.

Учитывая тесную сопряженность между характером кислотообразующей функции желудка и выраженностью клинических проявлений ХП, для создания функционального покоя ПЖ и, как следствие, купирования боли необходимо использование антисекреторных средств.

Современные аспекты полиферментной терапии в лечении ХП

В последние годы для купирования боли панкреатического происхождения особое внимание уделяется возможности использования ферментных препаратов за счет механизма обратного торможения выработки ферментов ПЖ, изучение которого началось еще в 1970 году. Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов ПЖ осуществляется по механизму обратной связи (рис 1.). При поступлении ферментов (в частности, протеаз) в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК) происходит их взаимодействие с холецистокинин (ХЦК)-рилизинг-пептидом. При до-

статочном уровне панкреатических ферментов в ДПК происходит инактивация рилизинг-пептида, снижение синтеза ХЦК и, как следствие, снижение выработки ферментов ПЖ.

Если же ферментов поджелудочной железы в просвете ДПК недостаточно, то ХЦК-рилизинг-пептид не инактивируется, происходит повышение продукции ХЦК и, как следствие, стимуляция выработки ферментов ПЖ. В результате при наличии ХП 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 ПЖ, способствуя «функциональному» покою органа за счет торможения выработки энзимов ПЖ по принципу обратной связи.

Результаты ряда зарубежных исследований также показали уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приема полиферментных препаратов. 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 ДПК, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя ПЖ и стиханию абдоминальной боли панкреатического происхождения.

При этом, необходимо подчеркнуть, что алгоритм лечения ХП с болевым синдромом, предложенный в 1998 г. Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией, ориентирует врача на использование именно таблетированных ферментных препаратов.

Важно отметить использование полиферментных препаратов и в варианте собственно заместительной



терапии для купирования недостаточности внешнесекреторной 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. 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 ДПК, 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.

Вместе с тем, наш клинический опыт и опыт других авторов показывает, что таблетированные ферментные препараты эффективны и в коррекции экзокринной недостаточности ПЖ легкой и средней степени тяжести, когда не требуется применение очень высоких по содержанию липазыдоз. Среди таблетированных фер-

ментных препаратов с кислотоустойчивой оболочкой широкое применение в лечении различных форм ХП может найти препарат Пензитал. ПЕНЗИТАЛ (SHREYA® LIFE SCIENCES) содержит 6 000 ME FIP липазы, 300 ME FIP протеазы, 4500 ME FIP амилазы. Кислотоустойчивая оболочка не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате ферменты от инактивации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходит при значениях pH близких к нейтральным, что имеет место в проксимальных отделах ДПК.

Отечественными авторами проведены исследования с использованием данного ферментного препарата в терапии болевого синдрома панкреатического происхождения, а также в коррекции экзокринной недостаточности ПЖ. Так, согласно результатам исследования О.Н. Минушкина и соавт. Пензитал эффективен в купировании болевого синдрома, связанного с повышением протокового давления (у 80% пациентов ХП из 30 чел). Положительная динамика диспепсического синдрома была отмечена у 92,3% больных. У пациентов с умеренной степенью экзокринной недостаточности ПЖ доза Пензитала 2 таб. на прием пищи оказалась достаточной для коррекции, что отражает эффективность ферментного препарата в качестве заместительной терапии. Согласно результатам УЗИ ПЖ была отмечена положительная динамика, которая наблюдалась в 54,5% случаев; зарегистрирована нормализация моторики (данные карболеновой пробы), о чем свидетельствовало уве-

Реклама

ПЕНЗИТАЛ

ПАНКРЕАТИН

ТАБЛЕТКИ

ЧТОБ ЖЕЛУДОК НЕ СТРАДАЛ!

- » Эффективно устраняет боль при хроническом панкреатите
- » Нормализует процессы пищеварения
 - при заболеваниях органов пищеварения
 - при погрешностях в питании
- » Купирует симптомы диспепсии



липаза - 6000 ME, амилаза - 4500 ME, протеаза - 300 ME



SHREYA
LIFE SCIENCES

личение времени пассажа по кишечнику. У большинства больных (93,3%) переносимость препарата была хорошей. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что препарат может применяться у подавляющего большинства больных ХП.

Результаты клинического исследования, проведенного Е.А. Джанашия, также показали эффективность применения Пензитала у пациентов, страдающих ХП, как в купировании болевого синдрома, так и экзокринной недостаточности ПЖ. Была отмечена хорошая переносимость и высокая терапевтическая эффективность ФП при ХП: в 83 % случаев боли прекратились или значительно уменьшились, в 81 % случаев нормализовались консистенция и частота стула. Имеются работы, демонстрирующие высокую эффективность Пензитала в терапии ХП, сочетающегося с ЖКБ.

Пензитал принимается 1–2 таб 3 раза в день в зависимости от выраженности болевого синдрома и/или тяжести нарушения пищеварения.

Таким образом, на сегодняшний день полиферментная терапия занимает одно из ведущих направлений комплексного подхода в лечении пациентов с ХП. Использование препарата Пензитал повышает клинические возможности купирования абдоминальной боли панкреатического происхождения, а также коррекции экзокринной недостаточности ПЖ.

Литература

1. Губергриц Н.Б., Христюк Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000. 412 с.
2. Джанашия Е. А., Калинин А. В. Оценка эффективности пензитала в лечении хронического панкреатита. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии, 2004, № 4, С.27–30.
3. Коротко Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. – М.: Триада-Х, 2002. – 224 с.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2 т. Т. 2. / И.В. Маев, Ю.А.Кучерявый. М.: «Медицина», 2008. 558 с.
5. Махов В.М., Соколова А.А. Роль экзогенных панкреатических ферментов в лечении хронического панкреатита. РМЖ. 2011. № 21
6. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Применение препарата Пензитал у пациентов с хроническим панкреатитом. РМЖ. 2005. том 7. № 2. С.70–74.
7. Минушкин О.Н. Диагностика и терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. РМЖ. 2011. Том 19. № 17. С.1052–1057.
8. Пахомова И.Г.. Ферментотерапия – ключевое звено в коррекции процессов нарушенного пищеварения. РМЖ. 2011. Том 19. № 7. С. 456–462.
9. Buchler M.W., Uhl W., Malferstheiner P. Поджелудочная железа: Заболевания. – Издательство Karger, 2004. – 186 с.
10. Etmed B., Whitcomb D.C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments. Gastroenterology. 2001. Vol.120. P. 682–707.
11. Malesci A., Gala E. et al. No effect of long term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patient with chronic pancreatic. Scand. J. Gastroenterol. 1995. Vol 30. P392.
12. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic Pancreatitis. Am Fam Physician. 2007. Vol. 76. № 11. P.1679–1688.
13. Slaff J.I., Jacobson D. et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. Gastroenterology. 1984. Vol.87. P.44
14. Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA Medical Position Statement. Gastroenterology. 1998. Vol.115. P.763–764.