

Современный взгляд на подходы к патогенетической терапии диарейных инфекций. Место ферментных препаратов

С.М. Захаренко, С.Н. Мехтиев

СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

*Лечить надо больного, а не болезнь.
Гиппократ*

Несмотря на несомненные успехи в профилактике диарейных инфекций, до настоящего времени остаются нерешенными многие вопросы терапии этих заболеваний. В частности, практикующие врачи склонны преувеличивать значение этиотропных средств в ущерб патогенетической терапии. Кроме того, продолжается широкое назначение мультивитаминных препаратов даже в случае отсутствия клинических признаков полигипо- и, тем более, авитаминоза у этой категории пациентов, редко применяются ферментные препараты и т.д.

Имеются ли патогенетические основы для применения ферментных препаратов при кишечных инфекциях? Известно, что ротавирусы вызывают очаговое повреждение эпителия тонкой кишки, обуславливая снижение высоты ворсинок. При этом, происходит снижение активности лактазы и других дисахаридаз, вызывая тем самым ухудшение переваривания и всасывания углеводов [1, 2]. Индуцированная ротавирусом дисахаридазная недостаточность может сохраняться в течение 10–14 дней, а морфологические изменения кишечника и его всасывающая способность нормализуются по истечении 2–3 недель [3, 4].

Патогенез поражения тонкой кишки при сальмонеллезе продолжает оставаться до конца неизвестным и интенсивно изучается до настоящего времени. Установлено, что энтеротоксин сальмонеллы имеет антигенное сродство с холерным токсином и термолабильным токсином эшерихий [5, 6]. Он также обладает способностью активировать аденилатциклазу энтероцитов, приводя к нарастанию внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата, фосфолипидов, простагландинов и других биологически активных веществ. Вследствие этого происходит нарушение транспорта ионов Na^+ и Cl^- через мембрану клеток кишечного эпителия с накоплением их в просвете кишки. По осмотическому градиенту вода выходит из энтероцитов, приводя к развитию осмотической диареи. Патогенез диареи при этой инфекции также связан с внедрением возбудителя в энтероциты и индукцией иммунного ответа. Общая продолжительность диареи в большинстве случаев составляет от 3 до 7 дней [7].

Известно, что после перенесенной острой дизентерии полная морфологическая репарация слизистой оболочки кишки и нормализация всех функций организма при средней степени тяжести заболевания наступают не ранее 1–1,5 месяца, а при тяжелой – через 2 и более месяцев [8].

Cryptosporidium, в свою очередь, вызывают нарушение транспорта ионов в энтероцитах, а также повреждение эпителиального барьера и ворсинок тонкой кишки, что приводит к развитию мальабсорбции и диареи с нарушением пищеварения и избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке [9].

Механизм развития хронической диареи и мальабсорбции при лямблиозе также до конца не ясен. Одним из возможных механизмов считают прямое механическое повреждение ворсинок тонкой кишки, воздействие продуктов жизнедеятельности и ферментов паразита (таких как протеинкиназа, лектин),

а также воспаление слизистой оболочки, связанное с активацией Т-лимфоцитов и продукцией провоспалительных цитокинов. Другим вероятным механизмом мальабсорбции является развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке [10]. По данным В.Н. Tandon (1977), при лямблиозе у 27% больных выявляется стеаторея, в том числе у каждого 6-го из них имеет место мальабсорбция D-ксилозы. В 50% случаев у пациентов обнаруживается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, сопровождающийся ранней бактериальной деконъюгацией желчных кислот и ингибированием ферментов поджелудочной железы [11]. Важно отметить, что длительная персистенция паразита приводит к дисфункции сфинктера Одди и нарушению нормального оттока желчи, что еще больше усугубляет ситуацию в верхнем отделе кишечника.

Хорошо известен тот факт, что заместительная ферментная терапия при кишечных инфекциях, например при шигеллезе, может играть в том числе и защитную роль.

Рассматривая лечение диарейных инфекций через призму сопутствующей патологии, нельзя обойти вниманием наличие фоновых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Именно сочетание нескольких патогенетических факторов поражения желудка, кишечника и крупных пищеварительных желез (печени и поджелудочной железы) может являться основанием для коррекции существующей практики лечения.

Собственно ферментативная недостаточность в тонкой кишке может быть абсолютной, вследствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНП), и относительной, вследствие ряда заболеваний. К последним относятся хронический панкреатит, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, дуоденостаз, хронический гепатит, функциональные расстройства сфинктера Одди и др. Патогенетической основой ферментативной недостаточности при этом являются:

- повреждение поджелудочной железы при дуоденальной гипертензии, повышение внутрипросветного давления в протоках поджелудочной железы;
- нарушение эмульгации жиров, снижение активности панкреатической липазы;
- нарушение активирования цепи панкреатических протеолитических ферментов;
- нарушение времени контакта пищи с кишечной стенкой (изменение перистальтики);
- наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

То есть на сегодняшний день необходимость применения полиферментных препаратов у пациентов с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) не вызывает сомнений.

Каково же тогда мнение специалистов, отраженное в регламентирующих документах по этим вопросам в нашей стране и за рубежом? Анализ рекомендаций по лечению диарейных инфекций у детей и взрослых, изложенных в документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ), Американского общества инфекционных болезней и Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО) [12–22], показал, что аб-

солютное большинство документов посвящено проблемным вопросам диагностики, профилактики и лечения детей, преимущественно в возрасте до 5 лет.

В 2004 году ВОЗ предложила новую формулу пероральных регидратационных солей (ПРС) для профилактики и лечения обезвоживания. ПРС со сниженной осмолярностью содержит 75 мэкв/л натрия, 75 ммоль/л глюкозы и имеет общую осмолярность 245 мОсм/л. На необходимость применения именно этой формулы указывалось в 8 документах из 11. В 10 документах, в свою очередь, были приведены рекомендации по применению солей цинка. Для детей до 5 лет рекомендованная суточная доза составила 10–20 мг в виде сульфата, ацетата или глюконата цинка в течение 10–14 дней.

Проблемы питания были обсуждены в 6 документах, вопросы этиотропной терапии – только в 5, применение антидиарейных средств – в 4, энтеросорбентов – в 3, антипиретиков, инфузионной терапии и лечения осложнений – в 2, целесообразность применения пробиотиков – только в одном. Необходимость применения ферментных препаратов, содержащих пепсин и/или ферменты поджелудочной железы, не рассматривалась ни в одном документе.

Таким образом, рекомендации ВОЗ, ЮНИСЕФ и других организаций не могут рассматриваться как «всеобъемлющие руководства к действию» по терапии диарейных инфекций. В большинстве случаев они решают локальные задачи (в приведенном материале – это внедрение препаратов цинка и новых солей для пероральных регидратирующих растворов). При этом во всех учебниках и руководствах, где изложены вопросы нозологической терапии диарейных инфекций, пациента традиционно рассматривают как исходно здорового человека, заболевшего острой дизентерией, сальмонеллезом и др., а «за кадром» остаются фоновые сопутствующие заболевания, оказывающие влияние на патогенез и клинические проявления диарейной инфекции. К последним следует отнести большинство заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как хронический гастрит и дуоденит, хронический панкреатит, хронические заболевания печени и желчевыведительной системы и прочие.

В свою очередь, реальная клиническая практика свидетельствует о различных терапевтических подходах, сложившихся у специалистов.

В 2003 году в Санкт-Петербурге и Смоленске авторами было проведено анкетирование врачей-инфекционистов и других специалистов (терапевтов, педиатров), занимающихся лечением инфекционных заболеваний. Анкета включала 18 вопросов, касающихся этиологии, диагностики и лечения острых кишечных инфекций. В опросе приняли участие 427 врачей [23]. Респондентам было предложено указать препараты, которые, по их мнению, должны назначаться одновременно с этиотропными средствами, а также после завершения базисной терапии.

При ответе на первый вопрос было сделано 869 лечебных назначений. Так, одновременно с проведением этиотропной терапии было предложено применять энтеросорбенты (29,2%), пробиотики (18,5%), витамины (17,8%), пребиотики (15,9%), антимиотики (9,2%) и иммуномодуляторы (7,2%).

Всего в анкетах рассматривались 55 разных схем терапии. Наиболее распространенными из них явились: монотерапия энтеросорбентами (11,2% респондентов), пробиотики + энтеросорбенты (6,3%), энтеросорбенты + витамины (5,6%), монотерапия пробиотиками (4,4%), пробиотики + энтеросорбенты + витамины (4,2%) и пребиотики + энтеросорбенты (4,0%). Доля ферментных препаратов по результатам опроса составила 0,2%, при этом во всех случаях на необходимость их применения указали инфекционисты, работающие в стационарах.

После завершения этиотропной терапии специалистами было рекомендовано 915 назначений, среди них, по мнению респондентов, должны назначаться пробиотики (39,7%), витамины (22,2%), пребиотики (16,5%), иммуномодуляторы (12,7%), антимиотики (4,9%), энтеросорбенты (3,4%), ферменты (0,1%). Всего было предложено 29 вариантов лечения. Чаще всего специалисты предлагали: монотерапию пробиотиками – 15,7%; пробиотики + витамины – 14,5%; пробиотики + пребиотики + витамины – 10,8%; пробиотики + пребиотики – 9,1%; пробиотики + витамины + иммуномодуляторы – 8,9%; пробиотики + иммуномодуляторы – 4,7%.

Кроме этого, с целью изучения структуры лекарственных средств, применяющихся для лечения диарейных инфекций, были проанализированы истории болезни 1522 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу острой кишечной инфекции различной этиологии (острая дизентерия, сальмонеллез, диареи неустановленной природы) в лечебных учреждениях Министерства обороны, Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В исследование приняли участие 11 центров из разных регионов России. В результате было установлено, что абсолютное большинство больных (89,3%) получали антимикробные препараты, при этом в режиме монотерапии – только 54,7% пациентов [24].

Пероральная регидратационная терапия назначалась 84,3% больных в гражданских стационарах и 50,2% – в военных. Инфузионная терапия проводилась 83,2% больных в гражданских и 29,8% в военных стационарах. Всего пациентам было сделано 4676 назначений препаратов из более чем 20 разных групп. Доля витаминов при этом составила 25,46%, ферментных препаратов – 16,85%, спазмолитиков – 15,52%, сорбентов – 7,67%, макро- и микроэлементов – 6,83%, антигистаминных препаратов – 6,2%, анальгетиков и жаропонижающих – 5,05%, пробиотиков и пребиотиков – 3,23%, кардиотропных средств – 2,33%, глюкокортикостероидов – 1,56%.

В 2003 г. сотрудниками кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии для оценки качества диагностики и лечения в амбулаторных условиях был проведен анализ 295 предоставленных 17 поликлиниками города медицинских карт больных ОКИ детей. Всего, по данным карт, было произведено 627 лечебных назначений, из них чаще всего применялись пробиотики – 39,87%, энтеросорбенты – 26,79%, ферментные препараты – 21,37%. Доля остальных групп медикаментозных средств составила менее 12% [25].

При этом диагнозы хронического гастрита, хронического холецистита или дискинезии желчевыводящих путей присутствовали в большинстве амбулаторных карточек детей. Так, установлено, что при инфекционной диарее функциональные нарушения поджелудочной железы длятся до 3 месяцев, с развитием в ней отека. Поэтому часто впоследствии данные расстройства приводили к хроническому страданию органа и требовали длительной заместительной полиферментной терапии.

Для нозологической оценки сопутствующих заболеваний среди пациентов, поступающих на стационарное лечение по поводу диарейной инфекции, в произвольном порядке были оценены 50 историй болезни пациентов, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург) в январе-феврале 2010 года. Все больные были госпитализированы по поводу острой кишечной инфекции, из них 15 человек в возрасте 19–30 лет, 10 – 31–40 лет, 13 – 41–50 лет и 12 – 51 года и старше. Всего было зафиксировано 96 различных сопутствующих заболеваний, в том числе у 20 пациентов выявлено 31 заболевание желудочно-кишечного

тракта. Чаще всего диагностировались хронический панкреатит (17 случаев), хронический холецистит (8 случаев), хронический гастродуоденит (3 случая) и хронический вирусный гепатит (3 случая).

Таким образом, в трех независимых открытых исследованиях было показано, что при стационарном лечении взрослых пациентов по поводу острых кишечных инфекций удельный вес наиболее часто назначавшихся лекарственных средств (витаминов, ферментов, спазмолитиков) составил 57,83%. В педиатрической практике при амбулаторном лечении той же патологии самыми частыми назначениями явились пробиотики, энтеросорбенты и ферменты, на общую долю которых пришлось более 88% всех назначений. Доля препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы и пепсин, составила 16,85% и 21,37% соответственно.

Вместе с тем, по данным анкетирования, практические врачи не относят ферментные препараты к необходимым средствам патогенетической терапии кишечных инфекций. Следует, однако, учитывать, что у 40% госпитализированных по поводу диарейной инфекции пациентов были выявлены сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта.

Отдельным вопросом, который стоит перед врачами-практиками является выбор конкретного препарата для проведения заместительной ферментной терапии при диарейных инфекциях. Принципиальное значение здесь имеют такие важные факторы, как защищенность липазы от инактивации в кислой среде желудка, равномерное перемешивание до поступления в двенадцатиперстную кишку неактивных ферментов с пищей, минимальный размер гранул, содержащих ферменты, и одновременная активация ферментов в тонкой кишке [26–32].

Ферментный препарат выбирается с учетом типа диарейного синдрома, сопутствующей гастроэнтерологической патологии, а также активности входящих в него ферментов (амилазы, липазы и др.).

Так, при инвазивном типе диареи необходимость назначения этой группы препаратов в большинстве случаев возникает лишь на 3–4-й день болезни и в период расширения диеты. Ферментными препаратами стартовой терапии до конца прошлого века считались «Мезим форте» или «Панкреатин», однако стандартом современной терапии являются минимикросферические лекарственные средства на основе панкреатина.

При осмотическом типе диареи и инвазивном типе с выраженным метеоризмом с первых дней болезни рекомендовано назначение панкреатических ферментов с низкой протеолитической, но с высокой амилитической активностью («Креон 25 000» и др.) или комбинации ферментных препаратов, включающих диметикон («Панкреофлат»).

При решении вопроса о необходимости назначения ферментных препаратов следует также учитывать, что пробиотики («Биоспорин», «Споробактерин», «Энтерол», «Пробиофор» и др.), используемые при лечении ОКИ как средства альтернативной этиотропной терапии, обладают ферментативной активностью (главным образом, амилитической). Поэтому в случаях их применения при легкой и умеренной диарее достаточно дополнительного назначения минимальных по липазе и амилазе доз ферментов («Креон» 10 000 ед.).

В остром периоде заболевания и до стойкой нормализации частоты и характера стула ферментные препараты на основе панкреатина с компонентами бычьей желчи («Фестал», «Дигестал», «Панолез», «Энзистал» и др.) независимо от типа диареи назначать не следует, так как они могут усилить диарейный синдром. Компоненты бычьей желчи (желчные кислоты и др.) стимулируют моторику кишечника, усиливают осмотическое давление кишечного содержимого (химуса) и нарушают всасывание воды из просвета кишечника. Желчные кисло-

ты, содержащиеся в ферментных препаратах, могут оказывать повреждающее действие на слизистую, преимущественно толстого отдела кишечника.

Таким образом, назначение ферментных препаратов с компонентами бычьей желчи противопоказано в остром периоде ОКИ независимо от типа диареи.

Метеоризм, или повышенное газообразование в кишечнике, может быть как первичным – при ротавирусной инфекции (осмотическом типе диареи), так и вторичным – при диарее инвазивного типа. В обоих случаях в основе его лежит ферментативная недостаточность пищеварительной функции тонкой кишки или поджелудочной железы в отношении расщепления углеводов с последующим развитием бродильной диспепсии. Лечебные мероприятия, направленные на купирование явлений метеоризма, обязательно должны включать в себя рациональную диету. Детям раннего возраста назначаются низколактозные («Нутрилон», «Малютка», «Хумана ЛП» и др.) или безлактозные («Нутрилон», «Алсой», «Нутри-соя», «Изомил» и др.) детские смеси.

В качестве средств симптоматической терапии могут быть назначены пеногасители. Они не устраняют причины повышенного газообразования, однако снижают поверхностное натяжение и способствуют разрушению газовых пузырьков, которые могут поглощаться стенками или выводятся из кишечника с испражнениями, и, таким образом, они лишь временно устраняют не только метеоризм, но и связанный с ним болевой синдром. Купированию метеоризма, воздействуя на причину его развития (ферментопатия), способствуют панкреатические ферменты и «Юниэнзим», в том числе комбинированные ферменты («Панкреофлат», «Зимоплекс» и др.) и спазмолитики («Метеоспазмил» и др.). Уменьшают выраженность метеоризма и связанного с ним болевого синдрома энтеросорбенты («Смекта», «Энтеросгель», «Фильтрум-СТИ» и др.) за счет сорбции и элиминации газов из кишечника с испражнениями [33].

Препарат «Креон» фирмы «Солвей Фарма» из группы панкреатических энзимов в наибольшей мере удовлетворяет всем современным требованиям, предъявляемым к полиферментным средствам. Креон представляет собой качественно новый препарат этой группы: оптимально подобранные ферменты в физиологической пропорции заключены в особые минимикросферы диаметром всего 1,2–1,7 мм, которые имеют кислотоустойчивую оболочку. Желатиновая капсула, в которую заключены микросферы, быстро растворяется в желудке, а сами микросферы выдерживают воздействие желудочного сока в течение 45 мин – 2 часов в зависимости от рН среды. В желудке они смешиваются с пищей и поступают в двенадцатиперстную кишку, где благодаря высокощелочной среде происходит высвобождение ферментов в течение 15 минут.

Параметры выбора заместительного ферментного препарата у детей были освещены и в выступлении профессора Горелова А.В., посвященном современным подходам к назначению ферментативных препаратов в педиатрической практике. По этим данным, в педиатрии эти средства должны удовлетворять следующим условиям:

- оптимальное содержание ферментов;
- кислотоустойчивость;
- отсутствие аллергических реакций;
- быстрое начало действия;
- безопасность;
- соотношение стоимость/эффективность.

Препарат «Креон» соответствует всем этим параметрам. Он универсален, так как может применяться не только при функциональных расстройствах поджелудочной железы, но и при тяжелых формах ее недостаточности.

Побочные реакции при его назначении составляют менее 1%. Существует 3 формы препарата – «Креон» 10000, 25000 и 40000 ед., различающихся количественным содержанием ферментов. Этот препарат предоставляет возможность индивидуального подбора дозы в различных возрастных группах. Так, например, ребенку до года назначается от 1/4 до 1/3 капсулы с приемом пищи, детям старше 1 года – 1/2 или 1 капсула, при выраженной недостаточности поджелудочной железы возможно назначение более активного препарата – «Креон» 25000.

Таким образом, проведенные исследования по применению ферментных препаратов для лечения диарейных инфекций у детей и взрослых, анализ представлений врачей о рациональных схемах патогенетической терапии этой группы заболеваний выявили существенный разрыв между теоретическим обоснованием необходимости рациональной ферментной терапии при диарейных инфекциях и реальной практикой.

Выводы

- При инвазивном типе диареи ферментные препараты («Креон») следует назначать не позднее третьего дня от появления симптомов.
- При осмотической диарее с выраженным метеоризмом следует назначать панкреатические ферменты с высокой протеолитической и низкой амилолитической активностью.
- При параллельном назначении пробиотиков достаточно минимальных по липазе доз ферментов, так как они обладают собственной ферментативной активностью.
- Использование ферментов, содержащих бычью желчь, противопоказано при острых кишечных инфекциях.
- Препаратом выбора при острых кишечных инфекциях является «Креон» в индивидуально подобранной дозировке, что составляет от 30 000 до 100 000 ед. по липазе в сутки.
- Подбор дозы ферментного препарата при острых кишечных инфекциях должен учитывать наличие сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mavromichakis J., Evans N., McNeish A. et al.* Intestinal damage in rotavirus and adenovirus gastroenteritis assessed by D-xylose malabsorption // Arch. Dis. Child. – 1977. – Vol. 52. – P. 589–591.
2. *Stintzing G., Johansen K., Magnusson K. et al.* Intestinal permeability in small children during and after rotavirus diarrhea assessed with different-size polyethyleneglicols (PEG 400 and PEG 1000) // Acta Paediatr. Scand. – 1986. – Vol. 75. – P. 1005–1009.
3. *Huys J., Krause P., Gleason P.* Lactose malabsorption following rotavirus infection in young children // J. Pediatr. – 1981. – Vol. 99. – P. 916–918.
4. *Ротавирусная инфекция / Лечение диареи: Учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена.* – ВОЗ, 2006. – 51 с.
5. *Aguero J. et al.* Choleraform syndrome and production of labile enterotoxin (CT/LT1)-like antigen by species of Salmonella infantis and Salmonella haardt isolated from the same patient // Rev. Infect. Dis. – 1991. – Vol. 13. – P. 420–423.
6. *Peterson N.J.* Salmonella toxins // Dorner F., Drews J. eds. Pharmacology of bacterial toxins. New York: Pergamon, 1986. – P. 227–234.
7. *Saphra I., Winter J.W.* Clinical manifestation of salmonellosis in man: An evaluation of 7779 human infections identified at the New York Salmonella Center // N. Engl. J. Med. – 1957. – Vol. 256. – P. 1128.
8. *Руководство по инфекционным болезням / Под ред. член-корр. РАМН проф. Ю.В. Лобзина.* 3-е изд., доп. и перераб. – СПб.: «Изд. Фолиант», 2003. – 1040 с.
9. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / ed. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin.* – 5th ed.
10. *Farthing M.J.G.* Pathogenesis of giardiasis // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 1993. – Vol. 87 (Suppl. 3). – P. 17–21.
11. *Tandon B.N., Tandon R.K., Satpathy B.K.* Mechanism of malabsorption in giardiasis: a study of bacterial flora and bile salt deconjugation in upper jejunum // Gut. – 1977. – Vol. 18. – P. 176–181.
12. *Guerrant R.L., Gilder T.V., Steiner T.S. et al.* Practice guidelines for the management of infectious diarrhea // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32. – P. 331–350.
13. *Clinical management of acute diarrhoea.* WHO, UNICEF. – 2004. – 7 p.
14. *Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to Shigella dysenteriae 1.* World Health Organization, 2005. – 64 p.
15. *Diarrhoea Treatment Guidelines Including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation For Clinic-Based Healthcare Workers.* USAID, 2005. – 47 p.
16. *Реализация новых рекомендаций по клиническому ведению диарей.* Руководство для лиц, ответственных за принятие решений, и программных менеджеров. – ВОЗ, 2006. – 36 с.
17. *Oral rehydration salts. Production of the new ORS.* WHO/FCH/SAH/06.1. – WHO, 2006. – 88 p.
18. *Лечение диареи.* Учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. – ВОЗ, 2006. – 51 с.
19. *Производство таблеток и пероральных растворов с солями цинка: Руководство для программных менеджеров и производителей фармацевтической продукции.* – ВОЗ, 2007. – 34 с.
20. *Introducing Zinc in a Diarrhoeal Disease Control Programme. Guide to conducting formative research.* Nichter M., Acuin C.S., Vargas A. – WHO, 2008. – 64 p.
21. *Острая диарея.* Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО). – 2008. – 42 с.
22. *Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done.* The United Nations Children's Fund (UNICEF) / World Health Organization (WHO), 2009. – 60 p.
23. *Лобзин Ю.В., Захаренко С.М.* Анализ врачебных предпочтений при выборе антимикробных препаратов для лечения острых кишечных инфекций // Сибирский медицинский журнал – 2008. – № 7. – С. 74–78.
24. *Захаренко С.М.* Этиотропная терапия острых кишечных инфекций // Лечащий врач. – 2009. – № 2. – С. 60–63.
25. *Тимченко В.Н., Васильева И.С., Топовкина Н.М. и др.* Диагностика и лечение кишечных инфекций в амбулаторных условиях // Современные технологии диагностики и лечения детей и подростков / Выпуск 2. Сборник науч. трудов, посвященный 170-летию юбилею первой детской больницы России. – СПб., 2005. – С. 59–61.
26. *Delchier J.C., Vidon N., Saint-Marc Girardin M.F. et al.* Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two pancreatic enzyme preparations // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1991. – Vol. 5. – P. 365–378.
27. *Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al.* Human postprandial gastric emptying of 1–3-millimeter spheres // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94. – P. 1315–1325.
28. *Dominguez-Muñoz J.E., Birckelbach U., Glasbrenner B. et al.* Effect of oral pancreatic enzyme administration on digestive function in healthy subjects: comparison between two enzyme preparations // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11. – P. 403–408.
29. *Dutta S.K., Hubbard V.S., Appler M.* Critical examination of therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric-coated pancreatic enzyme preparation in treatment of exocrine pancreatic insufficiency secondary to cystic fibrosis // Dig. Dis. Sci. – 1988. – Vol. 33. – P. 1237–1244.
30. *Lankisch P.G., Lembcke B., Göke B. et al.* Therapy of pancreatogenic steatorrhea: does acid protection of pancreatic enzymes offer any advantage? // Z. Gastroenterol. – 1986. – 24. – Vol. 753–757.
31. *Dominguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M. et al.* Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 993–1000.
32. *Dominguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M. et al.* Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 1056–1057.
33. *Новохионов А.А.* Лекарственные средства для терапии кишечных инфекций // http://5ka.su/ref/meditsina/0_object63309.html.