

Выбор полиферментных препаратов у пациентов с хроническим панкреатитом и нарушенной толерантностью к глюкозе

С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, А.В. Бращенко, Ю.А. Кравчук

Военно-медицинская академия (кафедра терапии усовершенствования врачей № 2), Санкт-Петербург

Хронический панкреатит (ХП) является тяжелым, полиэтиологическим, длительно протекающим и трудно диагностируемым воспалительным заболеванием поджелудочной железы (ПЖ) с развитием необратимых морфологических изменений в органе. Наиболее частыми его клиническими проявлениями являются болевой абдоминальный синдром и утрата внешне- и внутрисекреторной функции железы. Данные нарушения приводят к стойкой потере трудоспособности, инвалидизации, а также гибели больных, что представляет серьезную медико-социальную проблему.

Этапы течения ХП

В настоящее время в развитии ХП выделяют 3 периода клинического течения заболевания.

I период – начальный, характеризующийся чередованием обострений и ремиссий. При этом, основным проявлением обострений является абдоминальная боль, а в терапии наибольшую актуальность имеют средства, подавляющие секрецию ПЖ, и анальгетики.

II период – внешнесекреторной недостаточности, при котором проявления болевого абдоминального синдрома уменьшаются, а преобладающими в клинической картине являются симптомы желудочной и кишечной диспепсии. Препаратами выбора на этом этапе являются полиферментные средства.

III период – осложнений, может развиваться на любом этапе, когда изменяется типичная клиническая картина заболевания, а основная симптоматика обусловлена видом присоединившегося осложнения. Наиболее частыми из них являются инфекционные, кистозные изменения, фиброз органа с развитием прогрессирующей внешне- и внутрисекреторной недостаточности. При этом, наблюдение за больными ХП в течение 10 лет свидетельствует об увеличении числа пациентов с нарушениями углеводного обмена почти в 2 раза [5, 7]. То есть, эти проявления по сути являются характеристикой естественного течения заболевания. Так, у больных ХП с кальцинозом железы, перенесших панкреонекроз, нарушения эндокринной функции выявляются в 90% случаев [1]. Примерно у 30% от общего числа пациентов с ХП развиваются расстройства углеводного обмена вначале в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), трансформирующиеся в последующем в панкреатогенный сахарный диабет, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения взаимодействия эндокринной и экзокринной функций ПЖ [16, 26].

Регуляция экзокринной функции ПЖ при ХП

Регуляция внешнесекреторной функции ПЖ осуществляется посредством взаимодействия эндокринной и нервной системы. Так, при снижении интрадуоденального pH менее 4,5, под воздействием соляной кислоты желудочного сока, стимулируется выделение клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки секретина. Данный гормон инициирует секрецию панкреатического сока, богатого бикарбонатами и бедного ферментами. Там же, под воздействием пищи, длинноцепочечных жирных кислот, отдельных

незаменимых аминокислот вырабатывается холецистокинин. Секреция ПЖ, стимулированная холецистокинином, характеризуется выделением сока, богатого ферментами.

Доказан механизм саморегуляции внешней панкреатической секреции по принципу отрицательной обратной связи. Так, присутствие активированных сериновых протеаз (трипсина, хемотрипсина) в двенадцатиперстной кишке замедляет выброс ферментов ПЖ [3, 14, 15]. Это связывают с разрушением панкреатическими ферментами релизинг-пептидов холецистокинина и секретина [12, 13, 19], уменьшением продукции этих гормонов и, как следствие, угнетением секреции ПЖ, со снижением внутрипротокового давления, уменьшением ишемии и интенсивности болевого синдрома [2, 4, 6, 11, 17].

Взаимосвязь эндокринной и экзокринной функций ПЖ

Эндокринная часть ПЖ представлена скоплениями клеток, называемыми островками Лангерганса. Они распределены между ацинусами неравномерно, большее их количество находится в хвостовой части, меньшее – в головке ПЖ. Клетки островковой ткани по составу вырабатываемого ими секрета делятся на В-клетки, которых насчитывается до 75%, они вырабатывают инсулин. Около 20% островковой ткани составляют А-клетки, которые продуцируют глюкагон. Оставшиеся 5% представлены Д-клетками, секретирующими соматостатин.

В эксперименте и практике зарегистрировано участие гастроинтестинальных гормонов в регуляции секреторной деятельности В-клеток. Так, было продемонстрировано стимулирующее влияние на секрецию инсулина гормонов, регулирующих экзокринную функцию ПЖ – секретина, панкреозимина, гастрина [8, 20, 22].

В настоящее время активно изучаются вопросы взаимосвязи внешнесекреторной и внутрисекреторной функций ПЖ и их нарушений у больных ХП. Результаты проведенных морфоиммуноцитохимических и биохимических исследований позволяют предположить, что экзокринная функция ПЖ находится под гормональным контролем эндокринного аппарата ПЖ. Топографическое расположение островков и ацинарной ткани уже заранее предполагает регуляцию экзокринной функции через островки. Эта теория находит подтверждение в связи с открытием портального капиллярного круга кровообращения ПЖ, наличие которого обеспечивает попадание гормонов непосредственно из островков на соседние ацинусы [8, 27]. Артериальное снабжение осуществляется сначала через А- и Д-клетки и только потом кровь попадает к В-клеткам. Гормоны А- и Д-клеток могут в высокой концентрации достигать В-клеток и затем с инсулином ацинарной ткани ПЖ. В эксперименте показано, что инсулин при коротком времени действия на ацинарную ткань повышает транспорт глюкозы и аминокислот, синтез и фосфорилирование белков, холецистокинининдуцированную секрецию амилазы [16, 24].

Наличие тесной взаимосвязи эндокринной и экзокринной частей ПЖ через инсулоацинарную портальную систему морфологически подтверждается тем фактом, что ближайшие к островкам (периинсулярные) ацинусы имеют клетки увели-

ченного размера и обладают большим числом зимогенных гранул по сравнению с более отдаленными ацинусами. Эти изменения приписываются усиленному воздействию на ацинусы инсулина или глюкагона [18, 25].

Инсулинопения при сахарном диабете 1 типа может рассматриваться одним из факторов, ответственных за уменьшение объема ПЖ и ее экзокринной функции, что отражается в снижении сывороточных уровней амилазы, липазы и трипсина [21, 26]. Снижение секреции инсулина у больных ХП является следствием уменьшения количества В-клеток островков Лангерганса, что было установлено иммуноцитохимическими исследованиями ткани ПЖ больных тяжелым ХП [9, 23]. Эти изменения находятся в корреляционной зависимости от степени воспалительного процесса в ПЖ, длительности и тяжести заболевания.

Одним из механизмов развития ХП на фоне сахарного диабета может служить диабетическая ангиопатия с поражением артериального сосудистого русла ПЖ и развитием хронической ишемии органа. Для диабетической ангиопатии характерно постепенное сужение артериального русла, часто на фоне атеросклеротического поражения сосудов. Более того, для диабетической ангиопатии характерна склонность к тромбообразованию, что может сопровождаться острой ишемией ПЖ по типу атаки острого панкреатита, либо очагового панкреонекроза (инфаркта ПЖ) [5].

Таким образом, в регуляции эндокринной деятельности ПЖ имеет место интегральное воздействие целого ряда гормонов желудочно-кишечного тракта, которые влияют в процессе пищеварения на функцию В-клеток ПЖ. В свою очередь, инсулин является усилителем и модулятором влияния желудочно-кишечных гормонов на ацинарные клетки.

Как сам ХП приводит к экзокринной недостаточности ПЖ, так и нарушения углеводного обмена, в частности сахарный диабет могут способствовать развитию ХП. При этом, до настоящего времени обсуждается вопрос последовательности расстройств внешней и внутренней секреции ПЖ у больных ХП, или варианта, когда обе эти функции нарушаются параллельно.

Не вызывает сомнения позиция базисной терапии ХП любой этиологии, включающая полиферментные препараты на основе панкреатина. При этом, разовая доза ферментов, которая рекомендуется для лечения внешнесекреторной панкреатической недостаточности и подавления функциональной активности органа, должна содержать не менее 20 000–50 000 ед. липазы. Обычно пациент должен принимать в сутки 2–4 капсулы препарата, содержащего не менее 25 000 ед. липазы при основных приемах пищи и по капсуле препарата, содержащего не менее 10 000 ед. липазы, при приемах небольшого количества пищи.

Однако, как известно, помимо положительного воздействия ферментных препаратов («функциональный покой» ПЖ, уменьшение ишемии, боли и воспаления, нормализация пищеварения), возможно, также их угнетающее влияние на секрецию инсулина, что может отразиться на состоянии углеводного обмена. Такой неблагоприятный эффект вполне ожидаем у таблетированных препаратов панкреатина с пиковым высвобождением ферментов, особенно в межпищеварительный период. В этой связи, с учетом естественного течения заболевания, развития внешнесекреторной недостаточности, необходимости длительного употребления полиферментных препаратов, требует уточнения оценка влияния применяемых фармакологических средств панкреатина на инкреторную функцию ПЖ.

Цель исследования: сравнительная оценка влияния минимикросферических и таблетированных полиферментных препаратов панкреатина на показатели углеводного обмена у больных ХП.

Материалы и методы исследования.

Проведено комплексное обследование больных с обострением ХП, которое, кроме общеклинического, дополнительно включало определение амилазы, липазы, уровня инсулина, гликозилированного гемоглобина, содержания глюкозы в капиллярной крови в динамике глюкозотолерантного теста (ПТТГ). Помимо этого, проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, копрограмма, определение фекальной эластазы – 1.

Основным критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов с ХП НТГ, развившейся на фоне основного заболевания, что позволяло оценить влияние ферментной терапии на прогрессирование уже имеющихся нарушений углеводного обмена. К дополнительным критериям были отнесены присутствие в анамнезе за последние 5 лет обострений ХП, с характерным болевым абдоминальным синдромом, признаками внешнесекреторной недостаточности (стеаторея, снижение массы тела, мальабсорбция, снижение содержания панкреатической эластазы - 1 менее 200 мкг/г), ультразвуковыми симптомами (увеличение размеров ПЖ, неровность контуров и неоднородность паренхимы органа, конкременты или кальцификаты паренхимы железы, расширение панкреатического протока более 2 мм, повышение эхогенности его стенок); повышением активности амилазы и липазы крови (не являлись облигатными признаками).

Из исследования исключались пациенты с наличием кист, абсцессов ПЖ, холелитиаза, с циррозом печени, сахарным диабетом и другими нарушениями углеводного обмена, обусловленными первичной инсулинорезистентностью, обострением язвенной болезни, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, функциональными заболеваниями органов пищеварения, злокачественными новообразованиями.

Комплексное лечение больных включало диету, ингибиторы протонной помпы, спазмолитики, анальгетики, которые пациенты получали до 4 недель и более, до купирования абдоминальной боли. В последующем дифференцированная поддерживающая терапия полиферментными препаратами проводилась в течение 3 месяцев [7, 10]. В соответствии с дизайном после комплексного обследования методом случайной выборки все больные ХП были разделены на 2 группы. При этом пациенты I – группы (опытной) получали минимикросферический препарат – Креон с активностью по липазе от 50000 до 100000 ЕД/сутки, в зависимости от выраженности внешнесекреторной недостаточности, а пациенты II группы (сравнения) получали аналогичную по липазе дозу таблетированного панкреатина.

С учетом критериев включения и исключения было обследовано 63 больных ХП, 28 из которых были мужчины и 35 – женщины, средний возраст пациентов составил $48,4 \pm 8,7$ лет. Контролем служили 20 здоровых добровольцев мужского пола, не имеющих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Повторное обследование проводилось через 3 месяца.

В зависимости от состояния внешнесекреторной функции ПЖ, больные были подразделены: с сохраненной секрецией –

Таблица 1. Характеристики клинических групп пациентов с ХП, в зависимости от выраженности внешнесекреторной недостаточности, n (%)

Клиническая группа	Внешнесекреторная недостаточность	
	отсутствует	умеренная
I группа: n=31(49%)	14 (22)	17 (27)
II группа: n=32 (51%)	17 (27)	15 (24)
Всего: n=63 (100%)	31(49)	32 (51)

Таблица 2. Динамика клинических проявлений у больных ХП на фоне поддерживающей терапии препаратами панкреатина, n (%)

Симптом	I группа n=31 (100%)		II группа n=32 (100%)	
	в начале терапии	через 3 месяца	в начале терапии	через 3 месяца
Метеоризм	20 (67)	4 (16)*	19 (59)	8 (27)
Диарея	10 (33)	1 (4)*	12 (38)	4 (12)
Стеаторея	23 (74)	3 (11)*	22 (71)	6 (20)
Боли в животе	25 (82)	-	23 (74)	2 (7)
Болезненность по Гротту	24 (77)	1 (4)*	26 (80)	6 (18)

* Различие со II группой статистически достоверно (p<0,05).

31 человек (эластаза кала 200 мкг/г и более), с умеренно выраженной экзокринной недостаточностью – 32 человека (эластаза кала – 100 - 199 мкг/г). Пациентов с выраженной секреторной недостаточностью не было. Обе исследовательские группы были представлены равными соотношениями пациентов с сохраненной секрецией и умеренно выраженной секреторной недостаточностью (табл. 1).

Клиническая картина обострения ХП характеризовалась симптомами внешнесекреторной недостаточности и абдоминальной боли (табл. 2).

Как следует из данных, представленных в таблице 2, частота признаков внешнесекреторной недостаточности ПЖ в виде метеоризма, диареи и стеатореи характеризовалась односторонним снижением в обеих группах с достоверно более редкими проявлениями у пациентов, принимающих в качестве полиферментного препарата креон.

Динамика абдоминальной боли характеризовалась полным ее купированием в опытной группе и сохранением у 2 (7%) больных группы сравнения, что свидетельствовало о сопоставимой противоболевой эффективности используемых полиферментных препаратов в рамках 3-месячного периода приема с достижением абсолютного эффекта в первой группе. Более показательной явилась динамика болезненности ПЖ по Гротту, характеризующаяся ее сохранением у 1 (4%) пациента, принимающего Креон, и у 6 (18%) больных, принимающих таблетированный панкреатин.

Динамика клинической симптоматики на фоне терапии сопровождалась изменениями лабораторных показателей (табл. 3).

Как свидетельствуют результаты, представленные в таблице 3, в обеих группах отмечалось снижение уровня амилазы, являющейся, однако, неспецифическим показателем, и возрастание эластазы-1, свидетельствующее о регрессии внешнесекреторной недостаточности ПЖ. При этом, прирост эластазы-1 был более значим у пациентов опытной группы, составив около 80 единиц, тогда как в группе сравнения его величина была в 2 раза меньше – около 40 единиц. Уровень липазы, в свою очередь, сохранялся значимо более повышенным у больных, принимающих таблетированный панкреатин, что свидетельствовало о неполном купировании обострения заболевания в указанной группе.

Следует однако отметить, что через 3 месяца терапии остаточные клинико-лабораторные проявления ХП регистрирова-

лись только у пациентов с исходной умеренной внешнесекреторной недостаточностью.

Главной задачей исследования явилась оценка показателей углеводного обмена у больных ХП (табл. 4).

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 4, уровни тощаковой глюкозы на старте терапии были сопоставимы в обеих группах, тогда как через 3 месяца лечения в опытной группе регистрировались ее нормальные значения, а в группе сравнения определялась тенденция к повышению. Изменения, выявленные натощак, подтверждались динамичной глюкозой после пищевой нагрузки. Так, исходно в опытной группе через 2 часа после пищевой нагрузки величина глюкозы достигала 9,8 ммоль/л, что подтверждало диагноз НТГ, тогда как через 3 месяца лечения она составила 7,7 ммоль/л, что соответствовало нормальным показателям. То есть, на фоне терапии минимикросферическими ферментами у пациентов с ХП происходило восстановление чувствительности к глюкозе. В свою очередь, в группе сравнения по истечении 3 месяцев выявлялось значимое повышение глюкозы через 2 часа – до 10,5 ммоль/л, что отражало прогрессирующее ухудшение толерантности к глюкозе.

Динамика гликозилированного гемоглобина так же характеризовалась тенденцией к его уменьшению в опытной группе и достоверным ростом в группе сравнения. Повышение уровня гликозилированного гемоглобина через 3 месяца терапии таблетированным панкреатином свидетельствовало о значительном ухудшении метаболического контроля в группе сравнения.

Целевым показателем углеводного обмена явилась оценка величины инсулина на фоне лечения полиферментными препаратами. С учетом выявленной динамики показателей глюкозы и гликозилированного гемоглобина в исследуемых группах, у пациентов, принимающих в качестве ферментного препарата креон, достоверные различия значений инсулина на фоне 3 месячной терапии отсутствовали, хотя отмечалась тенденция к его повышению. Тогда как в группе больных, принимающих таблетированный панкреатин, отмечалось достоверное уменьшение данного показателя.

В целом, выявленные изменения косвенно отражали влияние общепринятой по длительности, 3 месячной терапии препаратами панкреатина на динамику показателей углеводного обмена у больных с обострением ХП и НТГ. Так, прогрессирование

Таблица 3. Динамика лабораторных проявлений у больных ХП на фоне поддерживающей терапии препаратами панкреатина (M ± m)

Симптом	I группа		II группа	
	в начале терапии	через 3 месяца	в начале терапии	через 3 месяца
Амилаза МЕ/л	142±24,3	94±11,6	126±17,5	113±10,2
Липаза МЕ%	31,4±8,1	17,3±2,4*	28,1±7,3	22,9±2,2
Эластаза-1 мкг/г	162±36,4	240±31,2	180±27,5	220±30,4

* Различие со II группой статистически достоверно (p<0,05).

Таблица 4. Динамика показателей углеводного обмена на фоне поддерживающей терапии препаратами панкреатина

Показатель	I группа		II группа	
	в начале терапии	через 3 месяца	в начале терапии	через 3 месяца
Глюкоза, натощак, ммоль/л	5,3±0,3	4,6±0,2*	5,5±0,4	5,4±0,4
Глюкоза, 2 час ПТТГ, ммоль/л	9,8±0,3	7,7±0,2*	9,2±0,6	10,5±0,4
Гликозилированный гемоглобин, НbA _{1c} , %	4,7±0,4	4,3±0,2*	4,2±0,4	6,1±0,6
Инсулин, натощак, мкЕ/мл	19,3±1,5	22,1±2,0*	21,3±1,7	14,6±1,8

* Различие со II группой статистически достоверно ($p < 0,05$).

заболевания с развитием на фоне воспаления и фиброза атрофии В-клеток приводило к формированию у пациентов НТГ. Таблетированные панкреатины, в свою очередь, обладающие свойством пикового высвобождения в межпищеварительный период, способствовали угнетению секреции инсулина, что вызывало значительное нарушение метаболического контроля в группе сравнения. Данный факт подтверждался повышением уровня гликозилированного гемоглобина у пациентов, принимающих таблетированный панкреатин.

Заключение

Таким образом, длительное применение таблетированных панкреатинов у больных ХП и НТГ оказалось значимо связано с угнетением выработки инсулина, учащением случаев гипергликемий и нарушением метаболического контроля. В целом данный вид терапии способствовал прогрессированию расстройств углеводного обмена со значительным повышением риска формирования панкреатогенного сахарного диабета. Обнаруженные закономерности могут ограничивать широкое использование этих препаратов у данной категории пациентов. Наиболее оптимальными для больных ХП и развившейся на фоне заболевания НТГ являются двухоболочечные минимикросферические полиферментные препараты (креон), максимально полно моделирующие физиологический ритм и процессы пищеварения, что исключает возможность их негативного воздействия на секрецию инсулина и углеводный обмен.

В целом, результаты настоящего исследования отражают высокую эффективность минимикросферических полиферментных препаратов, их преимущества перед другими лекарственными формами панкреатина в терапии не только внешнесекреторной, но и внутрисекреторной недостаточности у больных ХП с НТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Винокурова Л.В., Астафьева О.В.* Хронический алкогольный панкреатит: нарушение экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы, принципы лечения // *Consilium Medicum* (приложение) Гастроэнтерология. – 2002. – Т.4. – № 7. – С. 19–21.
2. *Григорьев П.Я., Яковенко Э.П.* Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания // *Леч. врач.* – 2001. – № 2. – С. 34–39.
3. *Гринбергер Н., Тоске Ф., Иссельбахер К.* Острый и хронический панкреатит // *Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: Пер. с англ.* – М.: Практика – Мак – Гроу – Хилл (совместное издание), 2002. – С. 2092–2107.
4. *Губергриц Н.Б.* Принципы ферментной терапии в гастроэнтерологии // *Сучасна гастроентерол.* – 2001. – № 3. С. 20–26.
5. *Губергриц Н.Б., Христин Т.Н.* Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – 416 с.
6. *Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М.* Ферментные препараты: от теории к практике. – Донецк: Лебедь, 2002. – 44 с.
7. *Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. и соавт.* Панкреатогенный сахарный диабет // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2007. – № 6. – С. 11–17.
8. *Коротько Г.Ф.* Секрция поджелудочной железы. – М.: Триада-Х, 2002. – 224 с.
9. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Дозозависимая терапия полиферментными препаратами // *Врач.* – 2003. – № 12. – С. 1–4.
10. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Заместительная терапия при панкреатической недостаточности // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2005. – № 5. – С. 2–11.
11. *Ивашкин В.Т., Минасян Г.А.* Лечение хронического панкреатита // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1996. – № 4. – С. 10–17.
12. *Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярма Н.* Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтросолюбильной оболочкой при хроническом панкреатите // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2001. – № 5. – С. 15–19.
13. *Охлобыстин А.В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2001. – № 2. – С. 34–39.
14. *Шиффрин О.С.* Ферментные препараты в лечении внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // *Consilium Medicum* (приложение) Гастроэнтерология. – 2007. – № 1. – С. 14–16.
15. *Bruno M.G.* Exocrine pancreatic insufficiency: Efficacy of enzyme replacement therapy. – Amsterdam: Thesis Publishers, 1995. – 167 p.
16. *Chronic Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapie* / Ed. M.W. Buchler, H. Friess, W. Uhl, P. Malfertheiner. – Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002. – 614 p.
17. *Di Magno E.P., Malagelala J.R., Go V.L.W. et al.* Fate of orally ingested enzymes pancreatic insufficiency: comparison of two dosage schedules // *New. Engl. J. Med.* – 1977. – Vol. 296. – P. 1318.
18. *Groger G. et al.* Exocrine pancreatic secretion is altered in patients with insulin dependant diabetes mellitus // *Pancreas.* – 1999. – Vol. 19. – P. 422.
19. *Isaksson G., Ihse I.* Pain reduction by an oral pancreatic enzymes preparation in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 1983. – Vol. 28. – N 2. – P. 97–102.
20. *Kelly D.G., Bentley K.G., Sandberg R.G. et al.* Do nutrients and bile in human duodenal juice effect the survival of lipase activity. Possible clinical implication // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 94. – P. 222.
21. *Lankisch P.G., Di Magno E.P.* Pancreatic disease: State of the art and future aspects of research. – Bwrlin et al.: Springer, 1999. – 272 p.
22. *Meyer J.H., Dressman J., Fink A.S., Amidon G.* Effect of density on canine gastric emptying of non-digestive solids // *Gastroenterol.* – 1985. – Vol. 89. – P. 805–813.
23. *Ouyang C., Louie D.S., Tatum D.* Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion: Suppression of cholecystokinin release by trypsin // *J. Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 77. – P. 2042–2047.
24. *Pap A., Varro V.* Proteolytic inactivation of lipase as a possible cause of the uneven results obtained with enzyme substitution in pancreatic insufficiency // *Hepatogastroenterology.* – 1984. – Vol. 31. – P. 47–50.
25. *Pitchumoni C.S., Schetle G.A.* Interdependence of nutrition and exocrine pancreatic function. – In: Go V.L. et al eds. *The Pancreas Biology, Pathobiology and Disease.* – New York: Raven Press, 2 Edition. – 1993. – P. 449–473.
26. *Ramo O.J., Puolakkainen P.A., Seppala L., Schroder T.M.* Seft-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 688–692.
27. *Siaff J., Jacobson D., Tillman C.R. et al.* Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // *Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 87. – N 2. – P. 44–52.