

ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Проф. Т. Д. ЗВЯГИНЦЕВА, доц. И. И. ШАРГОРОД

ENZYME THERAPY FOR ALIMENTARY TRACT DISEASES

T. D. ZVIAGINTSEVA, I. I. SHARGOROD

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Показаны причины и механизмы расстройства пищеварения. Подчеркивается необходимость дифференцированного подхода к назначению ферментативной терапии, обосновываются суточные дозы и оптимальные сроки курсового лечения больных.

Ключевые слова: расстройства пищеварения, панкреатическая недостаточность, ферментативная терапия.

The causes and mechanisms of digestive disorders are shown. The necessity of a differentiated approach to enzyme therapy administration is emphasized. Daily doses and optimal terms of treatment are substantiated.

Key words: digestive disorders, pancreatic insufficiency, enzyme therapy.

Заболевания органов желудочно-кишечного тракта довольно часто сопровождаются нарушением процессов пищеварения и всасывания. Их развитие обусловлено уменьшением продукции пищеварительных, прежде всего панкреатических ферментов: их инактивации, разведением концентрации в просвете кишки, быстрым транзитом кишечного содержимого, нарушением смешивания ферментов с химусом. Механизмы нарушений пищеварения многообразны и определяются заболеваниями, лежащими в их основе.

Предложена следующая классификация синдрома нарушенного пищеварения, определяющая круг заболеваний, требующих ферментотерапии [1].

1. Недостаточность полостного пищеварения.
2. Дефицит желчных кислот.
3. Гастрогенная недостаточность пищеварения.
4. Недостаточность мембранного пищеварения.
5. Дефицит кишечных ферментов.

Нарушения пищеварения могут быть связаны с недостаточностью полостного и/или мембранного гидролиза пищевых белков, жиров и углеводов. Наиболее тяжелые нарушения полостного пищеварения наблюдаются при заболеваниях поджелудочной железы (ПЖ), сопровождающихся внешнесекреторной недостаточностью [2].

Панкреатическая недостаточность развивается в результате уменьшения функционирующей ткани ПЖ в результате ее атрофии, фиброза, неоплазии либо нарушения оттока секрета в 12-перстной кишке (ДПК) из-за блокирования протоков железы конкрементом, опухолью, густым секретом. Вторичная панкреатическая недостаточность развивается в связи с гиперсекрецией соляной кислоты и инактивацией ферментов в просвете ДПК и тощей кишки [3, 4].

При длительном течении хронического панкреатита (ХП) секреция ферментов постепенно уменьшается. Доказано, что в первую очередь снижается секреция липазы, а затем развивается дефицит амилазы и протеаз.

Причины дефицита липазы объясняют следующим образом [2, 3].

1. Липаза в большей степени подвергается инактивации протеолитическим гидролизом.

2. При экзокринной недостаточности ПЖ уменьшается не только синтез панкреатических ферментов, но и секреция бикарбонатов, что приводит к падению рН в ДПК. При рН ниже 5,0 липаза разрушается быстрее, чем другие ферменты. При этом происходит снижение преципитации желчных кислот, нарушается формирование мицелл, вследствие чего нарушается всасывание жиров.

3. Компенсаторные возможности слюнной и желудочной липазы в сравнении с амилазой и протеазами значительно ниже и не могут предотвратить появление стеатореи.

Следовательно, при прогрессировании ХП секреция липазы резко уменьшается, сохранение ее внутрисполостной активности непродолжительно, поэтому липолитическое действие фермента в полости тонкой кишки сохраняется в течение короткого периода времени. Из этого следует, что стеаторея — это самое раннее и наиболее тяжелое проявление экзокринной дисфункции при ХП.

Выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени панкреатической недостаточности. Легкая степень недостаточности ПЖ характеризуется только снижением уровня ферментов, в то время как количество бикарбонатов существенно не меняется, и, что ещё важно, отсутствует жир в кале. Средняя степень характеризуется снижением и активности ферментов, и секреции бикарбонатов. Коли-

чество жира в кале остается в норме. Тяжелая степень панкреатической недостаточности — это появление стеатореи и синдрома панкреатической мальабсорбции. В клинике преобладают упорные поносы с обильным жидким стулом, вызывающие дегидратацию больного, развиваются дисбиотические нарушения, усугубляющие течение основного заболевания.

В синдром недостаточности панкреатического переваривания входят такие копрологические симптомы, как креаторея с преобладанием неизмененных мышечных волокон, стеаторея, представленная в основном нейтральным жиром, и амилорея (внеклеточный крахмал), сопровождающаяся наличием большого количества йодофильной микрофлоры.

Для восстановления пищеварительных процессов при внешнесекреторной недостаточности ПЖ необходимо поддержание достаточного уровня ферментативной активности в ДПК в пищеварительную фазу.

Основная цель заместительной терапии панкреатическими ферментами заключается в обеспечении достаточной активности липазы в ДПК [5].

Показания для назначения ферментных препаратов при ХП:

1. Терапия по требованию — назначение ферментных препаратов кратковременно в связи с преходящими нарушениями внешнесекреторной функции ПЖ.

2. Восстановление внешнесекреторной функции ПЖ после обострения ХП.

3. Лечение стойкой необратимой внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Терапия по требованию осуществляется самим пациентом после переедания больших количеств жирной, жареной и копченой пищи. Рекомендуют 1–2 таблетки мезим форте 3500 ЕД или панкреатина, чтобы уменьшить метеоризм, дискомфорт, чувство тяжести в эпигастральной области. Для восстановления внешнесекреторной недостаточности после обострения ХП длительность заместительной терапии, как правило, не превышает 1–2 мес.

Препаратами выбора при данной патологии являются панкреатические энзимы средней активности (мезим форте 10 000 ЕД), так как находящийся в составе его протеаз трипсиноген под влиянием энтерокиназы тонкого кишечника активизируется в трипсин. Под влиянием активного трипсина в верхнем участке тонкого кишечника происходит ретроингибирование секреции ПЖ (торможение по типу отрицательной обратной связи). В результате этого обеспечивается обезболивающее действие препаратов панкреатина. Механизм обратной связи должен ограничиваться ДПК, поэтому целесообразно использовать в данном случае ферментные препараты, которые освобождаются в ДПК. Этот факт сформировал мнение, согласно которому таблетированные ферментные препараты эффективны в большей

степени для угнетения внешнесекреторной функции ПЖ у больных ХП с легкой и умеренной экзокринной недостаточностью и преобладанием болей в клинической картине.

Принцип заместительной терапии при тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ осуществляется только по количеству липазы, содержащейся в препарате. Выбор препарата для лечения таких больных должен основываться на следующих показателях:

- высокое содержание липазы в препарате — не менее 25 000–30 000 МЕ липазы на один прием пищи (поскольку при экзокринной панкреатической недостаточности переваривание жиров нарушается в первую очередь);

- наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком — основные составляющие ферментных препаратов — липаза и трипсин быстро теряют активность в кислой среде; липаза при $\text{pH} < 4$; трипсин при $\text{pH} < 3$; до попадания препарата в ДПК может разрушаться до 92% липазы;

- маленький размер гранул или микропланшетов, наполняющих капсулы (с пищей эвакуация препарата из желудка происходит лишь в том случае, если размер его частиц не превышает 2 мм);

- быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;

- отсутствие желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты вызывают усиление секреции ПЖ; кроме того, высокое содержание желчных кислот в кишечнике, которое создается при интенсивной ферментной терапии, вызывает хологенную диарею).

Лекарственным средством, полностью удовлетворяющим указанным требованиям, являются высокоактивные полиферментные препараты в виде минимикросфер, покрытые энтеросолюбильной оболочкой (креон 10 000 и креон 25 000). Эти препараты выгодно отличаются от креона 8000: средний размер минимикросфер уменьшен до 1 мм, что повышает эффект на 25% [6].

Ферментные препараты при ХП с внешнесекреторной недостаточностью назначаются пожизненно. Дозы их могут снижаться при соблюдении строгой диеты. При правильно подобранной дозе ферментов у больных прекращаются диарея, метеоризм, боли в животе, исчезает стеаторея и креаторея, увеличивается масса тела [7].

Знание практикующим врачом принципов заместительной ферментной терапии определяют адекватность назначенного лечения.

Заболевания печени и билиарной системы могут сопровождаться патологическими изменениями пищеварения, проявляющимися нарушением переваривания и всасывания нутриентов, что при отсутствии адекватной коррекции ведет к развитию синдрома мальабсорбции. Сопутствующие нарушения моторно-эвакуаторной и секреторной функций кишечника патогенетически также обусловлены билиарной патологией. Причинами

этих отклонений являются нарушения желчеобразования или желчеотделения. Желчь состоит из желчных кислот (ЖК) и их солей (конъюгаты с глицином и таурином) — 1% от объема и 67% сухого остатка; холестерина — 0,15% от объема и 4% сухого остатка; билирубина, фосфолипидов, белков, воды и электролитов.

ЖК участвуют в переваривании липидов, стимулируют секреторную функцию тонкой кишки, модулируют эффекты регуляторных пептидов (холецистокинин) и регулируют их синтез, влияя таким образом на моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника. Кроме того, ЖК обладают бактерицидным и бактериостатическим действием в отношении условно-патогенных микроорганизмов и участвуют в поддержании микробиоценоза тонкой кишки, препятствуя избыточному бактериальному росту.

В тонкой кишке (преимущественно в дистальных отделах подвздошной кишки) происходит деконъюгация ЖК бактериальными ферментами с последующим поступлением в кровь путем пассивной диффузии (меньшая часть). В толстой кишке из свободных первичных ЖК путем их дегидроксилирования образуются вторичные ЖК (дезоксихолевая и литохолевая), попадающие в кровь в результате активного транспорта и пассивной диффузии. В печени абсорбируется 99% всосавшихся ЖК, а также происходят их конъюгация и экскреция в желчь.

Непосредственное участие ЖК в переваривании жиров состоит из нескольких этапов: эмульгирования, стимуляции всасывания ЖК и глицеридов после гидролиза триглицеридов панкреатическими ферментами. Механизм влияния ЖК на переваривание состоит в том, что их конъюгаты обладают большей полярностью, чем соли свободных ЖК, легче экскретируются и имеют меньшую величину критической концентрации мицеллообразования. Конъюгаты ЖК образуют мицеллы, в которых растворяются холестерин и фосфолипиды.

Конъюгаты ЖК — поверхностно активные вещества, уменьшающие поверхностное натяжение на границе раздела сред жидкость — жир, что способствует образованию мелкодисперсной жировой эмульсии, увеличивает поверхность соприкосновения жиров с панкреатической липазой и подготавливает жиры для её действия.

Таким образом, любая патология печени и билиарного тракта сопровождается нарушением процесса желчеобразования и состава желчи, или стабильности желчной мицеллы, или желчеотделения на разных уровнях (внутрипеченочном и внепеченочном) — в зависимости от патологии [8].

В данном случае следует назначать фестал, который содержит ферменты в высококонцентрированной форме. Драже фестала покрыты особой защитной оболочкой, растворяющейся только в тонкой кишке, так что ферменты защищены от разрушения кислотой

желудочного сока. Одно драже содержит 6000 ЕД панкреатической липазы, 192 мг панкреатина с ферментативной активностью, 4500 ЕД панкреатической амилазы, протеазы — 300 ЕД, 50 мг гемицеллюлазы, 25 мг экстракта желчи.

Наличие гемицеллюлазы в фестале стимулирует:

формирование гелеобразных структур, что влияет на опорожнение желудка, скорость всасывания в тонкой кишке и время прохождения через желудочно-кишечный тракт;

способность удерживать воду (предотвращает образование каловых камней) меняет давление в полости органов пищеварительной системы, электролитный состав и массу фекалий, увеличивая их вес;

способность адсорбировать желчные кислоты и таким образом влиять на их распределение вдоль желудочно-кишечного тракта и обратное всасывание их, что существенно отражается на потере стероидов с каловыми массами и обмене холестерина в целом. Это связано с участием гемицеллюлозы в кругообороте желчных кислот. При отсутствии её поступления нарушается не только обмен желчных кислот, но и холестерина и стероидных гормонов;

влияние на среду обитания бактерий в кишечнике, переваривание 50% пищевых волокон, поступающих в кишечник, реализуется микрофлорой толстой кишки.

Фестал принимают по 1–3 драже во время еды или сразу после еды 3–4 раза в день курсом до 2 мес.

Нарушение поступления желчи в кишечник тормозит активацию панкреатической липазы и нарушает эмульгирование жира. Неполное его эмульгирование также затрудняет действие ферментов. Поэтому при недостатке или отсутствии желчи в кишечнике стеаторея проявляется большим количеством жирных кислот и нейтральным жиром (гепатогенная стеаторея) [3, 9].

Клинически значимое развитие стеатореи при нарушении желчеобразования и желчеотделения отмечается при хроническом гепатите с холестазом, алкогольной болезни печени, первичном билиарном циррозе, склерозирующем холангите, желчнокаменной болезни, функциональных расстройств ПЖ и сфинктера Одди (СО).

При билиарной патологии с обструкцией может развиваться и тотальная панкреатическая недостаточность, что встречается при дисфункции СО со спазмом, чаще всего после холецистэктомии или при стриктуре фатерова соска. В случае спазма сфинктера панкреатического протока развивается панкреатический тип дисфункции, при спазме ампулярного сфинктера — смешанный тип. В обоих случаях снижается поступление панкреатических ферментов в ДПК и нарушается гидролиз не только жиров, но и других нутриентов (белков, полисахаридов) с развитием стеатореи, креатореи и амилореи, проявляющихся неспецифическими

диспептическими симптомами — нарушением стула и метеоризмом. Диспепсия чаще проявляется полифекалией, кал имеет глинисто-серый цвет, содержит большое количество нейтрального жира, жирных кислот и мыл.

Усугубляет течение данной патологии развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Это происходит по нескольким причинам: во-первых, из-за наличия непереваренных пищевых субстратов в полости кишки; во-вторых, из-за дефицита ЖК, обладающих антимикробным действием; в-третьих, из-за снижения пула свободных ЖК, образующихся при гидролизе липидов и также обладающих бактерицидной функцией. Избыточный бактериальный рост усугубляет нарушение полостного пищеварения, характерное для экскреторной недостаточности поджелудочной железы, так как бактериальные токсины повреждают панкреатические ферменты в полости кишки и в слизи. Кроме того, токсины снижают активность мембранных ферментов, т. е. страдает и мембранное пищеварение [2, 8].

Микробная колонизация тонкой кишки может сопровождаться ранней деконъюгацией ЖК, что усугубляет нарушенный процесс эмульгирования жиров и усиливает стеаторею.

Результатом нарушения пищеварения при патологии печени и билиарного тракта являются: селективная стеаторея и мальабсорбция жиров или полная вторичная недостаточность ПЖ; микробная колонизация тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста); нарушение мембранного пищеварения; диарея, обусловленная осмотическим и моторным компонентами и секреторным действием бактериальных токсинов; метеоризм.

Для восстановления пищеварительных функций и устранения последствий их нарушения у больных данной патологией необходимо проводить: лечение основного заболевания; восстановить пассаж желчи; способствовать улучшению переваривания жиров, устранению стеатореи или панкреатической недостаточности; восстановить кишечный микробиоценоз; купировать метеоризм.

Оптимальный метод устранения ферментной недостаточности состоит в назначении ферментных препаратов в виде минимикросфер с высоким содержанием липазы (как указывалось, креон 10 000 и креон 25 000) [3, 4, 7, 9].

Для улучшения переваривания жиров, устранения стеатореи возможно назначать ферментные препараты, содержащие ЖК (фестал) в комбинации с креоном 10 000, поскольку сам фестал не содержит достаточного количества липазы. Кроме того, применение фестала целесообразно только при отсутствии микробной колонизации тонкой кишки, при наличии которой будет происходить деконъюгация входящих в их состав ЖК. Для восстановления кишечного микробиоценоза назначают пробиотики. Для купирования метеоризма используют пеногасители. Лечение таких больных

должно быть комплексным, направленным на все звенья патологического процесса.

Дисбактериоз кишечника является одной из причин развития хронического колита, вызывая изменения местного иммунологического ответа на бактериальные антигены, аутоантигены, пищевые белки и полисахариды.

В кишечном соке содержатся ферменты, участвующие в пищеварении. Они гидролизуют пептиды и пептоны до аминокислот, жиры — до глицерина и жирных кислот, углеводы — до моносахаридов. Важным ферментом в кишечном соке является энтерокиназа, активирующая панкреатический трипсиноген. Пищеварение в тонкой кишке является трехзвеньевой системой ассимиляции пищи: полостное пищеварение — мембранное пищеварение — всасывание. Ферментовыделительный процесс в толстой кишке состоит из образования и накопления ферментов в эпителиальных клетках с последующим их отторжением, распадом и переходом ферментов в полость кишки. В соке толстой кишки присутствуют пептидазы, катепсин, амилаза, липаза, нуклеаза и ЩФ. Большую роль в обеспечении гидролиза остатков питательных веществ играет ферментативная активность нормальной кишечной микрофлоры. Продукты брожения и гниения, а также образующиеся газы стимулируют моторную активность кишки, обеспечивая ее опорожнение (акт дефекации).

Нарушение биоценоза толстой кишки сопровождается расстройством её моторной и секреторной функции. Вследствие изменения кишечной микрофлоры в кишечнике возникают бродильные и гнилостные процессы с образованием избыточного количества органических кислот и газа, а также выделяются токсины, которые оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку и нервные окончания в ней, способствуя развитию воспаления, дискинетических расстройств и гиперсекреции слизи. Избыточное газообразование приводит к растяжению толстой кишки и возбуждению ее перистальтики. Возникает диарея, иногда чередующаяся с запорами, вызванными опустошающим освобождением кишечника от раздражающего содержимого.

Нарушение пищеварения в толстой кишке характеризуется:

преобладанием процессов брожения (преимущественное поражение илеоцекальной области) — в копрологической картине присутствуют измененные мышечные волокна, жирные кислоты, перевариваемая клетчатка, внутриклеточный крахмал, элементы воспаления (лейкоциты, эпителий);

преобладанием процессов гниения (преимущественное поражение ободочной кишки), в копрологической картине — мышечные волокна, соли жирных кислот (мыла), перевариваемая клетчатка, внутриклеточный крахмал.

При колодистальном синдроме копрологические синдромы включают симптомы воспаления (слизь, клетки кишечного эпителия, лейкоциты,

иногда эозинофилы, кристаллы Шарк—Лейдена и жирных кислот).

Хронический колит может быть вторичным следствием заболевания других органов пищеварительного аппарата: хронического гастрита с секреторной недостаточностью, ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, хронического холецистита. Основным проявлением хронического колита является неустойчивый стул (понос или запор).

Патогенетически обоснованным при дискинезиях кишечника представляется назначение ферментных препаратов, которые, как свидетельствует клинический опыт, оказывают у больных колитом противоболевое действие и нормализуют стул. Долгое время эти два эффекта были не совсем понятны, пока в ферментных препаратах не были обнаружены эндорфины и энкефалины — главные модуляторы физиологической противоболевой системы. Установлено также модулирующее, регуляторное влияние ферментных средств на высвобождение гастроинтестинальных гормонов.

Ферментные препараты способствуют нормализации процессов пищеварения и всасывания. Они показаны при всех заболеваниях, сопровождающихся нарушением этих процессов, а также при кишечном дисбактериозе, при котором всегда имеет место недостаток пищеварительных ферментов, возникающий главным образом из-за их разрушения в связи с микробной контаминацией тонкой кишки.

При хроническом колите с запорами и дисбактериозом назначаются комбинированные ферментные препараты, содержащие, кроме ферментов ПЖ, желчные кислоты и гемицеллюлазу (фестал). При хроническом колите с диареей используют препараты панкреатина (креон 10 000, пангрол, мезим форте 10 000), а также панзинорм-форте, в состав которого кроме панкреатина, входит экстракт слизистой желудка и аминокислоты. Ферментные препараты назначают курсами, обычно только при обострении. В первую неделю — в среднем по 20 000 ЕД липазы 3 раза в день во время еды с последующим уменьшением дозы — по 10 000 ЕД липазы 3 раза в день до полной его отмены при достижении желаемого результата.

Одним из патогенетически обоснованных методов лечения данной группы больных является медикаментозная коррекция дисбактериоза. Восстановление нормального микробиоценоза желудочно-кишечного тракта способствует нормализации процессов переваривания и всасывания основных нутриентов. В настоящее время принципы лечения дисбактериоза кардинально пересмотрены и на

первый план выходит не стремление подавить рост условно-патогенной флоры антибактериальными средствами, а восстановление роста сапрофитной флоры — бифидо- и лактобактерий, нормальных штаммов кишечной палочки и др. Нормальная микрофлора вступает в антагонистические отношения с патогенной и условнопатогенной, подавляет ее рост и размножение. В терапии дисбактериоза широко используют пробиотики, изготовленные на основе микробных метаболитов, а также биологические бактериальные препараты, содержащие живые ослабленные штаммы нормальной микрофлоры кишечника.

Знание принципов заместительной ферментной терапии определяет адекватность назначаемого препарата и эффективность проводимого лечения. Для успешного восстановления нарушенного пищеварения необходимо установить нозологическую форму болезни, явившуюся причиной патологии процессов пищеварения и всасывания, и выработать программу лечения.

Дифференцированное назначение ферментных препаратов в зависимости от преобладания синдромов:

при болевом синдроме назначаются ФП с высоким содержанием трипсина и химотрипсина, доза их должна быть в 2–3 раза выше обычной; при синдроме мальабсорбции назначают ФП с высоким содержанием липазы;

при сочетании синдромов мальабсорбции и болевого назначают ФП с высоким содержанием трипсина и липазы, но не содержащих химотрипсин.

Для купирования боли с помощью ФП следует применять иную схему, чем для коррекции секреторной недостаточности поджелудочной железы. Тактика лечения должна быть следующей: оmez вводится внутривенно по 80 мг/сут 5 дней, затем по 20 мг per os с 6–14-й день; пангрол 20 000 ЕД одна таблетка принимается за 20 мин до еды (для торможения секреции поджелудочной железы) и одна таблетка во время еды (для коррекции секреторной недостаточности) 3 раза в сутки.

Среди вариантов назначения ФП заслуживают внимания:

терапия по требованию (преходящее нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы) — мезим форте 3500, фестал;

для восстановления внешнесекреторной функции поджелудочной железы после обострения ХП — мезим-10 000, креон-10 000, пангрол 20 000;

для лечения стойкой необратимой внешнесекреторной недостаточности ПЖ — креон 25 000, пангрол 20 000.

Литература

1. *Богер М. М.* Панкреатит.— Новосибирск: Наука, 1984.— 216 с.
2. Ферментные препараты, применяемые при недостаточности процессов пищеварения / В. А. Быков, Н. Б. Демина, Н. Н. Катаева и др. // Хим.-фарм. журн.— 2000.— Т. 34, № 3.— С. 79–86.

3. *Григорьев П. Я., Яковенко Э. П.* Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания // Леч. врач.— 2001.— № 5–6.— С. 48–52.

4. *Старостин Б. Д.* Комбинированная терапия хронического панкреатита // Медлайн экспресс.— 2003.— № 9 (116).— С. 4–10.

5. *Гриневич В. Б., Иванников И. О., Успенский Ю. П.* Новые возможности в лечении хронического панкреатита // Эксп. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 1.— С. 65–68.
6. *Lankisch P. G., Banks P. A.* Pancreatitis.— Berlin: Spriger, 1998.— 337 p.
7. *Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И., Мирзоева Л. А.* Адекватная ферментная терапия синдромов нарушенного пищеварения // Наук.-практ. журн: «Пробл. мед. науки та освіти».— 2003.— № 2.— С. 77–81.
8. *Riley S. A., March M. N.* Maldigestion and malabsorption // Steisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis /management/. 6th ed.— Berlin: Saunders company, 1998.— 279 p.
9. *Охлобыстин А. В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.— 2001.— № 2.— С. 34–38.

Поступила 25.04.2006