 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН

# На правах рукопису

## ЮЗВЕНКО Тетяна Юріївна

УДК: 616.379–008.64–07:577.15

# 

**СТАН ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

**14.01.02 – внутрішні хвороби**

##### 

##### **Дисертація**

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

кандидат медичних наук,

О.С. Ларін

**Київ - 2009**

**Зміст**

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів.............4

ВСТУП 5

Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 11

1.1. Розповсюдженість, основні причини та чинники ризику виникнення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози 11

1.2. Клінічні прояви та діагностика зовнішньосекреторної недостатності

підшлункової залози 18

1.3. Екзокринна функція підшлункової залози у хворих на цукровий діабет 28

1.4. Сучасні підходи до лікування зовнішньосекреторної недостатності

підшлункової залози 33

Розділ II. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ 38

2.1. Характеристика обстежених осіб. 38

2.2. Методики дослідження 47

2.3. Методи діагностики зовнішньосекреторної функції підшлункової залози......................................................................................................................49

2.4. Основні підходи до лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози .............................................................................................51

2.5. Статистична обробка отриманих даних 52

Розділ ІІІ. ЧУТЛИВІСТЬ І СПЕЦИФІЧНІСТЬ МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕКАЛЬНОЇ ЕЛАСТАЗИ-1 54

Розділ IV. СТАН ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ....59

4.1. Суб’єктивні прояви порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на цукровий діабет............................................59

4.2. Оцінка екзокринної функції підшлункової залози за допомогою визначення фекальної еластази-1 у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів........................................................................................................................59

Розділ V. КОНТРОЛЬ ЗОВНІШЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 77

Розділ VΙ. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 89

ВИСНОВКИ 103

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 105

ДОДАТКИ............................................................................................................106

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .…………………………………….111

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

1. **ВЕГДС – відеоезофагогастродуоденоскопія**
2. **ВКС – відеоколоноскопія**
3. **ГП – гострий панкреатит**
4. **ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія**

ЗСНПЗ – зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози

ЗФТ – замісна ферментна терапія

КТ – комп’ютерна томографія

1. **ПЗ – підшлункова залоза**
2. **СПК – синдром подразненої кишки**
3. **13С-ТДТ – 13С-змішаний тригліцеридний тест**
4. **УЗД – ультразвукове дослідження**
5. **ФЕ-1 – фекальна еластази-1**
6. **ФП – ферментні препарати**
7. **ХП – хронічний панкреатит**

ЦД – цукровий діабет

1. **ЯМР – ядерно-магнітно-резонасна томографія**

HbA1c – глікований гемоглобін

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Серед проблем світової медицини одне з провідних місць посідає цукровий діабет (ЦД). За даними ВООЗ, 2000 року у світі нараховувалося близько 190 млн. хворих на ЦД. Кожного року їх кількість зростає на 5-10% і 2010 року може скласти 240 млн. [1]. У медичних закладах України на обліку перебуває близько 1 млн. хворих на ЦД, більшість із них (85-90%) – хворі на ЦД 2-го типу. З огляду на неухильне зростання частоти ЦД Сент-Вінсентська декларація (1989 р.) закріпила його пріоритет у національних програмах охорони здоров’я в усіх без винятку країнах світу [4, 5].

Соціальна значущість ЦД полягає в тому, що він призводить до зниження якості життя, ранньої інвалідизації та смерті хворих. Тому зусилля лікарів мають бути спрямовані на зниження розповсюдженості, розробку методів ранньої діагностики та профілактику ускладнень, зменшення інвалідизації та смертності від цукрового діабету.

Клінічну картину, підходи до діагностики та лікування ЦД і його основних ускладнень вивчено досить добре. Але до цього часу залишаються остаточно невирішеними або суперечливими питання, що стосуються деяких особливостей клінічного перебігу різних форм ЦД. Зокрема, на особливу увагу заслуговує питання про частоту, причини та характер порушень зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ЗСФПЗ), що, за даним деяких авторів, може спостерігатися майже у 50% хворих на ЦД незалежно від типу захворювання [9, 10, 17, 83].

Наслідки зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСНПЗ) є клінічно вельми значущими. До їх числа належать диспепсія, порушення харчування, анорексія та зменшення маси тіла, гіпопротеїнемія та м’язова атрофія, гіповітамінози, залізодефіцитна анемія та нейропатія, електролітні розлади, гіпокальціємія та остеопороз [2, 10]. Вони не лише суттєво погіршують якість життя хворих, але й ускладнюють перебіг ЦД.

Підшлункова залоза (ПЗ) має великий запас функціональної міцності, клінічно встановити її зовнішньосекреторну недостатність на ранніх стадіях, коли немає вираженої діареї та стеатореї, доступними в Україні методами на сучасному етапі дуже важко. Стеаторея та креаторея у дорослих розвиваються у тих випадках, коли секреція панкреатичної ліпази та трипсину знижується більше, ніж на 90% [4]. З іншого боку, стеаторея, креаторея, поліфекалія та втрата маси тіла зазвичай виникають тоді, коли відбувається значне пригнічення ферментів ПЗ [2, 6].

На жаль, сучасні неінвазійні методи визначення ЗСНПЗ в Україні застосовуються рідко, у зв’язку з чим лікування ЗСНПЗ носить суто емпіричний характер, результати замісної терапії ферментами нерідко бувають незадовільними, оскільки вона часто проводиться не за показаннями, наприклад за стеатореї непанкреатичного генезу. Тяжка первинна ЗСНПЗ компенсується вельми складно та вимагає великої кількості надто дорогих ферментних препаратів. Тому дуже важливою складовою ведення хворих на ЦД є використання нових спеціальних лабораторних та інструментальних методів діагностики ЗСНПЗ, які забезпечуютьможливість вчасного цілеспрямованого лікування цієї патології.

«Золотим стандартом» діагностики ЗСФПЗ традиційно вважається секретин-панкреазиміновий, або секретин-церулеїновий тест [6-8]. Натомість його клінічне застосування значно обмежено інвазійністю, необхідністю рентген-контролю розташування канюлі зонду, відсутністю міжнародної стандартизації та низькою відтворюваністю результатів навіть у межах однієї клініки, значними незручностями для пацієнтів і складністю процедури для персоналу, високою собівартістю дослідження [9, 10, 24]. У зв’язку з цим метод не отримав широкого застосування у клінічній практиці. Інші інвазійні методи діагностики ЗСНПЗ, що раніше часто застосовувались у практичній гастроентерології на Заході (тест Лунда тощо), а також непрямі тести (флюоресцин-дилауриловий тест, NBT-PABA-тест), на жаль, мають цілу низку недоліків [2, 8, 35, 54, 55].

Тому останніми роками йде інтенсивний пошук нових неінвазійних і високоінформативних методів діагностики ЗСНПЗ [50]. До таких, зокрема, належить метод діагностики ЗCНПЗ шляхом визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) – протеолітичного ферменту, для якого характерна висока стабільність під час транзиту через шлунково-кишковий тракт у калі. Цей метод позбавлений зазначених вище недоліків [9, 53]. За допомогою даного тесту визначається рівень лише людської ФЕ-1. Перевагою також є і відносно невисока вартість методу.

Враховуючи те, що в Україні понад 1 млн. людей мають ЦД, а ЗСНПЗ за попередніми даними є досить характерною його ознакою, своєчасна діагностика та корекція цієї патології є надзвичайно актуальним завданням.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційну роботу виконано у межах науково-дослідних робіт „Вивчення вираженості деяких факторів ризику серцево-судинної патології у хворих на цукровий діабет 2-го типу та метаболічний синдром” (ДР № 0103U000590) і „Вивчити чинники розвитку мікро- та макроангіопатій з метою розробки методів їх попередження та оптимізації патогенетичної терапії” (ДР № 0107U002118), що виконувалися та виконуються у відділі профілактики та лікування цукрового діабету Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України у відповідності до тематичного плану та у межах галузевої програми МОЗ України.

З огляду на зазначене вище було визначено основну мету роботи.

**Мета дослідження –** удосконаленнядіагностики та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет.

У відповідності з метою визначено такі **задачі дослідження:**

1. Уточнити чутливість і специфічність визначення рівня ФЕ-1 для виявлення ЗСНПЗ та її ступеня.
2. Вивчити рівень ФЕ-1 і частоту ЗСНПЗ у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів.
3. Вивчити вплив віку, типу діабету, тривалості захворювання, тяжкості його перебігу, стану метаболічного контролю, характеру лікування, наявності мікросудинних ускладнень на стан екзокринної функції ПЗ у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів.
4. Вивчити вплив різних видів лікування (інсулінотерапії, пероральних цукрознижувальних засобів, замісної ферментної терапії) на клінічний перебіг і ступінь тяжкості ЗСНПЗ.
5. Проаналізувати ефективність лікування ЗСНПЗ за результатами визначення вмісту ФЕ-1.

*Об’єкт дослідження:*хворі на цукровий діабет 1-го та 2-го типів.

*Предмет дослідження:*рівень фекальної еластази-1 у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів.

*Методи дослідження.* Для верифікації діагнозу зовнішньосекреторної недостатності ПЗ використовували клініко-анамнестичні, ультразвукові, ендоскопічні, рентгенологічні та біохімічні дослідження. Наявність ЗСНПЗ досліджували за допомогою клініко-анамнестичного та біохімічних методів, а також імуноферментного визначення фекальної еластази-1. Ефективність лікування визначали за допомогою клініко-анамнестичного, інструментального та лабораторного досліджень. Вірогідність отриманих результатів підтверджували статистичними методами.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше в Україні проведено комплексне вивчення інформативності різних методів інструментального та функціонального обстеження підшлункової залози у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів порівняно зі здоровими особами відповідного віку. Вивчено частоту ЗСНПЗ за ЦД різних типів і ступенів тяжкості.

Показана висока чутливість і специфічність методу визначення фекальної еластази-1 у діагностиці та контролі лікування ЗСНПЗ у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів різного ступня тяжкості.

Вперше встановлено вплив різних видів лікування на клінічний перебіг різних форм ЦД і ступінь тяжкості ЗСНПЗ. Вперше вивчено ефективність замісної ферментної терапії у хворих на ЦД, її вплив на перебіг захворювання та якість життя хворих.

**Практичне значення одержаних результатів.** Вперше в Україні у практичну клінічну ендокринологію впроваджено новий неінвазійний метод діагностики ЗСНПЗ у хворих на ЦД – визначення фекальної еластази-1, який дозволяє значно поліпшити діагностику стану екзокринної функції ПЗ і має велике клінічне значення. На підставі показників фекальної еластази-1 можна об’єктивно робити висновок про характер і ступінь тяжкості ЗСНПЗ, приймати рішення про проведення замісної ферментної терапії, контролювати стан ЗСФПЗ у динаміці під впливом різних видів лікування. Встановлено, що вчасна корекція ЗСНПЗ за допомогою замісної ферментної терапії дозволяє значно поліпшити перебіг ЦД та якість життя хворих.

**Результати дослідження впроваджено** у роботу Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова АМН України, терапевтичного відділення Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, Державного закладу „Відділкова клінічна лікарня станції Ужгород” ДТГО „Львівська залізниця”, Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Українсько-німецького гастроентерологічного центру м. Києва.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою працею автора. Автор проаналізувала вітчизняну та закордонну літературу з проблеми, що вивчалася. Сумісно з науковим керівником сформульовано мету та завдання роботи. Всі дослідження виконувались автором самостійно. Автором проведено формування й групування контингентів хворих, самостійне клінічне їх обстеження, набір матеріалу. Особисто проведено аналіз результатів досліджень із застосуванням пакету сучасних статистичних програм, на підставі чого були підготовлені до друку всі наукові праці, підготовано до захисту дана дисертація, а також здійснено впровадження результатів наукових досліджень в практику охорони здоров’я. Самостійно створено комп’ютерну базу даних результатів обстежених хворих, сформульовано висновки та практичні рекомендації, написані всі розділи роботи та автореферат.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на 2-й Міжнародній науково-практичній конференції офтальмологів та ендокринологів „Актуальні проблеми діагностики та лікування судинно-ендокринних захворювань органа зору” (Київ, 2005); 19-му Всесвітньому конгресі (Кейптаун, 2006); науково-практичній конференції „Експериментальна та клінічна ендокринологія: фундаментальні та прикладні питання” (Харків, 2006); на 2-му Національному ендокринологічному тижні (Київ, 2008).

**Публікації.** Основні положення дисертації повністю викладено у 7 друкованих працях, у тому числі у наукових фахових журналах, рекомендованих ВАК України – 4 статті, 3 тезові роботи у журналах.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення науково-практичного завдання внутрішньої медицини, яке полягає в уточненні стану зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих на ЦД, її зв’язку з типом, перебігом та станом компенсації ЦД, підвищенні ефективності діагностики ЗСНПЗ за допомогою визначення ФЕ-1, удосконаленні лікування хворих на ЦД в залежності від наявності та тяжкості ЗСНПЗ.

1. Имуноферментне визначення ФЕ-1 є високочутливим та специфічним методом неінвазивної діагностики ЗСНПЗ та її ступеня. Чутливість та специфічність методу у діагностиці ЗСНПЗ дорівнює 90% та 95% відповідно. Показники ФЕ-1 від 200 до 100 мкг/г калу свідчать про наявність легкої ЗСНПЗ, від 100 до 50 мкг/г калу – про наявність середньоважкої та нижче 50 мкг/г калу – про тяжку ЗСНПЗ.

2. У хворих на ЦД виявлено вірогідне зниження середніх рівнів концентрації ФЕ-1 (127±18 мкг/г) у порівнянні з нормальними показниками (> 200 мкг/г), незалежно від типу ЦД (112±14 для ЦД 1-го типу та 142±22 мкг/г для ЦД 2-го типу, р > 0,05). У понад половини (51,8%) хворих на ЦД за допомогою визначення ФЕ-1 встановлено наявність ЗСНПЗ.

3. Частота виявлення ЗСНПЗ не різнилася між хворими на ЦД 1-го та 2-го типу (51,4% та 52% відповідно, р > 0,1), натомність у хворих на ЦД 2-го типу вірогідно частіше, ніж у хворих на ЦД 1-го типа виявлялась ЗСНПЗ легкого ступеня (38% та 22,9% відповідно, р < 0,05) та вірогідно рідше – ЗСНПЗ тяжкого ступеня (7,6% та 25,7% відповідно, р < 0,01). У значної кількості хворих (34,3% хворих на ЦД 1-го типу та 44,3% хворих на ЦД 2-го типу) класичних клінічних ознак ЗСНПЗ не було та вона виявлялась тільки за даними визначення ФЕ-1.

4. Частота розвитку ЗСНПЗ у хворих на ЦД виявилась залежною від віку (81,8% випадків – після 50 років), тривалості ЦД (64,1% - понад 10 років) та стану його компенсації. За наявності діабетичних ускладнень (нейропатії, нефропатії, ангіопатії судин сітківки тощо) ЗСНПЗ виявлялась вірогідно частіше, ніж за їх відсутності (60,2% та 47,1% відповідно, р < 0,05).

5. Серед різних видів лікування вірогідний вплив на клінічний перебіг і ступінь тяжкості ЗСНПЗ у хворих на ЦД мала ЗФТ. Ії призначення протягом 3 міс. дозволило отримати значний клінічний ефект (суттєве зменшення клінічних проявів ЗСНПЗ) у 64,0% хворих з ЗСНПЗ легкого та середнього ступеня тяжкості. Через 3 міс. лікування екзокринна функція ПЗ (за даними визначення ФЕ-1) вірогідно поліпшилась у 57,5% хворих на ЦД із ЗСНПЗ легкого ступеня, 44,4% хворих на ЦД із ЗСНПЗ середнього ступеня та не змінилась за наявності ЗСНПЗ тяжкого ступеня. Додаткове призначення ЗФТ супроводжувалось також покращенням стану компенсації вуглеводного обміну (за рівнем HbA1c), хоча різниця статистично не була вірогідною.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Эндокринология / П. Н. Боднар, Г. П. Михальчищин, Ю. В. Комисаренко, А. М. Приступюк. – Винница: Нова книга, 2007. – 344 с.

2. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.

3. Дедов И. И. Осложнения сахарного диабета / И. И. Дедов. – М., 1995. – 43 с.

4. Ефимов А. С. Клиническая диабетология / А. С. Ефимов, Н. А. Скробонская. – К.: Здоров’я, 1998. – 320 с.

5. Шляхи реалізації Сент–Вінтсенської декларації в Україні у вивчені епідеміології цукрового діабету та його ускладнень: Методичні рекомендації / А. С. Єфімов, М. Д. Тронько, В. І. Кравченко, В. І. Паньків. – К., 1994. – 14 с.

6. Коротько Г. Ф. Секреция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – М.: Триада–Х, 2002. – 224 с.

7. Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения / М. Ф. Лендьел, В. В. Желтвай, Л. П. Киртич [и др.] – Ужгород, 1985. – 16 с.

8. Охлобыстин А. В. Лабораторные методы исследования при заболеваниях поджелудочной железы / А. В. Охлобыстин // Руководство по гастроэнтерологии. – М., 1996. – Т. 3. – С. 19 – 31.

9. Фекальная эластаза 1 как маркер внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, В. Б. Доготарь [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 1. – С. 25 – 27.

10. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. С. Ларин, С. В. Скопиченко. – К., Твиса. – 2005. – 193 с.

11. Тронько М. Д. Класифікація, діагностика, критерії компенсації цукрового діабету. Концепція регуляції прандіальної глюкози у хворих на ЦД 2 типу: Методичні рекомендпції / М. Д. Тронько, А. С. Єфімов, П. М. Карабун. – 2002. – С. 112.

12. Тронько М. Д. Государственная программа “Сахарный диабет” / М. Д. Тронько, Б. Н. Маньковский // Лікування та діагностика. – 1999. – № 1. – С. 58 – 59.

13. Яковенко Э. П. Ферментные препараты в клинической практике / Э. П. Яковенко // Клин. фармакология. – 1998. – Т. 7, № 1. – С. 1 – 5.

14. Abrams C. K. Gastric lipase: Localization in the human stomach / C. K. Abrams, M. Hamosh, T. S. Lee // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95. – P. 1460 – 1464.

15. Adler G. Differential effects of atropin and cholecystokinin receptor antagonist on pancreatic secretion / G. Adler, M. Reinshagen, I. Koop // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 96. – P. 1158 – 1164.

16. Airey M. C. The influence of granular pancreatin upon endocrine and exocrine pancreatic function during convalescence from acute pancreatitis / M. C. Airey, M. J. McMahon // Lankish P. G. (ed): Pancreatic Enzymes in Health and Disease. Heidelberg, Springer, 1991. – P. 131 – 138.

17. Alberti K. G. M. M. Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes. In: A. Tiengo, K. G. M. M. Alberti, S. DelPrato, M. Vranic (eds) // Diabetes secondary to pancreatopathy. International Congr. Series 762. Excerpta Medica, Amsterdam, 1988. – P. 7 – 20.

18. Importance of measuring CO2 production rate when using 13C breath tests to measure fat digestion / S. Amarri, W. A. Coward, M. Harding, L. T. Weaver // British J. Nutrition. – 1998. – Vol. 79. – P. 1 – 6.

19. 13Carbon mixed trigglyceride breath test and pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis / S. Amarri, M. Harding, W. A. Coward, T. J. Evans // Arch. Dis. Child. – 1997. – Vol. 76. – P. 349 – 351.

20. Amarri S. 13C breath tests to measure fat and carbohydrate digestion in clinical practice / S. Amarri, L. T. Weaver // Clin. Nutr. – 1995. – Vol. 14. – P. 149 – 154.

21. Andren–Sandberg A. Enzyme substitution after subtotal cranial pancreatic resection without pancreaticoenterostomy; in Lankish (ed). Pancreatic Enzymes in Health and Disease / A. Andren–Sandberg, Z. Zdanowsky. – Berlin, Springer. – 1991. – P. 139 – 145.

22. Angelini G. Pancreatic function in chronic inflammatory bowel desease / G. Angelini, G. Cavallini, P. Bovo // Int. J. Pancreatol. – 1988. – Vol. 3. – P. 185 – 193.

23. Atkinson M. A. The pathogenesis of insulin–dependent diabetes mellitus / M. A. Atkinson, N. K. Maclaren // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 1428 – 1436.

24. Bank S. Diagnostic tests in chronic pancreatitis / S. Bank, K. W. Chow // Gastroenterologist. – 1994. – Vol. 2. – P. 224 – 232.

25. Pancreatic stone protein (lithostatine), a physiologically relevant pancreatic calcium carbonate crystal inhibitor? / D. Bimmler, R. Graf, G. A. Scheele, T. W. Frick // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 3073 – 3082.

26. Bozkurt T. Plasma CCK levels in patiens with pancreatic insufficiency / T. Bozkurt, G. Adler, I. Koop // Dig. Dis. Sci. – 1988. – Vol. 3. – P. 276 – 281.

27. Compаrison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patient with chronic pancreatitis / T. Bozkurt, U. Braun, S. Leferink [et al.] // Gut. – 1994. – Vol. 35. – P. 1132 – 1136.

28. Braden B. Monitoring pancreatin supplementation in cystic fibrosis patients with the 13C–Hiolein breath test: evidense for normalised fat similation with high dose pancreatin therapy / B. Braden, H. Picard, W. F. Caspary // Z. Gastronterol. – 1997. – Vol. 35. – P. 123 – 129.

29. Braga M. Pancreatic enzyme replacement therapy in postpancreotectomy patients / M. Braga, M. Cristallo, R. De Franchis // Int. J. Pancreatol. – 1989. – Vol. 5. – P. 37 – 44.

30. Braga M. Рost–operative management of patients with total exocrine pancreatic insufficiency / M. Braga, S. Dal Cin, R. De Franchis // Br. J. Surg. – 1990. – Vol. 77. – P. 669 – 672.

31. Braga M. Fat absorbtion and gastroenteric pH profile in postsurgical pancreatic insufficiency: Role of the association of H2–receptor antagonists with pancreatic enzymes / M. Braga // Pancreas. – 1993. – N 8. – P. 494 – 498.

32. Bruno M. J. Comperative effects of enteric–coated pancreatin microsphere therapy after conventional andpylorus–preserving pancreatoduodenectomy / M. J. Bruno // Brit. J. Surg. – 1997. – Vol. 84. – P. 952 – 956.

33. Buechler M. Secondary pancreatic insufficiency following partial and total gastrectomy / M. Buechler, P. Malfertheiner, B. Glasbrenner // Nutrition. – 1988. – N 4. – P. 314 – 316.

34. Buechler M. W. Pancreatic Diseases: New Horizons / M. W. Buechler, F. Halter, W. Uhl // Dig. Surg. – 1994. – Vol. 11, N 3–6. – P. 127 – 468.

35. Burrel L. M. Is the fluorescein dilaurate test suitable for monitoring the effectivness of pancreatic enzyme replacement therapy / L. M. Burrel, E. J. S. Boyd, K. G. Wormsley // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1991. – Vol. 51. – P. 675 – 680.

36. Burton F. R. Human pancreatic graft fistula exocrine suppression by oral pancreatic enzymes / F. R. Burton, P. J. Garvin, N. J. Shaba // Transplatation. – 1989. – Vol. 47. – P. 888 – 891.

37. Bennett P. H. Diabetes in the elderly: diagnosis and epidemiology / P. H. Bennett // Geriatrics. – 1984. – Vol. 39. – P. 37 – 41.

38. Relation between breast–feeding and incidence rates of insulin–dependent diabetes mellitus / K. Borch–Johnson, T. Mandrup–Poulsen, B. Zachau–Christiansen [et al.] // Lancet. – 1984. – Vol. II. – P. 1083 – 1086.

39.Bücher M. W.Pankreaserkrankungen: Akute Pankreatitis, Chronische Pankreatitis. Pankreatumore **/** M. W. Bücher, W. Uhl, P. Malfertheiner **//** Karger, Basel, 1996. P - 1165-1170.

40. Campbell D. Alcoholic and idiopathic patients with painful chronic pancreatitis do not experience suppression of CKK levels of pain relief following treatment with enteric–coated pancreatin (abstract) / D. Campbell, I. Jadunandan, C. Curington // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 1481 – 1487.

41. Usefulness of faecal elastase 1 in monitoring pancreatic function in childhood coliac disease / A. Carroccio, G. Iacono, S. Ippolito [et al.] // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 30, N 5. – P. 500 – 504.

42. Carroccio A. Exocrine pancreatic function in children with coelic disease before and after a gluten–free diet / A. Carroccio, G. Iacono, G. Montalto // Gut. – 1991. – Vol. 32. – P. 796 – 799.

43. Chey W. Y. External pancreatic secretion in diabetes mellitus / W. Y. Chey, H. Shay, C. R. Shuman // Ann. Intern. Med. – 1963. – Vol. 59. – P. 812 – 821.

44. Ching C. K. Diabetes mellitus and pancreatic disease. In: J. Pickup, G. Williams (eds) / C. K. Ching, J. M. Rhodes // Textbook of diabetes. Blackwell Scientific, Oxford, 1997. – P. 24.1 – 24.12.

45. Clarke B. F. Gastrointestinal disorders in diabetes mellitus. In: J. C. Pickup, G. Williams (eds) / B. F. Clarke // Textbook of diabetes, 2nd edn, Blackwell Scientific, Oxford, 1997. – P. 61.1 – 61.14.

46. Collins C. E. Fat gram target to achieve high energy intake in cystic fibrosis / C. E. Collins // J. Paeditr. Child. Health. – 1997. – Vol. 31. – P. 142 – 147.

47. Cruz Pinho A. Dispepsia e terapeutica enzimatica de substituicao / A. Cruz Pinho // Cadernos Generalista (Lisboa). – 1990. – Vol. 78. – P. 43 – 47.

48. Dietary factors and the risk of developing insulin–dependent diabetes in childhood / G. G. Dahlquist, L. G. Blom, L. A. Persson [et al.] // Br. Med. J. – 1990. – Vol. 300. – P. 1302 – 1306.

49. Lipid digestion in cystic fibrosis: comparison of conventional and high–lipase enzyme therapy using the mixed triglyceride breath test / K. De Boeck, I. Delbeke, E. Eggermont [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1998. – Vol. 26. – P. 408 – 411.

50. DiMagno E. P. A perspective on the use of tubeless pancreatic function tests in diagnosis / E. P. DiMagno // Gut. – 1998. – Vol. 43. – P. 2 – 3.

51. Dlugosz J. Feedback regulation of stimulated pancreatic enzyme secretion during intraduodenal perfusion of trypsin in man / J. Dlugosz, U. R. Folsch, A. Czajkowsky // Eur. J. Clin. Invest. – 1988. – Vol. 18. – P. 267 – 272.

52. Doerr W. Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis / W. Doerr // Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. – 1964. – Vol. 70. – P. 718 – 758.

53. Domingez–Munoz J. E. Fecal elastase test: evalution of a new noninvasive pancreatic function test / J. E. Domingez–Munoz, C. Hieronimus, T. Sauerbuch // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90. – P. 1834 – 1837.

54. Domingez–Munoz J. E. Optimized serum pancreolauryl test for differentiating patient with and without chronic pancreatitis / J. E. Domingez–Munoz, P. Malfertheiner // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44. – P. 869 – 875.

55. Clinical utility of serum pancreolauril test in diagnosis and staging of chronic pancreatitis / J. E. Domingez–Munoz, O. Pieramico, M. Buchler, P. Malfertheiner // Am. J. Gasrtoenterol. – 1993. – Vol. 88, N 8. – P. 1237 – 1241.

56. Domschke W. Exocrine pancreatic insufficiency after gastric surgery: Assesment and treatment; in P. G. Lankish (Ed) / W. Domschke, G. Heptner, S. Domscke. – Pancreatic Enzymes in Health and Disease. Berlin, Springer, 1991. – P. 147 – 153.

57. Dukehart M. R. Dietary fiber supplementation: Effect on exocrine pancreatic secretion in man / M. R. Dukehart, S. K. Dutta, J. Vaeth // Am. J. Clin. Nutr. – 1989. – Vol. 50. – P. 1023 – 1028.

58. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion / W. P. Dyck, J. Rudick, B. Hoexter, H. D. Janowitz // Gastroenterology. – 1969. – Vol. 56. – P. 531 – 537.

59. Ebbehoj N. Pancreatic tissue fluid pressure in chronic pancreatitis. Relation to pain, morphology, and function / N. Ebbehoj, L. Borly, J. Buelow // Scand. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 25. – P. 1046 – 1051.

60. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhoea and peripheral neuropathy / H. El Ne Wihi, C. P. Dooley, C. Saad [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1988. – Vol. 33. – P. 705 – 710.

61. 13C–egg white breath test: a non–invasive test of pancreatic trypsin activity in the small intestine / P. Evenpoel, M. Hiele, B. Geypens [et al.] // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 52 – 57.

62. Feldmann M. The incidence of cholelithiasis, cholesterosis and liver disease in diabetes mellitus / M. Feldmann, M. Feldmann // Diabetes. NY. – 1954. – N 3. – P. 305.

63. Foulis A. K. Histology of the islet in insulin–dependent diabetes mellitus: a possible sequence of events. In: J. C. Pickup, G. Williams (eds) / A. K. Foulis // Textbook of diabetes, 2nd edn, Blackwell Scientific, Oxford, 1997. – P. 15.24 – 15.29.

64. Fowler M. Feacal elastase 1 – a suitable test for the investigation of pancreanic insufficiency in children? / M. Fowler // Newsletter International Association of Pediatric Laboratory Medicine, Winter, 1998. – P. 152 – 157.

65. Gamble D. R. Coxsackie viruses and diabetes mellitus / D. R. Gamble, K. W. Taylor, H. Cumming // Br. Med. J. – 1973. – Vol. IV. – P. 260 – 262.

66. Gatling W. General characteristics of a community–based diabetic population / D. R. Gamble, K. W. Taylor, H. Cumming // Pract. Diabetes. – 1988. – Vol. 5. – P. 104 – 107.

67. Gatling W. An epidemiological survey: the prevalence of diabetes mellitus in a typical English community / W. Gatling, A. C. Houston, R. D. Hill // J. R. Coll. Phys. Lond. – 1985. – Vol. 4. – P. 248 – 250.

68. Gepts W. Pathology of the pancreas in juvenile diabetes / W. Gepts // Diabetes. – 1965. – Vol. 14. – P. 619 – 633.

69. Measurement of gastric empting rate of solids by a carbon labelled octanoic acid breath test / Y. F. Ghoos, B. D. Maes, B. J. Geypens [et al.] // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 164 – 1947.

70. The density, contour and thickness of the pancreas in diabetics / J. Gilbeau, V. Poncelet, E. Libon [et al.] // A. J. R. – 1992. – Vol. 159. – P. 527 – 531.

71. Glasbrenner B. Einfluss von Pancreatin auf den Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis / B. Glasbrenner, P. Malfertheiner, W. Kerner // Z. Gastoenterol. – 1990. – Vol. 28. – P. 275 – 279.

72. Clinical evalution of the faecal elastase test in the diagnostic and staging of chronic pancreatitis / B. Glasbrenner, A. Schoen, S. Klatt [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 8. – P. 1117 – 1120.

73. Goldstein M. E. The significance of biliary tract disease in the diabetic: its unique features / M. E. Goldstein, C. J. Schein // Am. J. Gastroenterol. – 1963. – Vol. 39. – P. 630.

74. Gröger G., Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus / G. Gröger, P. Layer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1995. – Vol. 7. – P. 740 – 746.

75. The Pancreas: Biology, Pathodiology, and Disease, 2nd ed. / W. Go Van Liang, E. P. Di Magno, J. B. Gardner [et al.]. – New York: Raven Press, 1993.

76. Gomez Cerezo J. Basal and postprandial cholecystokinin values in chronic pancreatitis with and without abdominal pain / J. Gomez Cerezo, R. Codoceo, P. Fernandez Calle // Digestion. – 1991. – Vol. 48. – P. 134 – 140.

77. Günther O. Zur Ätiologie des Diabetes mellitus / O. Günther. – Akademie – Verlag, Berlin, 1961.

78. Fecal elastase 1 in children with cystic fibrosis / L. Gullo, L. Graziano, A. Babbini [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 1997. – Vol. 156. – P. 770 – 772.

79. Caerulin induced plasma aminoacid decrease: a simple, sensitive, and specific test of pancreatic function / L. Gullo, R. Pezzilli, M. Ventrucci, L. Barbara // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 926 – 929.

80. Hales C. N. Type 2 (non–insulin dependent) diabetes mellitus; the thrifty phenotype hypothesis / C. N. Hales, D. J. P. Barker // Diabetologia. – 1992. – Vol. 35. – P. 559 – 601.

81. Hall R. I. Pancreatic exocrine function after a sutureless pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy / R. I. Hall, M. Rhodes, L. Isabel–Martinez // Br. J. Surg. – 1990. – Vol. 77. – P. 83 – 85.

82**.** Impaired Exocrine Pancreatic Function in Cholelithiasis Digestion / P. D. Hardt, L. Bretz, A. Kraus [et al.] // 1998. – H. 58. – Р. 2.

83. Hardt P. D. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. In: C. Johnson, C. Imrie / Hardt P. D., Kloer H. U. // Pancreatic Disease: Towards the Year, 2000, 1999. – P. 33 – 39

84. Hegnhoj J. Pancreatic function in Chron's desease / J. Hegnhoj, C. P. Hansen, T. Rannem // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 1076 – 1079.

85. Hendeles L. Treatment failure after substitution of generic pancrelipase capsules. Correlation with in vitro lipase activity / L. Hendeles, A. Dorf, A. Stecenko // J. A. M. A. – 1990. – Vol. 263. – P. 2459 – 2461.

86. Henderson J. R. Why are the islets of Langerhans? / J. R.Henderson // Lancet. – 1969. – Vol. II. – P. 469 – 470.

87. Starch digestion in normal subjects and patients with pancreatic disease, using 13CO2 breath test / M. Hiele, Y. Ghoos, P. Rutgeerts, G. Vantrappen // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 96. – P. 503 – 508.

88. Ihse I. Treatment of pain in chronic pahcreatitis: pancreatic enzymes. In Lankish P. G. (ed) / I. Ihse // Pancreatic Enzymes in Health and Disease. Berlin, Springer, 1991. – P. 89 – 94.

89. Imrie C. W. Diagnosis of Chronic Pancreatitis and Newer Aspects of Pain Control / C. W. Imrie, N. Menezes, C. R. Carter // Digestion. – 1999. – Vol. 60, N 1. – P. 111 – 113.

90. Jansen J. B. Effect of pancreatic enzyme supplements on postprandial plasma cholecystokinin secretion in patients with pancreatic insufficiency / J. B. Jansen, M. C. Jebbink, H. J. Mulders // Regul. Pept. – 1989. – Vol. 25. – P. 333 – 342.

91. Johnson C. D. Pancreatic Diseasestowards the year 2000 / C. D. Johnson, C. W. Imrie. – Springer, London, 1998.

92. Jurgensen B. B. Monitoring the effect therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency / B. B. Jurgensen, N. T. Pederson, H. Worning // Scand. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 26. – P. 321 – 326.

93. The 13C–mixed triglyceride breath in healthy adults: determinants of the 13CO2 response / M. Kalivianacis, H. J. Verkade, F. Stelaard [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 27. – P. 434 – 442.

94. Assessment of Exocrine Pancreatic Dysfunction in Chronic Pancreatitis / K. Kataoka, M. Hesoda, H. Yasuda [et al.] // Digestion. – 1999. – Vol. 60, S1. – P. 86 – 92.

95. 13C–labelled trioctanoin breath test for exocrine pancreatic function test in patient after pancreatoduodenectomy / H. Kato, A. Nakao, W. Kishimoto [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1993. – Vol. 88. – P. 64 – 69.

96. Katschinski M. Patterns of duodenal secretion and excretion of pancreatic elastase 1 in healthy human and patients with exocrine pancreatic insufficiency / M. Katschinski, J. Schirra, A. Bross // Digestion. – 1994. – Vol. 55. – P. 307 – 308.

97. Kauppi M. Exocrine dysfunction of the pancreas in chronic polyarthritis / M. Kauppi // Scand. J. Rheumatol. – 1998. – P. 245.

98. Keen H., Barnes D. J. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: J. C. Pickup, G. Williams (eds) / H. Keen, D. J. Barnes // Textbook of diabetes, 2nd edn, Blackwell Scientific, Oxford, 1997. – P. 2.1 – 2.10.

99. Kelly D. G. Protection of lipolytic activity by nutrients in simulated pancreatic insufficiency / D. G. Kelly, R. G. Sandberg, K. J. Bentley // Pancreas. – 1988. – Vol. 3, N 601. – P. 97-102.25.

100. King H. Who ad hoc diabetes reporting group: global estimates for prevalence of diabetes mellitus and IGT in adults / H. King, M. Rewers // Diabetes. Care. – 1993. – Vol. 16. – P. 157 – 177.

101. Kitagawa M. Evaluating exocrine function tests for diagnosing chronic pancreatitis / M. Kitagawa // Pancreas. – 1997. – Vol. 15. – P. 402 – 408.

102. Histopathological changes of the pancreas in islet cell antibodies (ICA)–positive subjects before and after the clinical onset of insulin–dependent diabetes mellitus / T. Kobayashi, K. Nakanishi, T. Sugimoto [et al.] // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, 24A (abstract).

103. Pancreatic cytokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin–dependent) diabetes mellitus / T. Kobayashi, K. Nakanishi, H. Kajio [et al.] // Diabetologia. – 1990. – Vol. 33. – P. 363 – 370.

104. Kore M. Islet growth factors: curing diabetes and preventing chronic pancreatitis? (editorial) / M. Kore // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 92. – P. 1113 – 1114.

105. Lankisch P. G. Pancreanic Enzymes in Health and Disease / P. G. Lankisch. – Springer, Berlin Heidelberg, New York, 1991.

106. Lankisch P. G. Standards for the diagnosis of chronic pancreatitis and for the evalution of treatment / P. G. Lankisch, A. Andren–Sandberg // Int. J. Pancreatol. – 1993. – Vol. 14, N 3. – P. 205 – 212.

107. Lankisch P. G. A Primer of Pancreatitis / P. G. Lankisch, M. Buechler, S. Moessner. – Berlin, New–York, Barselona, Hong Kong, London, Paris, 1997. – 68 c.

108. Lankisch P. G. Therapie der pankreatogenen steatorrhea / P. G. Lankisch, B. Lembcke, S. Kirshhoff // Ditch. Med. Wochenschr. – 1988. – Vol. 113. – P. 15 – 17.

109. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreanic insufficiency and prognosis of the disease / P. G. Lankisch, A. Loer–Happe, J. Otto, W. Creutzfeld // Digestion. – 1993. – Vol. 54. – P. 148 – 155.

110. Fecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis with mild to voderate exocrinepancreatic insufficiency / P. G. Lankisch, I. Schmidt, H. Koenig, D. Lehnick // Gut. – 1998. – Vol. 42. – P. 551 – 554.

111. Secretin–pancreozymin test (SPT) and edoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are nessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis / P. G. Lankisch, F. Seidensticker, J. Otto [et al.] // Pancreas. – 1996. – Vol. 12. – P. 149 – 152.

112. Lankisch P. G. Function tests in the diagnostic of pancreatitis / P. G. Lankisch // Int. J. Pancreatol. – 1993. – Vol. 14. – P. 9 – 20.

113. Lankisch P. G. What do when a patient with exocrine insufficiency does not respond to pancreatic enzyme substitution / P. G. Lankisch // Digestion. – 1999. – Vol. 60, S1. – P. 97 – 103.

114. Lankish P. G. Differential treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: Pancreatic Enzymes in Health and Disease / P. G. Lankisch. – Berlin, Springer, 1991. – P. 191 – 208.

115. Exocrine pancreatic function in insulin–dependent diabetes mellitus / P. G. Lankisch, G. Manthey, J. Otto [et al.] // Digestion. – 1982. – Vol. 25. – P. 210 – 216.

116. Larsen S. Diabetes secondary to chronic pancreatitis / S. Larsen // Dan. Med. Bull. – 1993. – Vol. 40. – P. 153 – 162.

117. Lazarus S. S. Pancreas in maturity–onset diabetes / S. S. Lazarus, B. W. Volk // Arch. Pathol. – 1961. – Vol. 71. – P. 44.

118. Layer P. Enzyme pellet size and luminal nutrient dugestion in pancreatic insufficiency / P. Layer, G. Groger, M. von der Ohe // Digestion. – 1992. – Vol. 52. – P. 100.

119. Layer P. Magenentleerung und intestinale Verdauung einer Mahlzeit bei pankreasinsuffizienz: Einfluss der Grosse sauregeschutzter Enzympellets / P. Layer, G. Groger, M. von der Ohe // Z. Gastoenterol. – 1992. – Vol. 30. – P. 651.

120. Layer P. Modulation of physiologic fat malabsorption in humans / P. Layer, C. Hellmann, J. Baumann // Digestion. – 1990. – Vol. 46. – P. 153.

121. Layer P. Intraluminal proteolytic degradation of lipase and fat malabsorption in pancreatin–teated pancreatic insufficiency / P. Layer, M. von der Ohe, G. Groger // Pancreas. – 1992. – Vol. 7. – P. 745.

122. Lembcke B. Exocrine pancretic isufficiency: accuracy and clinical value of uniformly labelled 13C–hiolein breath test / B. Lembcke, B. Braden, W. F. Caspary // Gut. – 1996. – Vol. 39. – P. 668 – 674.

123. Lembcke B. Current role of breath tests in gastroenterology / B. Lembcke // Z. Gastronterol. – 1996. – Vol. 34, Suppl. 4. – P. 46 – 53.

124. Li Y. Exocrine pancretic function tests: a review / Y. Li, S. G. Chiverton, R. H. Hunt // Can. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 3. – P. 153 – 161.

125. Modified serum pancreolauryl test in chronic pancreatitis: evaluation in comparison to endoscopic retrograde pancreatography / G. Lock, R. Kadow, H. Messmann [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1997. – Vol. 44, N 16. – P. 1110 – 1116.

126. Loeser Chr. Diagnostic der chronischen Pankreatitis / Chr. Loeser, U. R. Foelsch // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1996. – Vol. 121. – P. 243 – 247.

127. Loeser Chr. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test / Chr. Loeser, A. Moellgaard, U. R. Foelsch // Gut. – 1996. – Vol. 39. – P. 580 – 586.

128. 13C–starch breath test–comparative clinical evalution of an indirect pancreatic function test / Chr. Loeser, A. Moellsard, S. Aygen [et al.] // Z. Gastronterol. – 1997. – Vol. 3. – P. 171 – 178.

129. Loeser Chr. Clinical relevance of faecal elastase 1 determination in diagnosis of chronic pancreatitis / Chr. Loeser // Gastroenterol. Int. – 1997. – Vol. 10. – P. 66 – 70.

130. Lopez J. J. Chronic pancreatitis is associated with a high prevalence of giardiasis / J. J. Lopez, J. A. Wright, R. A. Hammer // Can. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 6. – P. 73 – 76.

131. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatic Study Group / A. B. Lowenfeis, P. Maisonneuve G., Cavallini [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89, N 9. – P. 1467 – 1471.

132. Lu L. A cholecystokinin releasing peptide mediates feedback regulation of pancreatic secretion / L. Lu, D. Louie, C. Owayang // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 256. – P. G430–G435.

133. Mack D. R. Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression / D. R. Mack // Gastroenterol. – 1996. – Vol. 111. – P. 1593 – 1602.

134. Maes B. D. Relation between gastric emptying rate and rate of intraluminal lipolysis / B. D. Maes, Y. F. Ghoos, B. J. Gypens // Gut. – 1996. – Vol. 38. – P. 23 – 27.

135. Malecsi A. Effect of pancreatic extracts on pancreatic pain in chronic pancreatitis: A controlled randomized double–blind cross–over study / A. Malecsi, E. Gaia, P. Bocchia // Digestion. – 1990. – Vol. 46. – P. 158.

136. Malfertheiner P. Role of the pancreas in the control of interdigestive gastrointestinal motility / P. Malfertheiner, M. G. Sarr, M. P. Spencer // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 96. – P. 200 – 205.

137. ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas / I. M. Mally, V. Cirulli, A. Hayek, T. Otonkosky // Diabetologica. – 1996. – Vol. 39. – P. 474 – 480.

138. Accurasy of the plasma amino acid–consumption test in detecting pancreatic disease is due to different methods / A. Mariani, G. Mezzi, E. Marsci [et al.] // Pancreas. – 1999. – Vol. 18, N 2. – P. 203 – 211.

139. Measurement of fat digestion in early life using a steble isotope breath test / P. M. McClean, M. Harding, W. A. Coward [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1993. – Vol. 69. – P. 366 – 370.

140. Mergener K. Chronic pancreatitis / K. Mergener, J. Baille // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1379 – 1385.

141. Metges C. C. Medium and long chain triglycerides labelled with 13C: a comparison of oxidation after oral and parenteral administration in humans / C. C. Metges, G. Wolfram // J. Nutr. – 1991. – Vol. 121. – P. 31 – 36.

142. Meyer J. H. Delivery of pancreatin in microsphere preparations: Transit, timing, physiological needs: Pancreatic Enzymes in Health and Disease / J. H. Meyer. – Berlin, Springer, 1991. – P. 71 – 88.

143. Mithofer K. Subcellular kinetics of early trypsynogen activation in rodent pancreatitis / K. Mithofer, C. Fernandes–del Castillo, D. Rattner // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. G71 – G79.

144. Treatment of pain with pancreanic extracts in chronic pancreatitis: results of prospective placebo–controlled multcentrer trail / J. Moessner, R. Secknus, J. Meyer [et al.] // Digestion. – 1992. – Vol. 53. – P. 54 – 66.

145. Mohan V. Benefit of oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calcolus pancreatitis / V. Mohan // Pancreas. – 1997. – Vol. 15. – P. 446.

146. Moessner J. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo–controlled multicenter trial / J. Moessner, R. Secknus, J. Meyer // Digestion. – 1992. – Vol. 53. – P. 54 – 66.

147. Moessner J. Influence of exogenous application of pancreatic extracts on endogenous pancreatic enzyme secretion / J. Moessner, J. Stange, M. Ewald // Pancreas. – 1991. – Vol. 6. – P. 637 – 644.

148. Moessner J. Influence of treatment with pancreatic extracts on pancreatic enzyme secretion / J. Moessner, H. P. Wresky, W. Kestel // Gut. – 1989. – 30. – P. 1143 – 1149.

149. Mundlos S. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test / S. Mundlos, P. Kuhnelt, G. Adler // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 1324 – 1328.

150. Murphy M. S. Non–invasive assessment of intraluminal lipolsis using a 13CO2 breath test / M. S. Murphy, E. J. Eastham, R. Nelson // Arch. Dis. Child. – 1990. – Vol. 65. – P. 574 – 578.

151. 14C triolein breast test: an assessment in the elderly / K. Mylvaganam, P. R. Hudson, A. Herring, C. P. Williams // Gut. – 1989. – Vol. 30. – P. 1082 – 1086.

152. Exocrine pancreatic distograms in insulin–dependent diadetes mellitus / K. Nakanishi, T. Kobayashi, H. Miyashita [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89. – P. 762 – 766.

153. Neel J. V. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by “progress”? / J. V. Neel // Am. J. Hum. Genet. – 1962. – Vol. 14. – P. 353 – 362.

154. The Oxford Community Diabetes Study: evidence for an increase in the prevalence of known diabetes in Great Britain / A. H. W. Neill, W. Gatling, H. M. Mather [et al.] // Diabetic. Med. – 1987. – Vol. 4. – P. 539 – 543.

155. Neoptolemos J. P. Treatment of pancreatic insufficiency after pancreatic resection: Results of a randomized, double–blind, placebocontrolled, cross–over study of high versus standard dose pancreatin / J. P. Neoptolemos // Digestion. – 1997. – H. 58. – S. 2.

156. Norregard P. Gastric emptying of pancreatic granules and dietary lipids in pancreatic insufficiency / P. Norregard // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 10. – P. 427 – 432.

157. Olsen O. Effect of trypsin on the hormonal regulation of the fat–stimulated human exocrine pancreas / O. Olsen, O. B. Schaffalitzky de Muckadell, P. Cantor // Scand. J. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 23. – P. 875 – 881.

158. Patel J. Y. Increased somatostatin content of islets from streptozotocin–diabetic rats / J. Y. Patel, G. C. Weir // Clin. Endocrinol. – 1976. – Vol. 5. – P. 191 – 194.

159. Differential expression of *red*–I and *red*–II genes during aging in normal mouse / R. Perfitti, J. M. Egan, M. E. Zenilmen, A. R. Shuldiner // J. Gerontol. – 1996. – Vol. 51. – P. 308 – 315.

160. Intraduodenal lipase activity in celiac disease assessed by means of 13C mixed–triglyceride breath test / F. Perri, M. Pastore, V. Festa [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1998. – Vol. 27, N 4. – P. 407 – 410.

161. 13C–mixed triglyceride CO2 exhalation test using an isotope–selective non–dispersive spectrometer: normal values, influensce of age, gender and intraindividual reproducibity / B. Pfaffenbach, Ch. Buedeker, Ch. Szymanski [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 900.

162. Feacal elastase 1:A marker of exocrine pancreanic insufficiency in cystic fibrosis / I. J. Phillips, D. J. Rowe, G. Connett, P. Dewar // Focus ACB National. Meeting. – 1999. – Р. 739 – 742.

163. Pickup J. C., Williams G. Textbook of diabetes, 2nd end, Blackwell Scientific, Oxford. 1997. – P. 24.1 – 24.12.

164. Pieramico O. Role of intraduodenul exogenous pancreatic enzymes on endogenous interdigestive pancreatic secretion and pancreatic polypeptide (PP) release in humans (abstract) / O. Pieramico, W. Bock, J. E. Dominguez–Munoz // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. 285.

165. Pollard H. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test) / H. Pollard, L. Miller, W. Brewer // Am. J. Dig. Dis. – 1943. – Vol. 10. – P. 20.

166. Ramo O. J. Self–administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency / O. J. Ramo, P. A. Puolakkainen, K. Seppala // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 24. – P. 688 – 692.

167. Roberts I. M. Enzyme therapy of malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency / I. M. Roberts // Pancreas. – 1989. – Vol. 4. – P. 496 – 503.

168. TGF–β1 overexpression in murine pancreas induces chronic pancreatitis and, together with TNF–α, triggers insulin–dependent diabetes / F. Sanvito, A. Nicols, P. J. Herrera [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1995. – Vol. 217. – P. 1279 – 1286.

169. The late outcome of acute pancreatitis. In: Gyr K. L., Singer M. V., Sarles H. (eds) Pancreatitis: concepts and classification / L. A. Scuro, G. Angnelini, G. Cavallini, I. Vantini // Amsterdam, Excerpta Medica. – 1984. – P. 403 – 408.

170. Sattegna–Guidetti C. Malnutrition and malabsorption after total gastrectomy / C. Sattegna–Guidetti, L. Bianco // J. Clin. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 11. – P. 518 – 524.

171. Pancreatische Elastase 1: Parameter fuer die chronische und akute Pankreatitis / U. Scheefers–Borchel, H. Scheefers, R. Arnold [et al.] // Lab. Med. – 1992. – Vol. 16. – P. 427 – 474.

172. Schoenberg M. H. Distal Pancreatectomy in Chronic Pncreatitis / M. H. Schoenberg, W. Schlosser, W. Rueck // Dig. Surg. – 1999. – Vol. 16, N 2. – P. 130 – 136.

173. Stable isotope studies of pancreatic enzyme release in vivo / S. Seal, P. McClean, M. Walters [et al.] // Postgrad Med. J. – 1996. – Vol. 72 (suppl. 2). – P. 37 – 38.

174. Seidensticker F. Recovery of the pancreas after acute pancreatitis is not nesseserily complete / F. Seidensticker, J. Otto, P. G. Lankisch // Int. J. Pancreatol. – 1995. – Vol. 17. – P. 225 – 229.

175. Sleisinger M. Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 5th ed / M. Sleisinger, J. Fordtran. – Philadelphia: W. B. Saunders, 1993.

176. Soldan W. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children / W. Soldan, J. Henker, C. Spoessing // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1997. – Vol. 24. – P. 53 – 55.

177. Stead R. J. Treatment of steatorrea in cystic fibrosis: A comparison of enteri–coated pancreatin versus non–enteric–coated microspheres of pancreatin and adjuvant cimetidine / R. J. Stead, I. Skypala, M. E. Hodson // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1988. – Vol. 2. – P. 471 – 482.

178. Steer M. L. ChronicPancreatitis / M. L. Steer, I. Waxman, S. Freedman // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 1482 – 1490.

179. Immunoreactive elastase 1: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function / J. Stein, M. Jung, A. Szeigoleit [et al.] // Clin. Chem. – 1996. – Vol. 42. – P. 222 – 226.

180. Sternby B. Carboxyl ester (bile–salt stimulated lipase), colipase, lipase and phospholioase A2 levels in pancreatic ensyme supplements / B. Sternby, A. Nilsson // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 32. – P. 261 – 267.

181. Sun G. Effect of pancreatic juice diversion on secretin release in rats / G. Sun, K. Y. Lee, T. M. Chang // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 96. – P. 1173 – 1179.

182. Evaluation studies of the 13C–mixed triglyceride breth test in healthy controls and adult cystic fibrosis patients with exocrine pancreatic insufficiency / G. R. Swart, E. A. Baartman, J. L. Wattimena, T. Rietveld // Digestion. – 1997. – Vol. 58. – P. 415 – 420.

183. Elastase and chymotripsineB in pancreatic juice and feces / A. Szeigoleit, E. Krause, H. U. Kloer [et al.] // Clin. Biochem. – 1989. – Vol. 22. – P. 85 – 89.

184. Szeigoleit A. Studies on the sterol–binding capasity of human pancreatic elastase / A. Szeigoleit, D. Linder // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100. – P. 768 – 774.

185. Humanspezifische faekale Pankreaselastase bei Kindern Mjnatschr / H. G. Terbrack, K. H. Guertler, G. Huels [et al.] // Kinderheilkd. – 1996. – Vol. 144. – P. 901 – 905.

186. Thiruvengadam R. Inactivation of human lipase by proteases / R. Thiruvengadam, E. P. DiMagno // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 255. – P. G476 – G481.

187. Tully G. T. The diabetic coma of acute pancreatitis / G. T. Tully, J. J. Lowenthal // Ann. Intern. Med. – 1958. – Vol. 48. – P. 310.

188. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects / R. H. Unger, E. Aguilar–Parada, W. A. Müller, A. M. Eisentraut // J. Clin. Invest. – 1970. – Vol. 49. – P. 837 – 848.

189. Vacca J. B. The exocrine pancreas in diabetes mellitus / J. B. Vacca, W. J. Henke, W. A. Knight // Ann. Intern. Med. – 1964. – Vol. 61. – P. 242 – 247.

190. Vantrappen G. R. Mixed triglyceride breath test: A noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum / G. R. Vantrappen, P. J. Rutgeerts, Y. F. Ghoos // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 96. – P. 1126 – 1134.

191. 13C labelled cholesteryl octanoate breath test for assessing pancreatic exocrine insuffisiency / M. Ventrucci, A. Cipola, G. Ubalducci [et al.] // Gut. – 1998. – Vol. 42. – P. 81 – 87.

192. Vyas H. A comparison of enteric coated microspheres with enteric coated tablet pancreatic enzyme preparations in cystic fibrosis / H. Vyas, D. J. Mattew, P. J. Milla // Eur. J. Pediatr. – 1990. – Vol. 149. – P. 241 – 243.

193. Walcowiak J. Comparison of fecal elastase 1 determination with the secretin–cholecystokinin test in patient with cystic fibrosis / J. Walcowiak, W. K. Cichi, K. H. Herzig // Scand. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 34. – P. 315 – 319.

194. Wallis C. Diagnosing cystic fibrosis: Blood, sweat and tears / C. Wallis // Arch. Dis. Child. – 1997. – Vol. 76. – P. 85 – 91.

195. Warren S. The pathology of diabetes mellitus / S. Warren, P. M. LeCompte. – Lea and Febiger, Philadelphia, 1952. – Р. 458 – 467.

196. Warren K. W. Acute pancreatitis and diabetes / K. W. Warren, L. S. Fallis, J. Barron // Ann. Surg. – 1950. – Vol. 132. – P. 1003 – 1010.

197. Waxman I. Endoscopic Therapy of Chronic and Recurrent Pancreatitis / I. Waxman, S. D. Freedman, J. M. Zeroogian // Digestive Disease. – 1998. – Vol. 16, N 3. – P. 134 – 143.

198. Whitcomb D. C. Genes means pancreatitis / D. C. Whitcomb // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 150 – 151.

199. Williams J. A. The insulin–pancreatic acinar axis / J. A. Williams, I. D. Goldfine // Diabetes. – 1985. – Vol. 34. – P. 980 – 986.

200. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. / T. Yamada, D. H. Alpers, C. Owyang [et al.]. – Philadelphia: J. B. Lippincot, 1995.

201. Yasui A. Feedback regulation of basal pancreatic secretion in humans / A. Yasui, Y. Nimura, N. Hayakawa // Pancreas. – 1988. – Vol. 3. – P. 681 – 687.

202. Yoshida K. Chronic pancreatitis caused dy an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis / K. Yoshida // Dig. Dis. – 1995. – Vol. 40. – P. 1561 – 1568.

203. Zempsky W. T. Effect of pancreatic enzyme supplements on iron absorption / W. T. Zempsky, B. J. Rosenstein, J. A. Carroll // Am. Di Child. – 1989. – Vol. 143. – P. 969 – 972.

204. Zerega J. Duodenal instillation of pancreatin does not abolish steatorrhea in patients with pancreatic insufficiency / J. Zerega, S. Lerner, J. H. Meyer // Dig. Dis. Sci. – 1988. – Vol. 33. – P. 1245 – 1249.

205. Zimmerman D. W. Cyclic interdigestive pancreatic exocrine secretion: Is it mediated by neural or hormonal mechanisms? / D. W. Zimmerman, M. G. Sarr, C. D. Smith // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. 1378 – 1384.

206. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. М. Д. Тронька. – К.: Здоров'я України, 2005. – 312 с.

207. International Textbook of Diabetes Mellitus / Ed. by R.A. Defronzo, E. Ferrannini, H. Keen, P. Zimmet. – England: John Wiley & Jons Ltd., 2004. – Vol. 1. – 1100 p.; Vol. 2. – 1913 p.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>