



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-5-14>



Обзор клинических рекомендаций по диагностике и лечению экзокринной панкреатической недостаточности

Кучерявый Ю. А.¹, Бордин Д. С.^{2,3,4}

¹ АО Ильинская больница, 143421. Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2, Россия

² Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логонова, 111123, Москва, ш. Энтузиастов, 86, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Россия

⁴ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, 170100, улица Советская, дом 4, Россия

Для цитирования: Кучерявый Ю. А., Бордин Д. С. Обзор клинических рекомендаций по диагностике и лечению экзокринной панкреатической недостаточности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;195(11): 5–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-5-14

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент, заведующий отделением гастроэнтерологии

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины

✉ Для переписки:

**Кучерявый
Юрий Александрович**
proped@mail.ru

Резюме

В последние годы были опубликованы несколько консенсусов и рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита. В 2017 г. увидели свет Российский и Панъевропейский (HaPanEU) консенсусы, в 2018 г. — международный консенсус по панкреатиту минимальных изменений, в 2020 г. — клинические рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов, в 2021 г. — Британские клинические рекомендации. Многие их положения перекликаются. В настоящей обзорной статье были проанализированы основные положения последних рекомендаций с учетом возможности их адаптации к российской клинической практике.

Ключевые слова: рекомендации по диагностике и лечению, хронический панкреатит, экзокринная панкреатическая недостаточность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-5-14>

A brief review of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency

Yu. A. Kucheryavyy¹, D. S. Bordin^{2,3,4}¹ Ilyinsky hospital, 143421. Moscow region, g. Krasnogorsk, Glukhovo village, st. Rublevskoe suburb, 2, building 2, Russia² A.S. Loginov Moscow clinical scientific center, 111123, Entuziastov Shosse, 86, Moscow, Russia³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, building 1, st. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russia⁴ Tver State Medical University, 4, Sovetskaya street, Tver, 170100, Russia

For citation: Kucheryavyy Yu. A., Bordin D. S. A brief review of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;195(11): 5–14. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-5-14

✉ Corresponding author:

Yuri A. Kucheryavyy
proped@mail.ru**Yuri A. Kucheryavyy**, Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0001-7760-2091**Dmitry S. Bordin**, MD, PhD, Head of the Department of Pancreatic, Biliary and upper digestive tract disorders; professor of the department of outpatient therapy and family medicine; professor of the department of propaedeutic of internal diseases and gastroenterology; ORCID 0000-0003-2815-3992

Summary

In recent years, several consensus and guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis have been published. In 2017, the Russian and Pan-European (HaPanEU) consensus was published, in 2018 — the international consensus on minimal change pancreatitis, in 2020 — the clinical guidelines of the American College of Gastroenterology, in 2021 — the British clinical guidelines. Many of their provisions overlap. This review article analyzed the main provisions of the latest recommendations, taking into account the possibility of their adaptation to Russian clinical practice.

Keywords: recommendations for diagnosis and treatment, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Усилия ученых и клиницистов в течение последних десятилетий существенно улучшили и структурировали наши представления о внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ), отраженные обновляемыми согласительными документами (гайдлайнами и консенсусами) [1, 2], причем Российская гастроэнтерология не осталась в стороне, отметившись в коллаборации с врачами смежных специальностей серией важнейших публикаций [3–5]. Аналогичные клинические рекомендации выпущены в разных регионах мира, включая усилия международных групп экспертов (Панъевропейский консенсус – HaPanEU, 2017) [6], международный консенсус по панкреатиту

минимальных изменений [7]. За последние 2 года наметившейся тренд сохраняется – опубликовано несколько важных консенсусов: клинические рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов (ACG) [8], анализ которого с адаптацией для российской гастроэнтерологии была опубликована недавно [9], и предмет нашего текущего интереса – недавно увидевшие свет Британские клинические рекомендации по панкреатической недостаточности [10], что также диктует необходимость их анализа и адаптации к Российской клинической практике. Именной этой цели и посвящена настоящая статья, в конечном итоге создаваемая для помощи в работе практикующим врачам.

Диагностика ВНПЖ

Эластазный тест

Каждый пациент с впервые установленным диагнозом хронический панкреатит (ХП) или с подозрением на это заболевание должен быть обследован на ВНПЖ [9]. ВНПЖ развивается и при раке поджелудочной железы (РПЖ), нарушении оттока

панкреатического секрета [10] и широком спектре причин, приводящих к вторичной ВНПЖ [11].

Существует несколько тестов оценки функции ПЖ, которые исторически были разделены на прямые и непрямые. Тип используемого теста зависит

Тест	Достоинства	Недостатки
Прямые функциональные тесты ПЖ		
Холецистокининовый тест (стимуляция ацинарных клеток с измерением трипсина и/или липазы)	Прямая оценка функции ацинарных клеток	Требует больших затрат и обученного персонала
	Определяет легкую ВНПЖ	Не доступен повсеместно, в том числе в РФ из-за отсутствия реактива холецистокинина
	Можно применять в динамике	Необходимо специализированное лабораторное оборудование
		Дискомфорт для пациента, связанный с установкой зонда Дрейлинга
		Тест длится 2–3 часа
		Непригоден для оценки эффективности лечения
Секретинный тест (стимуляция протоковых клеток с измерением концентрации бикарбонатов в секрете)	Прямая оценка функции протоковых клеток	Не доступен повсеместно, в том числе в РФ из-за отсутствия реактива секретина
	Выполняется с помощью эндоскопии	Результат подвержен ошибке измерения
	Используется автоматический лабораторный анализатор	Риски и стоимость эндоскопии и анестезиологического пособия (седации)
	Тест длится 60 минут	
	Измеряется секреторная активность протоков	
Непрямые функциональные тесты ПЖ		
Фекальная эластаза-1	Повсеместно доступен	Средняя общая чувствительность
	Простое выполнение	Низкая чувствительность при диарее, избыточном бактериальном росте в тонкой кишке
	Неинвазивен	Низкая чувствительность при ВНПЖ легкой степени
	Относительно невысокая стоимость	
Дыхательный тест с ¹³ C-смешанными триглицеридами	Простое выполнение, относительно невысокая стоимость	Не доступен повсеместно, в том числе в РФ из-за отсутствия реактива ¹³ C-смешанных триглицеридов
	Может применяться в динамике, в том числе для оценки эффективности заместительной ферментной терапии	
	Высокая чувствительность (90%)	Долгая продолжительность – тест длится 2–3 часа
Трипсиноген/трипсин сыворотки	Повсеместно доступен	Не строго специфичен к ферментам желудочно-кишечного тракта
	Простое выполнение	Повышается при выраженной панкреатической боли
	Неинвазивен	
	Поддается количественному определению для повторной оценки функции	Плохая корреляция с данными методик визуализации

Таблица.

Сравнительная характеристика прямых и непрямых функциональных тестов ПЖ, рекомендованных в клинической практике [12, 13 с доп.]

Сокращения:

РФ – Российская Федерация, ВНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; ПЖ – поджелудочная железа.

от клинической доступности, опыта врачей, переносимости теста пациентом и затрат (Таблица).

Коэффициент абсорбции жира (КАЖ) считается золотым стандартом для диагностики стеатореи при тяжелой ВНПЖ, и является единственным тестом, утвержденным Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) для диагностики и динамического контроля за заместительной ферментной терапией в клинических исследованиях [6]. Тем не менее, в большинстве исследований в качестве первичного диагностического теста либо используют наличие стеатореи, либо ориентируются на сниженные уровни фекальной эластазы. Ни один из методов не является высокоточным и, поэтому, вероятно, не будет достаточно чувствителен к появлению клинически значимой мальдигестии. Чаше всего в практике используется уровень фекальной

эластазы, но необходимо иметь ввиду несколько важных особенностей. Точность диагностики ВНПЖ с помощью фекальной эластазы зависит от выбранной нижней границы нормы. В некоторых исследованиях как маркер ВНПЖ использовался уровень эластазы <200 мкг/г, однако этот уровень имеет высокую вероятность ложноположительных результатов. Снижение уровня фекальной эластазы <100 мкг/г имеет более высокую специфичность, но более низкую чувствительность [14, 15]. Тесты на сывороточный трипсин и/или трипсиноген использовались ранее, однако в настоящее время они не применяются из-за плохой корреляции с результатами визуализирующих методов обследования [8].

Британский консенсус содержит важное положение 1.3, которое должно быть полезно клиницистам для увеличения диагностической ценности эластазного теста: образцы стула для фекальной

эластазы должны по возможности корректироваться с учетом стандартизованного содержания воды. В этой связи даже следует рассматривать повторное, уточняющее тестирование, если лабораторией сообщается о водянистом образце стула или когда не идентифицирована причина ВНПЖ (класс 2В; 92%-ное согласие). Таким образом, ложноположительные результаты эластазного теста возникают при избыточном содержании воды в стуле, например, при диарее, что приводит к разведению концентрации эластазы [10]. Наши личные наблюдения, доселе не оформленные в качестве аналитических публикаций и единичные публикации зарубежных коллег [16], свидетельствуют, что снижение эластазы в более драматичном масштабе при тяжелой ВНПЖ возможно на фоне часто присоединяющегося синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [15].

Диссонансной проблемой остается тот факт, что даже при убедительных морфологических признаках ХП клинические симптомы ВНПЖ не всегда проявляются на момент постановки диагноза, а отсутствие симптомов не позволяет надежно исключить экзокринную недостаточность [4], делая в таких ситуациях обязательной попытку тестирования на ВНПЖ. В этой связи клиницистам следует помнить, что через 10 лет от момента установления диагноза ХП частота верификации ВНПЖ достигает 94% [17] в том случае, если искать ее. При этом, экспертами британского консенсуса принимается следующее положение: ВНПЖ чрезвычайно распространена у пациентов с ХП (степень 2А; согласие 95%), поэтому при тяжелом ХП эластазный тест уже не рекомендуется, а заместительную ферментную терапию (ЗФТ) необходимо назначать всем пациентам с наличием симптомов мальдигестии (степень 2В; согласие 95%) [10]. Обоснованием такой тактики послужил многомерный анализ наличия связи между повышенной смертностью при ХП и наличием ВНПЖ (OR 2,59) [18], что в первую очередь требует терапии, делая временные и финансовые затраты на верификацию ВНПЖ ненужными.

Оценка нутритивного статуса (мальнутриции)

Пациенты с ВНПЖ подвержены риску нутритивной недостаточности, дефицита жирорастворимых витаминов, а также дефицита цинка и магния [9, 21, 22].

Первоначальная оценка статуса питания должна проводиться клинически по процентному снижению веса относительно исходного [10]; однако, до сих пор нет согласованного диагностически значимого процента для ВНПЖ [23]. В принципе, клиницистам можно применять Универсальный инструмент скрининга мальнутриции (Скрининг нутриционного риска, 2002 г.), разработанный правда лишь для стационарных пациентов. Хотя он не был создан специально для ВНПЖ, доказана высокая надежность выявления пациентов, которые, вероятно, получают пользу от нутритивной поддержки [24]. Изолированный ориентир на индекс массы тела (ИМТ) имеет ограниченную диагностическую ценность, поскольку может быть

Справедливости ради следует отметить, что отечественными рекомендациями данная тактика также поддерживается, позволяя назначать ЗФТ при тяжелом ХП с явными симптомами ВНПЖ без лабораторного подтверждения низкого уровня эластазы [3, 5].

Еще одной проблемой и постоянным предметом дискуссий в согласительных документах, является вариабельная диагностическая ценность различных технологий верификации ВНПЖ. Общеизвестно, что низкая чувствительность функциональных тестов для постановки ХП частично связана с большим функциональным резервом ПЖ, когда только значительная потеря функции (обычно >90%) приводит к клинически очевидным проявлениям мальдигестии, таким как стеаторея и потеря азота с калом, а также дефициту витаминов и микроэлементов вследствие мальабсорбции. Однако есть пациенты, у которых единственным клиническим проявлением поражения панкреатических экзокринных клеток может быть ВНПЖ, и, конечно, с прогрессированием заболевания степень недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) может только увеличиваться [8]. Однако пациенты с «компенсированной» ВНПЖ, не получающие адекватной ЗФТ, также имеют повышенный риск мальнутриции (в частности, дефицита жирорастворимых витаминов с соответствующими клиническими последствиями) [6]. Так, при сокращении жира в рационе стеаторея может отсутствовать [19], поэтому снижение абсорбции жирорастворимых витаминов возможно и в отсутствии стеатореи у пациентов с легкой и умеренной ВНПЖ [20].

Таким образом, пациенту с подозрением на ХП или при ХП без явных признаков мальдигестии следует провести как минимум эластазный тест, пациенту с тяжелыми структурными изменениями ПЖ и явными признаками мальдигестии, мальабсорбции, мальнутриции проведение эластазного теста уже не целесообразно и должна быть сразу назначена ЗФТ для коррекции ВНПЖ и снижения риска смертности.

нормальным у пациентов с ВНПЖ или даже увеличенным при сопутствующем ожирении [25].

Степень отклонения уровней витаминов и микроэлементов от нормы, вероятно, коррелирует со степенью ВНПЖ [9]. Оценка нутритивного статуса при ХП и ВНПЖ в клинических исследованиях последних лет проводится часто, однако рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров или мета-анализов, представляющих данные по такой тактике, не проводилось. Опубликовано несколько одноцентровых исследований, демонстрирующих, что у пациентов с ХП существует повышенный риск остеопороза и последующего риска переломов [26–28]. В одном РКИ оценивалось использование внутримышечного и перорального приема витамина D для купирования его дефицита при ХП, и было обнаружено, что более эффективно назначение внутримышечно [29].

До сих пор не решен вопрос со скринингом других, кроме витамина D, жирорастворимых витаминов, дефицит которых часто регистрируется при ВНПЖ. Низкие уровни витамина Е часто регистрируются у пациентов с ВНПЖ / стеатореей на фоне ХП или муковисцидоза [30]. При дефиците витамина А даже сообщается о гемералопии у пациентов с ВНПЖ [31]. Тем не менее, мета-анализом не было обнаружено, что дефицит витамина А в сыворотке является прогностическим маркером при ВНПЖ [32].

Рекомендации ACG поддерживают регламентированный панкреатическим консенсусом подход о необходимости выполнить анализы на доказанные маркеры мальнутриции в качестве дополнительного метода выявления ВНПЖ: преальбумин, ретинол-связывающий белок, 25-ОН холекальциферол (витамин D) и минералы/микроэлементы (включая сывороточное железо, цинк и магний) [6], что согласуется с укрепившейся позицией специалистов в России сегодня [1–4, 25, 29, 33, 34] и заключением Британского консенсуса

[10]. В последнем справедливо замечено, что ни один из маркеров оценки нутритивного статуса не должен рассматриваться изолированно при диагностике ВНПЖ (степень 2А; 97%-ное соглашение). Справедливости ради следует отметить, что мальнутриция (истощение), вызванная ВНПЖ, ничем не отличается от нарушения питания вследствие других причин, что определяет отсутствие строго специфичных маркеров панкреатогенной мальнутриции [9, 35].

Таким образом, оценка нутриционного статуса должна быть комплексной с учетом клинических проявлений, антропометрических параметров, лабораторных и специальных инструментальных тестов. Не следует использовать только ИМТ, поскольку изолированно данный показатель не позволяет оценить саркопению у пациентов с ХП и ожирением [36]. Слабая доказательная база применения нутриционных маркеров для диагностики ВНПЖ и многогранность ее патогенеза, позволяет их использовать сегодня только в качестве дополнительного диагностического метода [10].

Медикаментозное лечение экзокринной недостаточности ПЖ

Пациентам с ХП для лечения ВНПЖ и осложнений мальнутриции рекомендовано применение заместительной ферментной терапии (ЗФТ) [9]. На фоне применения ЗФТ уменьшается интенсивность проявления симптомов, увеличивается масса тела, происходит улучшение всасывания жира и повышение уровней жирорастворимых витаминов и микроэлементов, уменьшение степени осложнений мальнутриции (например, риска перелома костей вследствие остеопороза), улучшается качество жизни и снижается смертность [8]. В большинстве РКИ критерием эффективности ЗФТ является коэффициент абсорбции жира (КАЖ), измеренный в течение 72 часов. FDA в руководстве для промышленных производителей ЗФТ указала, что КАЖ должен увеличиваться как минимум на 10%, а в исследованиях должно участвовать как минимум 200 пациентов, наблюдаемых в течение шести месяцев (или 100 пациентов в течение одного года). Нормальный уровень КАЖ составляет >93% (допустимы потери только до 7% жира рациона со стулом).

Было проведено 17 РКИ оценки эффективности ЗФТ у пациентов с ХП, 12 с перекрестным и 5 с параллельным дизайном [26–28, 37–53]. В исследованиях использовались капсулы с кишечнорастворимой оболочкой, таблетки без кишечнорастворимой оболочки, микротаблетки и гранулы, а также некоторые препараты, которые в настоящее время недоступны. Суточная доза (единицы липазы/день по Фармакопее США) варьировалась в этих исследованиях от <50000 до >700000. Некоторые исследования сравнивали разные препараты и дозы ЗФТ, тогда как другие сравнивали ЗФТ с плацебо. В некоторых исследованиях в дополнение к ЗФТ назначался блокатор H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы. В Кокрейновском обзоре 2009 года оценивалась эффективность ЗФТ для уменьшения боли, купирования стеатореи и улучшения качества жизни [54]. На фоне ЗФТ

значительно уменьшилось количество жира в кале и была продемонстрирована тенденция к набору веса и улучшению качества жизни. Авторы этого обзора пришли к выводу, что данные неоднозначны, и требуется проведение дополнительных исследований. В недавнем мета-анализе авторы проанализировали 17 исследований [55]. В 14 исследованиях сравнивались уровни КАЖ на фоне ЗФТ по сравнению с исходными, на фоне ЗФТ по сравнению с плацебо и на фоне ЗФТ по сравнению с другим ферментным препаратом. На фоне приема ЗФТ КАЖ значительно повышался по сравнению с исходным уровнем ($83,7\% \pm 6,0$ против исходных $63,1\% \pm 15,0$, $P < 0,00001$). Экскреция азота с калом и масса стула также снижались ($P < 0,001$). В некоторых исследованиях на фоне ЗФТ также уменьшались проявления метеоризма и купировалась диарея. Семь исследований сравнивали ЗФТ с плацебо. На фоне ЗФТ по сравнению с плацебо увеличивался КАЖ ($83,26 \pm 5,5$ против $67,4 \pm 7,0$, $P = 0,0001$, высокая гетерогенность $I^2 = 86\%$). В четырех исследованиях был проведен анализ эффективности высоких доз по сравнению с низкими дозами ЗФТ, и было отмечено немного более высокое значение КАЖ при дозах липазы, составляющих 60000 единиц в день. Этот анализ показал, что на фоне ЗФТ улучшалась абсорбция жиров и белков по сравнению с исходным уровнем или плацебо. Во всех оригинальных исследованиях, включенных в этот мета-анализ, максимальный период наблюдения составил всего два месяца. В нескольких долгосрочных исследованиях с более длительным периодом наблюдения отмечалось значительное улучшение параметров нутритивного статуса и качества жизни, увеличение массы тела и уменьшение интенсивности симптомов [56–59]. Нет данных о влиянии ЗФТ на предотвращение осложнений мальдигестии (переломы костей) [8], однако есть проспективные небольшие исследования, свидетельствующие об улучшении сывороточного уровня витамина D на

фоне терапии адекватными дозами ЗФТ в течение 6 мес [60]. В ретроспективных исследованиях было показано, что ВНПЖ может увеличивать смертность при ХП, но пока нет данных о том, способны ли ЗФТ иметь обратное действие [18]. При этом, в метаанализе Iglesia D и соавт. (2020 г.), обобщившем результаты 6 исследований, было показано, что применение ЗФТ способствует пролонгации выживаемости у пациентов с распространенным РПЖ почти на 4 месяца ($12,6 \pm 12,9$ месяцев против $8,7 \pm 10,7$ месяцев; средняя разница: 3,78 месяцев, $1,37-6,19$; $p = 0,002$), а также отмечалась тенденция к улучшению качества жизни [61].

Об эффективности ЗФТ можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря веса, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса пациентов. Именно на этом аспекте делается акцент в отечественных согласительных документах [3, 5]. В зарубежной практике у пациентов, недостаточно ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (анализ на КАЖ или ^{13}C -дыхательный тест с триглицеридами) на фоне ЗФТ [6], однако в нашей стране данные технологии недоступны и мы вынуждены полагаться на клиническое улучшение и стабилизацию нутритивного статуса, устранение вторичных механизмов, в первую очередь СИБР.

Несмотря на то, что исчезновение клинических признаков мальабсорбции стандартно считается самым важным критерием успеха ЗФТ, что связано с улучшением качества жизни, более поздние исследования продемонстрировали, что облегчение симптомов не всегда связано с нормализацией нутритивного статуса. Недавний обзор имеющихся данных подтверждает концепцию нормализации параметров нутритивного статуса (как антропометрических, так и биохимических) как оптимального способа оценки эффективности ЗФТ [62]. Успех ЗФТ нельзя оценить по концентрации фекальной эластазы, поскольку в этом случае измеряется только концентрация натурального человеческого фермента, а не терапевтически введенного фермента, содержащегося в панкреатине [15]. Отсутствие полноценного эффекта ЗФТ может быть обусловлено вторичными механизмами. Поэтому, в случае неудовлетворительного клинического ответа ЗФТ следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ингибитор протонной помпы (ИПП), а если эти терапевтические стратегии окажутся безуспешными, следует искать другую причину нарушения пищеварения [6]. Ингибирование секреции желудочного сока с помощью ИПП компенсирует недостаточный ответ на начальную дозу фермента [63]. Пока остается неясным, что более эффективно у этих пациентов – повышение дозы перорального фермента или добавление ИПП, хотя обе стратегии следует рассматривать как приемлемые [6]. У пациентов с ХП часто отмечается СИБР, что может рассматриваться в качестве возможной причины рефрактерности симптомов [64–65].

Эффективность ЗФТ зависит от содержания ферментов, размеров частиц препарата, способности энтеросолюбильной оболочки растворяться при достижении высоких значений pH и других факторов [3, 66]. С современных позиций препаратами выбора при ВНПЖ являются микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размером до 2 мм [1, 6, 66]. Эффективные препараты панкреатина представлены лекарственной формой в виде pH-чувствительных микросфер/микротаблеток с кишечнорастворимой оболочкой, которые защищают ферменты от кислоты желудочного сока и позволяют им быстро высвобождать панкреатин при pH 5,5 в двенадцатиперстной кишке. Препараты с кишечнорастворимой оболочкой продемонстрировали более высокую эффективность, чем обычные неэнтеросолюбильные препараты. Недавний Кохрейновский обзор, посвященный оценке эффективности панкреатина при муковисцидозе с ЭНПЖ, продемонстрировал более высокую эффективность микрокапсулированных препаратов по сравнению с таблетками с кишечнорастворимой оболочкой [68]. В рекомендациях Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП, основанных на принципах доказательной медицины (HaPanEU, 2017 г.), постулируется, что микросферы в кишечнорастворимой оболочке или минимикросферы размером <2 мм являются препаратами выбора при ВНПЖ [1, 6]. Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет при ХП намного меньше и они ограничены (GRADE 1B, высокая согласованность) [6]. В недавно опубликованном руководстве Европейского общества специалистов в области парентерального и энтерального питания (ESPEN) по клиническому питанию при ОП и ХП (2020 г.) также отмечается, что для лечения ЭНПЖ следует использовать ЗФТ с применением pH-чувствительных препаратов в форме микросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (GRADE A, высокая согласованность – 100%) [67].

В Российских клинических рекомендациях регламентированы следующие дозы препаратов панкреатина для инициальной терапии ВНПЖ: 25–40 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ЕД липазы – на промежуточный, при этом Российский междисциплинарный консенсус по диагностике и лечению ХП: допускает увеличение разовой дозы микрокапсулированных ферментов при иницирующей терапии [4], что полностью соответствует последним международным гайдлайнам – стартовая терапия 40000–50000 ЕД липазы на основной прием пищи и 25000 ЕД – на промежуточный [1, 2, 5, 6]. Комментарии по тактике оптимизации неудачи стартовой терапии в различных гайдлайнах симметричны – удвоение доз ферментов и/или назначение ингибиторов протонной помпы 2 раза в день.

Заключение

В данной статье представлен обзор ряда важнейших положений недавно опубликованных клинических рекомендаций ACG [8] и британской ассоциации панкреатологов [10], который мы немного дополнили несколькими положениями паневропейского консенсуса по диагностике и лечению ХП [6], большей частью все цитируемые документы координируются с отечественными согласительными документами [2–5].

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что у больных ХП в результате длительного воспалительного процесса в ткани ПЖ происходит атрофия и фиброз ацинусов, а при РПЖ – замещение их опухолевой тканью, что неизбежно приводит к уменьшению числа функционирующих панкреатитов с параллельным снижением объема секреции панкреатических ферментов и развитию первичной ВНПЖ. Высочайший физиологический функциональный потенциал ПЖ позволяет развиваться клинически значимой мальабсорбции лишь при снижении объемной секреции ферментов в двенадцатиперстную кишку до 10% от физиологического уровня, что достижимо при обширном поражении паренхимы ПЖ. Таким образом, первичную ВНПЖ следует предполагать у лиц с РПЖ, после хирургических вмешательств на ПЖ, при длительном течении ХП или снижении массы тела на фоне ХП, нарушении нутритивного статуса, с диареей, стеатореей, остеопорозом или

остеопенией. Даже без формального измерения содержания фекального жира и снижения эластазы кала клинических данных достаточно для постановки диагноза ВНПЖ и последующего подбора дозы панкреатических ферментов. Безусловно, наиболее доступным диагностическим маркером в рутинной практике является снижение уровня фекальной эластазы, однако требуются определенные знания для объективной трактовки результатов этого теста.

Лечение должно включать адекватную дозу современных ферментных препаратов (не менее 40 000–50 000 единиц липазы во время еды), характеризующихся своевременной эвакуацией частиц панкреатина из желудка вместе с пищей, значительно повышающих вероятность адекватного контакта фермента на большой площади с химусом и уберігающих панкреатин от разрушения желудочным соком (энтеросолюбильные микрокапсулы / минимикросферы). Пациент с ХП в идеале должен питаться должен полноценно, не ограничивая себя в количестве потребляемых жиров, и именно адекватная ЗФТ дает ему такую возможность. В сомнительных ситуациях допускается в качестве пробного экспериментального режима фармакотерапии назначение ЗФТ в течение 4–6 недель. В большинстве случаев ХП с ВНПЖ ферментные препараты назначают пожизненно, при доказанной первичной ВНПЖ отмена ЗФТ не обсуждается.

Литература | References

1. Bordin D.S., Kucheryavy Yu. A. The key points of the pan-European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in the focus of gastroenterologist. *RMJ*. 2017, No 10, pp. 730–737. (in Russ.)
Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога РМЖ. 2017. Т. 25. № 10. С. 730–737.
2. Kucheryavy Yu. A., Kiryukova M. A., Dubtsova E. A., Bordin D. S. ACG-2020 Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis: Overview of Key Provisions in Practice. *Effective pharmacotherapy*. 2020, Vol. 16, No. 15, pp. 60–73. (in Russ.) DOI: 10.33978/2307–3586–2020–16–15–60–72.
Кучерявый Ю. А., Кирюкова М. А., Дубцова Е. А., Бордин Д. С. Клинические рекомендации ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении. Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 60–73. DOI 10.33978/2307–3586–2020–16–15–60–72.
3. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Okhlobystin A. V., et al. Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):54–80. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–2–54–80.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В. и соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 2. С. 54–80. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–2–54–80
4. Khatkov I. E., Maev I. V., Abdulkhakov S. R., Alekseenko S. A., et al. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Turk J Gastroenterol*. 2021 Mar;32(3):225–239. doi: 10.5152/tjg.2021.20445.
5. Clinical guidelines [Chronic pancreatitis. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020]. (in Russ.)
6. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., et al.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
7. Whitcomb D. C., Shimosegawa T., Chari S. T., et al.; Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, *PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club*. *Pancreatol*. 2018 Jul;18(5):516–527. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.008.
8. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E., Sauer B. G., Taylor J. R., Whitcomb D. C. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastro-*

- enterol. 2020 Mar;115(3):322–339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.
9. Khatkov I.E., Maev I.V., Abdulkhakov S.R., et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017, Vol. 89, No. 2, pp. 105–113. (inn Russ.) doi: 10.17116/terarkh2017892105–113.
Хатьков И. Е., Маев И. В., Абдулхаков С. Р., и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 2. С. 105–113. doi: 10.17116/terarkh2017892105–113.
 10. Phillips M.E., Hopper A.D., Leeds J.S., Roberts K.J., McGeeney L., Duggan S.N., Kumar R. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Jun;8(1):e000643. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000643.
 11. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter. Arkh*. 2021;93 (4): 509–515. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.04.200800.
Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины. *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93. № 4. С. 509–515. doi: 10.26442/00403660.2021.04.200800.
 12. Domínguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Vilariño-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):484–8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.01.004. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Dec;9(12):1108. PMID: 17445754.
 13. Stevens T., Parsi M.A. Update on endoscopic pancreatic function testing. *World J Gastroenterol*. 2011 Sep 21;17(35):3957–61. doi: 10.3748/wjg.v17.i35.3957.
 14. Vanga R.R., Tansel A., Sidiq S., El-Serag H.B., Othman M.O. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;16(8):1220–1228.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.027.
 15. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Moskaleva A.B. Chronic pancreatitis: myths and realities. *Pharmateca*. 2010. No. 12, pp. 24–31. (In Russ.)
Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Москалева А. Б. Хронический панкреатит: мифы и реалии. *Фарматека*. 2010. № 12. С. 24–31.
 16. Muniz C.K., dos Santos J.S., Pfrimer K., Ferrioli E., Kemp R., Marchini J.S., Cunha S.F. Nutritional status, fecal elastase-1, and 13C-labeled mixed triglyceride breath test in the long-term after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas*. 2014 Apr;43(3):445–50. doi: 10.1097/MPA.0000000000000048.
 17. Dumasy V., Delhay M., Cotton F., Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul;99(7):1350–4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30661.x.
 18. de la Iglesia-García D., Vallejo-Senra N., Iglesias-García J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J.E. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Sep;52(8):e63–e72. doi: 10.1097/MCG.0000000000000917.
 19. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E., et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010 Nov; 42 Suppl 6: S381–406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
 20. Haas S., Krins S., Knauerhase A., Löhr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP*. 2015 Jan 31;16(1):58–62. doi: 10.6092/1590-8577/2898.
 21. Duggan S.N., Smyth N.D., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P.F., Conlon K.C. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014 Jun;29(3):348–54. doi: 10.1177/0884533614528361.
 22. Girish B.N., Rajesh G., Vaidyanathan K., Balakrishnan V. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency. *JOP*. 2009 Nov 5;10(6):651–6. PMID: 19890187.
 23. Bachmann J., Ketterer K., Marsch C., et al. Pancreatic cancer related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer*. 2009 Jul 28;9:255. doi: 10.1186/1471-2407-9-255.
 24. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., Stanga Z.; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003 Jun;22(3):321–36. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
 25. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J. Nutritional Therapeutics*. 2014. 3 (3). 122–132.
 26. Tignor A.S., Wu B.U., Whitlock T.L., Lopez R., Repas K., Banks P.A., Conwell D. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2680–6. doi: 10.1038/ajg.2010.325.
 27. Duggan S.N., Purcell C., Kilbane M., et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):336–45. doi: 10.1038/ajg.2014.430.
 28. Sikkens E.C., Cahen D.L., Koch A.D., Braat H., Poley J.W., Kuipers E.J., Bruno M.J. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013 May-Jun;13(3):238–42. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.008.
 29. Reddy S.V., Ramesh V., Bhatia E. Double blind randomized control study of intramuscular vitamin D3 supplementation in tropical calcific pancreatitis. *Calcif Tissue Int*. 2013 Jul;93(1):48–54. doi: 10.1007/s00223-013-9726-6.
 30. Nakamura T., Takebe K., Imamura K., et al. Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta Gastroenterol Belg*. 1996 Jan-Mar;59(1):10–14. PMID: 8686411.
 31. Livingstone C., Davis J., Marvin V., Morton K. Vitamin A deficiency presenting as night blindness during pregnancy. *Ann Clin Biochem*. 2003 May;40(Pt 3):292–4. doi: 10.1258/000456303321610655.
 32. Martínez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A., et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016 Nov-Dec;16(6):988–994. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008.
 33. Kucheryavyy Yu.A., Bideeva T.V., Samoilova A.B., Maev I.V. Diagnostics of pancreatic insufficiency: modern views. Focus on nutritional status. *Pharmateca*. 2017;13 (346): 64–70. (In Russ.)

- Кучерявый Ю. А., Бидеева Т. В., Самойлова А. Б., Маев И. В. Диагностика панкреатической недостаточности: современные представления. Фокус на нутритивный статус. *Фарматека*. 2017. № 13 (346). С. 64–70.
34. Khatkov I.E., Mayev I. V., Bordin D. S. et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: emphasis on nutritional status and nutritional issues. *Pharmateca*. 2016;(S5):27–32. (In Russ.)
Хатьков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания. *Фарматека*. 2016. № S5. С. 27–32.
35. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012 Jul-Aug;12(4):305–10. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.006. Epub 2012 May 4. PMID: 22898630.
36. Kuzmina T.N., Nikolskaya K. A., Kiryukova M. A., Malykh M. V., Chebotareva M. V., Kucheravyy Yu. A., Bordin D. S. Unity and Difference of Clinical Nutrition and Nutritional Support Strategy for Patients with Chronic Pancreatitis: National Recommendations and Recommendations of ESPEN. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(16):76–91. (In Russ.) DOI 10.33978/2307–3586–2021–17–16–76–90
Кузьмина Т. Н., Никольская К. А., Кирюкова М. А., Малых М. В., Чеботарева М. В., Кучерявый Ю. А., Бордин Д. С. Единство и различие стратегии клинического питания и нутритивной поддержки больных хроническим панкреатитом: национальные рекомендации и рекомендации ESPEN. Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 76–91. DOI 10.33978/2307–3586–2021–17–16–76–90
37. Graham D. Y. An enteric-coated pancreatic enzyme preparation that works. *Dig Dis Sci*. 1979 Dec;24(12):906–9. doi: 10.1007/BF01311943. PMID: 510089.
38. Dutta S.K., Rubin J., Harvey J.. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology*. 1983 Mar;84(3):476–82. PMID: 6549746.
39. Lankisch P.G., Lembcke B., Göke B., Creutzfeldt W. Therapy of pancreatogenic steatorrhea: does acid protection of pancreatic enzymes offer any advantage? *Z Gastroenterol*. 1986 Dec;24(12):753–7. PMID: 3548109.
40. Halgreen H., Pedersen N. T., Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1986 Jan;21(1):104–8. doi: 10.3109/00365528609034631. PMID: 3633631.
41. Gouerou H., Dain M. P., Parrondo I., Poisson D., Bernades P. Alipase versus nonenteric-coated enzymes in pancreatic insufficiency. A french multicenter crossover comparative study. *Int J Pancreatol*. 1989;5 Suppl:45–50. PMID: 2702250.
42. Jørgensen B.B., Pedersen N. T., Worning H. Monitoring the effect of substitution therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol*. 1991 Mar;26(3):321–6. doi: 10.3109/00365529109025049.
43. Paris J.C. A multicentre double-blind placebo-controlled study of the effect of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat 25000) on impaired lipid digestion in adults with chronic pancreatitis. *Drug Invest*. 1993; 5: 229–237.
44. Delhay M., Meuris S., Gohimont A. C., Buedts K., Cremer M. Comparative evaluation of a high lipase pancreatic enzyme preparation and a standard pancreatic supplement for treating exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Jul;8(7):699–703. PMID: 8853261.
45. Opekun A. R. Jr, Sutton F. M. Jr, Graham D. Y.. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Oct;11(5):981–6. doi: 10.1046/j.1365–2036.1997.00245.x.
46. Halm U., Löser C., Löhr M., Katschinski M., Mössner J. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Jul;13(7):951–7. doi: 10.1046/j.1365–2036.1999.00566.x.
47. O’Keefe S.J., Cariem A. K., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Apr;32(4):319–23. doi: 10.1097/00004836–200104000–00008.
48. Domínguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M., Figueiras A., Vilarinho-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Apr 15;21(8):993–1000. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02390.x.
49. Vecht J., Symersky T., Lamers C. B., Masclee A. A. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Sep;40(8):721–5. doi: 10.1097/00004836–200609000–00012.
50. Safdi M., Bekal P. K., Martin S., Saeed Z. A., Burton F., Toskes P. P. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2006 Aug;33(2):156–62. doi: 10.1097/01.mpa.0000226884.32957.5e.
51. Whitcomb D.C., Lehman G. A., Vasileva G., Malecka-Panas E., Gubergrits N., Shen Y., Sander-Struckmeier S., Caras S. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2276–86. doi: 10.1038/ajg.2010.201.
52. Toskes P.P., Secci A., Thieroff-Ekerdt R.; ZENPEP Study Group. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):376–82. doi: 10.1097/MPA.0b013e31820b971c.
53. Thorat V., Reddy N., Bhatia S., Bapaye A., Rajkumar J. S., Kini D. D., Kalla M. M., Ramesh H. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(5):426–36. doi: 10.1111/j.1365–2036.2012.05202.x.
54. Shafiq N., Rana S., Bhasin D., Pandhi P., Srivastava P., Sehmbi S. S., Kumar R., Malhotra S. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4): CD006302. doi: 10.1002/14651858.CD006302.pub2.

55. de la Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P., Baston-Rey I., Gonzalez-Lopez J., Prada-Ramallal G., Mukherjee R., Nunes Q.M., Domínguez-Muñoz J.E., Sutton R.; NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Aug;66(8):1354–1355. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312529.
56. Bideeva T.V., Maev I.V., Kucheryavyy Y. A., Andreev D.N., Shah Y.S., Lobanova E.G., Zaborovskiy A.V., Levchenko A.I. [The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy using microencapsulated pancreatin preparations in the correction of nutritional status in patients with chronic pancreatitis: a prospective observational study]. *Ter Arkh*. 2020 Jan 15;92(1):30–35. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000488.
Бидеева Т. В., Маев И. В., Кучерявый Ю. А., и др. Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование. *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92. № 1. С. 30–35. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000488
57. Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G.A., Vasileva G., Shen Y., Sander-Struckmeier S., Caras S., Whitcomb D.C. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(10):1152–61. doi: 10.1111/j.1365–2036.2011.04631.x.
58. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J.S., Bapaye A., Kini D., Kalla M., Thorat V. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013 Mar-Apr;13(2):133–9. doi: 10.1016/j.pan.2013.01.009.
59. D’Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E., Layer P., Uhl W., Löhr M., Rychlik R., Pirilis K., Zöllner Y., Gradl B., Foerster D., Möbius J., Henniges F., Friess H. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas*. 2014 Aug;43(6):834–41. doi: 10.1097/MPA.0000000000000131.
60. Bideyeva T.V., Andreyev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V. Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(3):156–160. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079–701X-2019–3–156–160.
Бидеева Т. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. *Медицинский Совет*. 2019;(3):156–160. DOI: 10.21518/2079–701X-2019–3–156–160.
61. Iglesia D., Avci B., Kiriukova M., et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020 Nov;8(9):1115–1125. doi: 10.1177/2050640620938987.
62. Lindkvist B., Phillips M.E., Domínguez-Muñoz J.E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol*. 2015 Nov-Dec;15(6):589–97. doi: 10.1016/j.pan.2015.07.001.
63. Maev I.V., Kucheryavyy Yu. A. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2005;(5):19–28. (in Russ.)
Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005. № 5. С. 19–28.
64. Kucheryavyy Yu.A., Oganessian T.S. Syndrome of bacterial overgrowth. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2010;20(5):63–68. (In Russ.)
Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Синдром избыточного бактериального роста // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. Т. 20. № 5. С. 63–68.
65. Bordin D.S., Osipenko Yu.V., Vinokurova L.V., Dubtsova E.A. Influence of bacterial overgrowth in the small intestine on the course of chronic pancreatitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2012;(7):43–47. (in Russ.)
Бордин Д. С., Осипенко Ю. В., Винокурова Л. В., Дубцова Е. А. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение хронического панкреатита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 7. С. 43–47.
66. Maev I.V., Bideeva T.B., Kucheryavyy Y. A., Andreev D.N., Bueverov A.O. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations. *Ter Arkh*. 2018 Aug 27;90(8):81–85. (in Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890881–85.
Маев И. В., Бидеева Т. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Бугверов А. О. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):81–85. doi: 10.26442/terarkh201890881–85
67. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020 Mar;39(3):612–631. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.
68. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 23;11(11):CD008227. doi: 10.1002/14651858.CD008227.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 5;8:CD008227. PMID: 27878805; PMCID: PMC6734127