



## Динамика клинических проявлений, функционального состояния и структурных изменений поджелудочной железы, качества жизни больных хроническим панкреатитом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием эрадикации синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Моногарова Н. Е.<sup>1</sup>, Закомолдина Т. В.<sup>2</sup>, Лукашевич Г. М.<sup>1</sup>, Голубова О. А.<sup>1</sup>, Фоменко П. Г.<sup>1</sup>, Бородий К. Н.<sup>1</sup>, Крюк М. А.<sup>1</sup>, Воронин К. А.<sup>1</sup>, Ярошенко Л. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 14.

<sup>2</sup> Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

**Для цитирования:** Моногарова Н. Е., Закомолдина Т. В., Лукашевич Г. М., Голубова О. А., Фоменко П. Г., Бородий К. Н., Крюк М. А., Воронин К. А., Ярошенко Л. А. Динамика клинических проявлений, функционального состояния и структурных изменений поджелудочной железы, качества жизни больных хроническим панкреатитом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием эрадикации синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 17–27. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-17-27

✉ **Для переписки:** Моногарова Надежда Егоровна, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. А. Я. Губергрица  
**Фоменко Закомолдина Татьяна Владимировна**, врач-ординатор пульмонологического отделения ДОКТМО  
**Павел Геннадиевич Лукашевич** Галина Михайловна, к. мед. н., ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. А. Я. Губергрица  
fomenko\_pg@mail.ru Голубова Оксана Александровна, к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А. Я. Губергрица  
Фоменко Павел Геннадиевич, к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А. Я. Губергрица  
Бородий Ксения Николаевна, к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А. Я. Губергрица  
Крюк Марина Александровна, к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А. Я. Губергрица  
Воронин Климентий Александрович, к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А. Я. Губергрица  
Ярошенко Любовь Александровна, к. мед. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

### Резюме

Недостаточная эффективность диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП) связана с рядом причин, одна из которых — пробелы в знаниях о патогенезе заболевания, особенно при его сочетании с другой патологией, в частности с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Нередкое сочетание ХОБЛ и ХП объясняется не только распространенностью этих заболеваний, но и общими звеньями их патогенеза, в котором одну из важных ролей играет синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР).

EDN: VHARVG



**Цель.** Повышение эффективности лечения ХП в сочетании с ХОБЛ на основе включения рифаксимины и пробиотика Субалина в комплексную терапию сочетанных заболеваний.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 128 больных ХП в стадии обострения на фоне ХОБЛ в стадии нерезкого обострения, которые были разделены на две группы: основную и группу сравнения. Базисное лечение ХП проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации. Больные

основной группы, кроме средств базисной терапии, получали рифаксимин (Альфа Нормикс) в течение 10 дней, а затем Субалин-форте на протяжении 2 недель. Пациентам группы сравнения назначали только базисную терапию.

**Результаты.** На фоне лечения с включением рифаксими́на и Субалина отмечается достоверное подавление феномена «уклонения» панкреатоспецифического фермента в кровь, улучшение внешнесекреторной функции ПЖ по результатам фекального эластазного теста и реакции ПЖ на прием пищи по динамике дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина. Под влиянием основного варианта лечения отмечается увеличение частоты нормализации эхогенности ПЖ и реже, чем при применении традиционной терапии, сохраняются увеличение ПЖ или ее части, нечеткость и неровность контуров. Кроме того, существенно улучшаются показатели ультразвуковой гистогграфии ПЖ, и наблюдается более выраженная позитивная динамика клинических проявлений ХОБЛ.

Таким образом, эрадикация СИБР значительно повышает эффективность лечения больных с сочетанием ХП и ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром избыточного бактериального роста, рифаксимин, динамика клинических и лабораторно-инструментальных данных

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-17-27>

## Dynamics of clinical manifestations, functional state and structural changes of the pancreas, quality of life of patients with chronic pancreatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease under the influence of eradication of the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine

N. E. Monogarova<sup>1</sup>, T. V. Zakomoldina<sup>2</sup>, G. M. Lukashevich<sup>1</sup>, O. A. Golubova<sup>1</sup>, P. G. Fomenko<sup>1</sup>, K. N. Borodiy<sup>1</sup>, M. A. Kryuk<sup>1</sup>, K. A. Voronin<sup>1</sup>, L. A. Yaroshenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University M. Gorky», 283003, Donetsk, Il'icha av., 14.

<sup>2</sup> Donetsk Clinical Territorial Medical Association, 283003, Donetsk, Il'icha av., 16.

**For citation:** Monogarova N. E., Zakomoldina T. V., Lukashevich G. M., Golubova O. A., Fomenko P. G., Borodiy K. N., Kryuk M. A., Voronin K. A., Yaroshenko L. A. Dynamics of clinical manifestations, functional state and structural changes of the pancreas, quality of life of patients with chronic pancreatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease under the influence of eradication of the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 17–27. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-17-27

✉ *Corresponding author:*

**Pavel G. Fomenko**  
fomenko\_pg@mail.ru

**Nadezhda E. Monogarova**, Dr. of Sci. (Med), Professor, head of the department of Faculty Therapy named after prof. A. Ya. Gubergrits  
**Tatiana V. Zakomoldina**, Resident physician of the pulmonary department, Donetsk Clinical Territorial Medical Association  
**Galina M. Lukashevich**, Cand. of Sci. (Med.), assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. A. Ya. Gubergrits  
**Oksana A. Golubova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. A. Ya. Gubergrits  
**Pavel G. Fomenko**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. A. Ya. Gubergrits  
**Ksenia N. Borodiy**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. A. Ya. Gubergrits; *ORCID: 0000-0001-5585-1572*  
**Marina A. Kryuk**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. A. Ya. Gubergrits  
**Klimentiy A. Voronin**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. A. Ya. Gubergrits  
**Lyubov A. Yaroshenko**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of propedeutics of Internal Diseases

### Summary

The lack of efficiency in the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (CP) is associated with a number of objective and subjective reasons, one of which is insufficient knowledge about the pathogenesis of the disease, especially when it is combined with other internal diseases, in particular, with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The frequent combination of COPD and CP is associated not only with the frequency of these diseases, but also with the common links of pathogenesis, and a significant place in the pathogenesis of both diseases is occupied by the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine (SIBO).

**Aim:** to increase the effectiveness of the treatment of CP in combination with COPD based on the inclusion of rifaximin and probiotic Subalin in the complex therapy of concomitant diseases.

**Materials and methods.** We examined 128 patients with CP in the stage of exacerbation in combination with COPD in the stage of mild exacerbation, which were divided into two groups: the main group and the comparison group. The basic treatment of CP was carried out according to the clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association. Patients of the main group, in addition to basic therapy, received rifaximin (Alfa Normix) for 10 days, and then Subalin-forte for 2 weeks. Patients in the comparison group received only basic therapy.

**Results.** Due to the treatment with the inclusion of rifaximin and Subalin, there is a significant suppression of the phenomenon of "evasion" of the pancreatic-specific enzyme into the blood, an improvement in the exocrine function of the pancreas according to the results of the fecal elastase test and the response of the pancreas to food intake according to the dynamics of uroamylase flow rates and endogenous pancreozymin induction coefficients. Under the influence of the main treatment option, there is an increase in the frequency of normalization of the echogenicity of the pancreas and less often than with traditional therapy, an increase in the pancreas or part of it, blurring and unevenness of the contours persist. In addition, the indicators of ultrasonic histography of the pancreas are significantly improved, and a more pronounced positive dynamics of the clinical manifestations of COPD is observed.

Thus, the eradication of SIBO provides a significant increase in the effectiveness of the treatment of patients with a combination of CP and COPD.

**Keywords:** chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, bacterial overgrowth syndrome, rifaximin, dynamics of clinical, laboratory and instrumental data

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Диагностика и лечение хронического панкреатита (ХП), одного из инвалидизирующих заболеваний органов пищеварения, несмотря на развитие современных медицинских технологий и публикацию международных рекомендаций, остаются сложными [1, 2].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на протяжении нескольких десятилетий представляет значительную медико-социальную проблему, особенно в экологически неблагоприятных регионах, к которым относится Донбасс. Дополнительно ситуация усугубилась во время пандемии COVID-19, когда диагностическое и терапевтическое ведение пациентов с ХОБЛ стало действительно сложным испытанием. Этому вопросу посвящен отдельный раздел в обновленных клинических рекомендациях Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) на 2021 год (Папорт GOLD 2021) [3].

Недостаточная эффективность диагностики и лечения ХП обусловлена рядом объективных и субъективных причин [4, 5], одна из которых – пробелы в знаниях о патогенезе заболевания, особенно при его сочетании с другой соматической патологией, в частности с ХОБЛ. Проблема коморбидности ХОБЛ и ХП связана не только с частотой встречаемости этих заболеваний, но и с общими звеньями их патогенеза (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), оксидативный стресс, цитокиновый дисбаланс, эндотоксикация, др.) [6, 7, 8]. Так, длительное существование СИБР может привести к прогрессированию ХП и развитию рака поджелудочной железы (ПЖ) [9, 10, 11].

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения ХП в сочетании с ХОБЛ на основе включения рифаксими́на и современного генномодифицированного пробиотика Субалина в комплексную терапию коморбидных заболеваний.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 128 пациентов с ХП в стадии обострения на фоне ХОБЛ в стадии нерезкого обострения. Обследование и лечение проводилось в гастроэнтерологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения, которое является базовым отделением кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Среди обследованных нами больных преобладали пациенты с алкогольным ХП, что является одной из причин, почему в исследовании приняло участие больше мужчин, чем женщин. Мужчин было 72 (56,2%), тогда как женщин – 56 (43,8%). Действительно, среди больных с алкогольной этиологией ХП (75 пациентов) оказалось 63 мужчины и 12 женщин, что составило соответственно 84,0% и 16,0% от всех случаев алкогольного ХП. Среди больных с билиарной этиологией панкреатита (53

пациента) было 44 (83,0%) женщины и 9 (17,0%) мужчин.

Возраст обследованных пациентов – от 36 до 70 лет. Давность ХП составляла от 5 до 16 лет, а ХОБЛ – от 4 до 15 лет.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц, в т.ч. 12 (40,0%) мужчин и 18 (60,0%) женщин, возраст которых составил от 30 до 65 лет. Т.е. распределение практически здоровых по полу и возрасту соответствовало этому распределению среди больных.

У всех больных были подробно проанализированы жалобы, анамнез, проведено объективное, лабораторное и инструментальное обследование.

Выраженность жалоб и пальпаторной болезненности до и после лечения оценивали с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ) [12, 13]. При этом использовали полуколичественную шкалу:

0 баллов – проявления отсутствуют;

1 балл – проявления минимальные;

2 балла – проявления умеренные;

3 балла – проявления выраженные либо очень выраженные.

С учетом этой шкалы вычисляли ССТ разных клинических проявлений по формуле:

$$ССТ = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d},$$

где ССТ – средняя степень тяжести проявлений;

a – количество больных с выраженностью симптомов в 1 балл;

b – количество больных с выраженностью симптомов в 2 балла;

c – количество больных с выраженностью симптомов в 3 балла;

d – количество больных с отсутствием симптомов.

Пациентам до и после лечения проводили общий анализ крови, общий анализ мочи, выполняли копрограмму, биохимическое исследование крови.

Для оценки феномена «уклонения» ферментов в кровь и состояния внешнесекреторной функции ПЖ изучали активность  $\alpha$ -амилазы крови и мочи,

панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови, оценивали дебиты уроамилазы – D1 (базальный), D2 (через 30 минут после приема стандартного завтрака), D3 (через 60 минут после приема того же завтрака), рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина – K1 (через 30 минут после приема стандартного завтрака) и K2 (через 60 минут после приема того же завтрака). Стандартный завтрак состоял из 100 г белого хлеба, 20 г сливочного масла, 100 г творога, 200 мл чая с 5 г сахара [14].

Кроме того, у больных до и после лечения изучали показатели фекальной панкреатической эластазы-1 [15, 16].

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды): для оценки активности  $\alpha$ -амилазы и Р-изоамилазы в крови и в моче использовали наборы фирмы Lachema (Чехия), для изучения активности липазы в крови – наборы фирмы Sentinell (Италия). Содержание панкреатической эластазы-1 в кале изучали при помощи иммуноферментного анализатора Sanofi (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия) [17].

Эндокринную функцию ПЖ оценивали посредством определения уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина в крови. Для последнего исследования применяли наборы производства «ИБОХ» (Беларусь), счетчик гамма-импульсов «Гамма-800» (Медаппаратура) [18].

Сонографию ПЖ выполняли до и после лечения с помощью аппарата ALOKA SSD-630 (Япония). Оценивали размеры ПЖ и ее частей (головки, тела, хвоста), четкость контуров, однородность структуры, эхогенность, диаметр вирсунгианова протока, наличие псевдокист, кальцификатов. Кроме того, проводили ультразвуковую гистографию в области головки ПЖ с оценкой показателя L, показателя однородности (N), гистографического коэффициента Kgst [19].

Результаты проведенных исследований в контрольной группе представлены в табл. 1.

**Таблица 1**  
Результаты исследования функционального состояния ПЖ у здоровых  
Table 1  
The results of the study of the functional state of the pancreas in healthy subjects

Показатели	Здоровые/ Healthy subjects (n=30) M±m	Indicators
$\alpha$ -амилаза крови, мккат/л	1,16±0,45	$\alpha$ -amylase of blood, mkat/L
$\alpha$ -амилаза мочи, мккат/л	5,08±0,68	$\alpha$ -amylase of urine, mkat/L
Р-изоамилаза крови, мккат/л	0,71±0,12	Pancreatic isoamylase of blood, mkat/L
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	3,09±0,42	Pancreatic isoamylase of urine, mkat/L
Дебиты уроамилазы, мккат/л:		Debits of uroamylase, mkat/L:
D1	24,63±1,98	D1
D2	33,82±4,96	D2
D3	31,99±5,32	D3
Коэффициенты индукции панкреозимина:		Induction of pancreozymin coefficients:
K1	1,36±0,09	K1
K2	1,31±0,07	K2
Липаза крови, Ед/л	24,0±8,0	Lipase of blood, U/L
Глюкоза крови, ммоль/л	5,1±0,05	Blood glucose, mmol/L
Инсулин сыворотки крови, мкед/мл	13,4±1,7	Serum insulin, $\mu$ U/mL
Фекальная панкреатическая эластаза-1, мкг/г	423,1±12,4	Fecal pancreatic elastase-1, mcg/g

Показатели ультразвуковой гистограммы ПЖ у здоровых были следующими: L – 18,2±0,6, N – 16,84±0,16%, Kgst – 131,6±10,2.

Для диагностики СИБР в тонкой кишке до и после лечения проводили водородный дыхательный тест (Микро H2-анализатор; Микро Медикал Лимитед, Великобритания). Согласно методике, пациенты принимали 10 г лактулозы утром натощак после предварительной обработки полости рта раствором антисептика. Вначале, перед проведением теста, получали исходный образец выдыхаемого воздуха, затем осуществлялось количественное измерение водорода на 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 и 180-й минутах [20].

До и после основного этапа лечения оценивали качество жизни больных с использованием опросника SF-36 с учетом особенностей этой шкалы при ХП [21].

Все больные в зависимости от применявшегося лечения были разделены на две группы: основную и группу сравнения. В каждую группу вошли по 64 пациента. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности ХП и ХОБЛ, по этиологии ХП.

Лечение ХП проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [22, 23] и с Российским консенсусом по диагностике и лечению ХП [24, 25, 26].

Пациентам обеих групп была назначена диетотерапия, запрещен прием алкоголя, рекомендован отказ от курения. Все больные получали Креон, доза которого зависела от выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ. При наличии сахарного диабета пациенты принимали сахароснижающие препараты, назначенные эндокринологом. В базисную терапию входили также антисекреторные средства (ингибитор протонной помпы – преимущественно омепразол по 20 мг 2 раза в день), спазмолитики (Дюспаталин по 1 капсуле 2 раза в день, при острых болях его

дополняли Но-шпой или Но-шпой форте), анальгетики (преимущественно Баралгин), инфузионная терапия (преимущественно Реосорбилакт). Кроме того, в случае лихорадки, лейкоцитоза, ускорения СОЭ пациентам назначали антибактериальные средства (как правило, комбинацию Метрогила с Зинацефом).

По поводу ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD 2021, все пациенты получали препараты из группы длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) или длительнодействующих антихолинергиков. 15 пациентов (8 из основной группы и 7 из группы сравнения) получали фиксированные комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и ДДБА. При необходимости применяли «по требованию» короткодействующий бронхолитик. Кроме того, в рамках комплексного лечения ХОБЛ пациентам обеих групп по показаниям назначали муколитики и отхаркивающие в стандартных дозировках.

Пациенты основной группы, кроме указанных выше средств базисной терапии, принимали рифаксимин (Альфа Нормикс) по 2 таблетки (400 мг) 3 раза в день 10 дней, а затем Субалин-форте по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 недель.

Пациенты группы сравнения получали только базисную терапию.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на компьютере IBM PC Pentium III с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычислялись: средняя величина (M), ее ошибка (m). Достоверность полученных данных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, с учетом которого вероятность (p) составляла не менее чем 95%. Для выявления однородных групп по определенным признакам применяли кластерный анализ. При изучении взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени ее силы определяли коэффициенты линейной (r) и нелинейной (η) корреляции [12, 13].

## Результаты

В основной группе боль в животе исчезла у 30 (46,9%) пациентов, уменьшилась у 24 (37,5%) пациентов, осталась прежней у 8 (12,5%) пациентов и усилилась у 2 (3,1%) пациентов. ССТ абдоминальной боли перед выпиской из стационара составила 1,18. В группе сравнения абдоминальная боль после лечения в клинике исчезла у 20 (31,3%) пациентов, уменьшилась у 18 (28,1%) пациентов, осталась прежней у 22 (34,4%) пациентов, усилилась у 4 (6,2%) пациентов. ССТ абдоминальной боли после стационарного лечения в этой группе снизилась до 1,68. Следовательно, частота исчезновения или уменьшения боли в животе после основного варианта лечения была в 1,42 раза больше, чем в группе сравнения. Напротив, частота случаев, когда интенсивность абдоминальной боли оставалась прежней или даже усиливалась, после лечения в основной группе была в 2,60 раза меньше, чем после проведения базисного лечения. Кроме того, ССТ боли в животе к моменту выписки из клиники в группе сравнения была в 1,42 раза выше, чем в основной группе.

Отдельно мы проанализировали те случаи, когда после проведенного лечения в специализированном стационаре боли в животе усиливались. У всех таких пациентов причиной усиления болевого синдрома было нарушение диеты или даже прием алкоголя. Хотя такие ситуации происходили с близкой частотой у пациентов обеих групп, частота усиления боли в основной группе была в 2,0 раза ниже, чем в группе сравнения. Следовательно, эффект коррекции кишечной микробиоты оказался более устойчивым даже при влиянии провоцирующих факторов. Устойчивость результатов терапии в основной группе составила 96,9%, а в группе сравнения – 93,8%, т.е. в 1,03 раза ниже.

Диспептические явления, исчезли у 30 (46,9%) пациентов основной группы, уменьшились у 24 (37,5%) пациентов этой группы, остались прежними у 8 (12,5%) пациентов и усилились у 2 (3,1%) пациентов. ССТ диспептических проявлений после стационарного лечения у пациентов основной группы составила 1,19. В группе сравнения

диспептические явления после лечения в клинике исчезли у 25 (39,1%) пациентов, уменьшились у 19 (29,7%) пациентов, остались прежними у 14 (21,9%) пациентов и усилились у 6 (9,3%) пациентов. ССТ диспептических проявлений после лечения в этой группе снизилась до 1,42. Т. е. ССТ диспепсии после терапии с включением рифаксимины и Субалина была в 1,19 раза ниже, чем после общепринятого лечения. Частота исчезновения и уменьшения диспептических явлений после лечения в основной группе была в 1,23 раза выше, чем в группе сравнения. И наоборот, частота усиления диспептических явлений и сохранения их после выписки из стационара в основной группе была в 2,0 раза меньше, чем в группе сравнения. Перед выпиской из стационара стул был нормальным у 46 (71,9%) пациентов основной группы и у 28 (43,8%) пациентов группы сравнения. Следовательно, стул был нормальным после лечения в основной группе в 1,64 раза чаще, чем в группе сравнения.

ССТ астено-невротических проявлений после лечения у пациентов основной группы составила 0,48, а у пациентов группы сравнения – 0,79, т. е. выраженность астении после традиционного лечения была в 1,65 раза выше, чем после предложенной нами терапии. ССТ интоксикационного синдрома после лечения в основной группе – 0,41, в группе сравнения – 0,68, т. е. в группе сравнения в 1,66 раз выше.

Что касается проявлений функциональной недостаточности ПЖ, они исчезли под влиянием ферментной заместительной и/или сахароснижающей терапии у всех пациентов, которые предъявляли соответствующие жалобы при поступлении в клинику. Это объясняется тем, что пациентам с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, сахарным диабетом, независимо от того, к какой группе они были отнесены, назначались ферментные и/или сахароснижающие препараты для достижения компенсации соответствующих проявлений.

ССТ пальпаторной болезненности в проекции ПЖ после лечения в основной группе составила 1,34, в группе сравнения – 1,68, т. е. в последней группе в 1,25 раза выше.

Уменьшение выраженности одышки (количественная оценка по шкале MRC) и повышение толерантности к физическим нагрузкам в основной группе были отмечены у 52 (81,3%) пациентов, у 12 (18,8%) пациентов этой группы данные клинические признаки на фоне лечения не изменились. В группе сравнения уменьшение одышки и повышение толерантности к физическим нагрузкам наблюдались у 48 (75%) пациентов, у 16 (25%) пациентов эти параметры не изменились. Отчетливая положительная динамика в отношении тяжести кашля и его продуктивности в основной группе имела место у 58 (90,6%) пациентов, в группе сравнения – у 42 (65,6%) пациентов ( $p > 0,05$ ).

Т. е. клиническая эффективность лечения с включением рифаксимины и Субалина оказалась существенно выше, чем базисной терапии.

Динамика активности панкреатических ферментов в крови и моче под влиянием двух вариантов лечения представлена в табл. 2. Показатели  $\alpha$ -амилазы крови и мочи у пациентов обеих групп

до лечения не имели достоверного отличия от этих показателей у практически здоровых (табл. 1), что достаточно характерно для ХП [17, 27]. Понятно, что под влиянием лечения достоверного снижения исходно нормальных показателей  $\alpha$ -амилазы не происходило. Активность панкреатоспецифического фермента – Р-изоамилазы – до лечения была повышена и в крови, и в моче у больных обеих групп. Под влиянием терапии с включением рифаксимины и Субалина активность Р-изоамилазы крови достоверно снизилась, а показатели у пациентов обеих групп перед выпиской не имели существенного отличия от нормы. В группе сравнения достоверная положительная динамика касалась только Р-изоамилазы крови (причем показатель после лечения нормализовался), а активность Р-изоамилазы мочи существенно не снижалась, оставаясь достоверно выше, чем в контрольной группе. Активность липазы крови существенно не изменялась под влиянием обоих вариантов лечения, т. к. до начала терапии показатели были нормальными (табл. 1, 2).

D1 у пациентов обеих групп до лечения не имел существенных отличий от данных практически здоровых; в процессе терапии этот показатель достоверно не изменялся в обеих группах. Что касается дебита уроамилазы и коэффициента индукции панкреозимина через 30 минут после приема стандартного завтрака, то они до лечения были повышены у пациентов двух групп. У обследованных больных не было выявлено при поступлении в клинику косвенных признаков нарушения оттока панкреатического секрета. Это выражалось в том, что показатель D2 был больше, чем D3, а K1 – больше, чем K2. Под влиянием основного варианта лечения удалось добиться достоверного уменьшения D2 и K1, причем правильные соотношения между D3 и D2, K1 и K2 сохранялись. У пациентов основной группы после лечения все дебиты уроамилазы и коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина достоверно от нормы не отличались (табл. 2). Эти результаты свидетельствуют о том, что коррекция кишечной микробиоты эффективно создает «функциональный покой» ПЖ, устраняя феномен «уклонения» ферментов в кровь.

В группе сравнения под влиянием лечения D2 и K1 приобретали лишь недостоверную тенденцию к снижению. В этой группе D2 и K1 к моменту выписки пациентов из клиники недостоверно отличались от нормы, но все же нормальные соотношения между дебитами уроамилазы и коэффициентами индукции панкреозимина сохранялись нормальными. Полученные в группе сравнения данные свидетельствуют о меньшей эффективности базисной терапии в подавлении феномена «уклонения» ферментов в кровь.

До лечения средний показатель фекальной панкреатической эластазы-1 в основной группе составил  $298,5 \pm 8,7$  мкг/г, а после лечения –  $411,5 \pm 8,2$  мкг/г ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения соответствующие показатели:  $331,7 \pm 12,9$  мкг/г и  $369,4 \pm 14,6$  мкг/г ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). Т. е. основным вариантом лечения способствовал существенному улучшению внешнесекреторной функции ПЖ, тогда как базисная терапия вызывала лишь недостоверную тенденцию

**Таблица 2**  
Влияние лечения на результаты беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ  
**Table 2**  
Influence of treatment on the results of tubeless methods for studying the exocrine function of the pancreas

Показатели	Основная группа n=64		Группа сравнения n=64		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
α-амилаза крови, мккат/л	1,94±0,60	1,52±0,34	2,05±0,48	1,69±0,37	α-amylase of blood, mkat/L
α-амилаза мочи, мккат/л	6,58±0,57	5,63±0,49	6,70 ±0,61	6,04±0,46	α-amylase of urine, mkat/L
Р-изоамилаза крови, мккат/л	1,79±0,12	0,80±0,12*	1,74±0,10	0,84±0,11*	Pancreatic isoamylase of blood, mkat/L
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	6,62±0,25	3,72±0,25***	6,53±0,32	6,50±0,23***	Pancreatic isoamylase of urine, mkat/L
Дебиты уроамилазы, мккат/л:					Debits of uroamylase, mkat/L:
D1	25,11±1,58	24,58±1,60	27,91±1,72	26,42±1,65	D1
D2	56,17±3,87	35,16±3,19***	54,88±3,97	49,19 ±3,12	D2
D3	37,26±5,12	34,26±4,36	37,62±5,25	36,21±4,15	D3
Коэффициенты индукции панкреозимина:					Induction of pancreozymin coefficients:
K1	2,24±0,10	1,39±0,04***	1,89±0,14	1,86±0,12	K1
K2	1,48±0,24	1,29±0,12	1,36±0,28	1,35±0,19	K2
Липаза крови, Ед/л	32,0±8,0	28,0±8,0	30,0±9,0	31,0±7,0	Lipase of blood, U/L
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
	Main group n=64		Comparison group n=64		Indicators

**Примечания:**

- \* разница между показателями до и после лечения достоверна;
- \*\* разница между показателями основной группы и группы сравнения после лечения достоверна;
- \*\*\* разница между показателями больных после лечения и практически здоровых достоверна.

**Notes:**

- \* the difference between before and after treatment is reliable;
- \*\* the difference between the indicators of the main group and the comparison group after treatment is reliable;
- \*\*\* the difference between the indicators of patients after treatment and practically healthy people is reliable.

к улучшению этой функции. Подобная разница во влиянии на функциональное состояние ПЖ, вероятно, объясняется тем, что коррекция состава кишечной микробиоты более эффективно способствует созданию «функционального покоя» ПЖ по сравнению с базисным лечением. Это и обеспечивает более выраженное улучшение панкреатической секреции при включении в терапию рифаксимины и Субалина. Следует отметить, что повышение показателя фекальной эластазы-1 в обеих группах пациентов происходило у больных с легкой панкреатической недостаточностью, тогда как при наличии умеренной и тяжелой недостаточности улучшения показателя мы не наблюдали. Т. е., вероятно, только у пациентов с сочетанными заболеваниями с легким снижением внешнесекреторной функции ПЖ возможно достоверное улучшение этой функции под влиянием лечения.

Что касается динамики результатов копроскопии и показателей гликемии, то под влиянием заместительной ферментной терапии и выполнения рекомендаций эндокринолога компенсация функциональной недостаточности ПЖ была достигнута у всех пациентов, имевших ее до лечения.

Снижение уровня маркеров системного воспаления в крови (лейкоциты, СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6)) в основной группе через 2 недели после начала лечения было отмечено у 57 (89,1%) пациентов, в группе сравнения – у 51 (79,6%) пациента. Уровень лейкоцитов в периферической крови в основной группе нормализовался

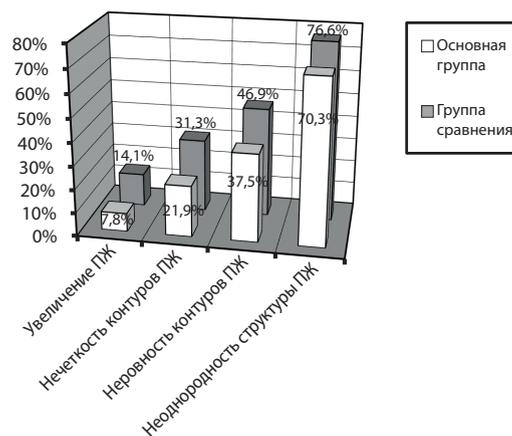
у 61 пациента (95,3%), в группе сравнения – у 53 (82,8%) (p>0,05). Показатель СОЭ в основной группе нормализовался у 49 (76,6%) пациентов, в группе сравнения – у 43 (67,2%) пациентов (p>0,05). Уровень СРБ у пациентов основной группы в среднем снизился на 31%, в группе сравнения – на 22% (p<0,05). При этом в основной группе данный показатель нормализовался у 17 (26,6%) пациентов, в группе сравнения – у 13 (20,3%). Показатель ИЛ-6 у пациентов основной группы в среднем снизился на 11%, в группе контроля – на 7% (p<0,05).

Частота структурных изменений ПЖ у пациентов с ХП в стадии обострения в сочетании с ХОБЛ перед выпиской из клиники представлена на рисунке 2. Под влиянием обоих вариантов лечения уменьшилась частота встречаемости увеличения всей ПЖ или ее части. Так, при поступлении в клинику ПЖ была увеличена у 39 (30,5%) пациентов. 20 из них вошли в основную группу, а 19 – в группу сравнения. После лечения ПЖ или ее часть остались увеличенными у 5 (7,8%) пациентов, получавших предложенную нами терапию, и у 9 (14,1%) пациентов группы сравнения. Нечеткость контуров ПЖ после стационарного лечения выявлена у 14 (21,9%) пациентов основной группы и у 20 (31,3%) пациентов группы сравнения. Неровность контуров ПЖ перед выпиской из стационара определялась у 24 (37,5%) пациентов основной группы и у 30 (46,9%) пациентов, получавших традиционное лечение. Неоднородность структуры ПЖ оказалась более устойчивым к терапии сонографическим

**Рисунок 1.** Показатели фекальной эластазы-1 после лечения у больных двух групп и здоровых.  
**Figure 1.** Indicators of fecal elastase-1 after treatment in patients of two groups and healthy subjects.



**Рисунок 2.** Частота сонографических симптомов ХП у больных двух групп перед выпиской из клиники.  
**Figure 2.** The frequency of sonographic symptoms of chronic pancreatitis in patients of two groups before they were discharged from the clinic.



**Рисунок 3.** Частота различной эхогенности ПЖ у пациентов с сочетанной патологией после двух вариантов стационарного лечения.  
**Figure 3.** The frequency of different echogenicity of the pancreas in patients with comorbidities after two options for inpatient treatment.



**Рисунок 4.** Частота СИБР до и после лечения у больных двух групп.  
**Примечания:** \* разница между показателями до и после лечения статистически значима (p<0,05);  
 \*\* разница между основной группой и группой сравнения после лечения статистически значима (p<0,05).

**Figure 4.** The frequency of SIBO before and after treatment in patients of two groups.

**Notes:** \* the difference between the indicators before and after treatment is statistically significant (p<0.05);  
 \*\* the difference between the main group and the comparison group after treatment is statistically significant (p<0.05).



симптомом. После проведенного лечения этот признак выявлялся у 45 (70,3%) пациентов основной группы и у 49 (76,6%) пациентов группы сравнения.

Под влиянием основного варианта лечения реже, чем в группе сравнения стало определяться снижение эхогенности ПЖ: соответственно у 15 (23,4%) и 26 (40,6%) пациентов (Рис. 3). Более выраженное уменьшение частоты встречаемости снижения эхогенности ПЖ после предложенного нами лечения согласуется с тем, что в основной группе перед

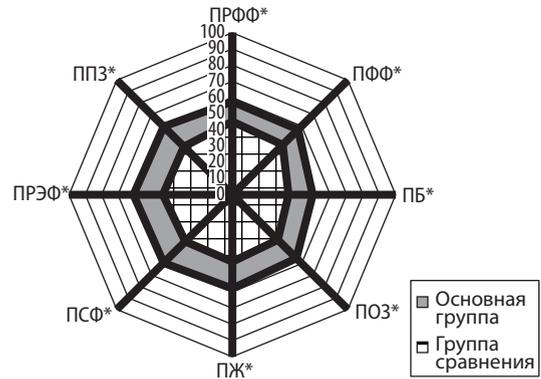
выпиской из стационара реже, чем в группе сравнения определялся верхний обтурационный тип панкреатической секреции, который характерен для отека ПЖ. Именно из-за отека ПЖ чаще всего снижается эхогенность железы [28]. Следовательно, динамика сонографических данных свидетельствует о том, что основной вариант терапии более эффективен при сочетанной патологии в отношении случаев обострения ХП, сопровождающихся отеком, инфльтрацией ПЖ и «уклонением» ферментов в кровь.

**Рисунок 5.** Показатели качества жизни после лечения у пациентов двух групп.

**Примечания:** \* – разница между основной группой и группой сравнения после лечения статистически значима ( $p < 0,05$ ).  
 ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования;  
 ПФФ – показатель физического функционирования;  
 ПБ – показатель боли;  
 ПОЗ – показатель общего здоровья;  
 ПЖ – показатель жизнеспособности;  
 ПСФ – показатель социального функционирования;  
 ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования;  
 ППЗ – показатель психологического здоровья.

**Figure 5.** Quality of life indicators after treatment in patients of two groups.

**Notes:** \* – the difference between the main group and the comparison group after treatment is statistically significant ( $p < 0,05$ ).  
 ПРФФ – indicator of role-playing physical functioning;  
 ПФФ – indicator of physical functioning;  
 ПБ – indicator of pain;  
 ПОЗ – general health indicator;  
 ПЖ – viability indicator;  
 ПСФ – indicator of social functioning;  
 ПРЭФ – indicator of role emotional functioning;  
 ППЗ – mental health indicator.



Частота повышения экзогенности ПЖ под влиянием терапии изменилась незначительно. Так, перед выпиской из клиники этот признак определялся у 17 (26,6%) пациентов основной группы и у 15 (23,4%) пациентов группы сравнения (рис. 3).

В результате уменьшения выраженности воспалительных изменений паренхимы ПЖ ее экзогенность после лечения стала нормальной у 32 (50,0%) пациентов основной группы и у 23 (36,0%) пациентов группы сравнения (рис. 3).

Тяжистость ткани ПЖ после лечения была выявлена у 32 (50,0%) пациентов основной группы и у 36 (56,3%) пациентов группы сравнения.

Расширение вирусунгианова протока, псевдокисты и кальцификаты ПЖ после лечения определялись с той же частотой, что и при поступлении в стационар.

Таким образом, под влиянием основного варианта лечения стали реже, чем при применении традиционной терапии, определяться увеличение ПЖ или ее части, нечеткость и неровность контуров, снижение экзогенности ПЖ. Преимущество лечения с включением рифаксими́на и Субалина проявилось также в увеличении частоты нормализации экзогенности ПЖ.

По результатам ультразвуковой гистографии в области головки ПЖ у пациентов с сочетанной патологией в основной группе удалось достичь достоверного повышения L до  $15,1 \pm 0,2$ , N – до  $13,85 \pm 0,20\%$ , Kgst – до  $58,8 \pm 11,3$  ( $p < 0,05$  по сравнению с первым исследованием). Существенная динамика показателей ультразвуковой гистограммы соответствует уменьшению частоты встречаемости сниженной экзогенности и неоднородности ткани ПЖ у пациентов с сочетанной патологией, входивших в основную группу. В группе сравнения вышеперечисленные показатели приобретали лишь недостоверную тенденцию к повышению.

По данным спирометрии показатель  $ОФВ_1$  в основной группе в среднем увеличился на 2,6% и составил 48,7% от должных величин, в группе сравнения – на 1,3% и составил 43,9% от должного

( $p < 0,05$ ). Показатель ЖЕЛ и индекс Тиффно ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ) в обеих группах достоверно не изменился. Сатурация у пациентов основной группы увеличилась в среднем на 3% и составила 96,5%, в группе сравнения – на 1,5% и составила в среднем 94,9% ( $p < 0,05$ ).

Пациенты, у которых был диагностирован СИБР с помощью водородного дыхательного теста, распределились по группам следующим образом: 54 пациента вошли в основную группу, а остальные 58 пациентов – в группу сравнения. Таким образом, в основной группе СИБР был диагностирован в 84,4% случаев, а в группе сравнения – в 90,6% случаев. После основного варианта лечения СИБР имел место только у 18 (28,1%) пациентов основной группы ( $p < 0,05$ ) и у 32 (50,0%) пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). Столь выраженная разница в результатах лечения (после терапии разница между группами статистически значима;  $p < 0,05$ ) связана с тем, что пациенты основной группы получали рифаксими́н и Субалин, а пациенты группы сравнения – только антибактериальные препараты, показанные при ХОБЛ.

Лечение с использованием рифаксими́на и Субалина имело преимущества не только в клиническом, функциональном, сонографическом отношениях, влиянии на СИБР, воспалительный и интоксикационный синдромы, но и в отношении улучшения качества жизни пациентов (рис. 5).

Так, после лечения у пациентов основной группы показатель боли составил  $49,2 \pm 2,3$  балла, у пациентов группы сравнения –  $34,4 \pm 1,8$  балла ( $p < 0,05$ ). Показатель общего здоровья составил соответственно  $55,4 \pm 1,7$  балла и  $39,4 \pm 2,0$  балла ( $p < 0,05$ ). Показатель физического функционирования после предложенного нами варианта лечения повысился до  $56,9 \pm 1,8$  балла, а после традиционной терапии – до  $43,5 \pm 1,4$  балла ( $p < 0,05$ ). Показатель ролевого физического функционирования после лечения в основной группе –  $57,5 \pm 2,1$  балла, в группе сравнения –  $45,2 \pm 2,5$  балла ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Показатели психического здоровья также более значительно улучшились у пациентов основной группы. Показатель жизнеспособности после лечения в основной группе – 57,9±1,8 балла, в группе сравнения – 41,3±2,1 балла ( $p<0,05$ ). Показатель психологического здоровья после основного варианта лечения составил 59,5±2,0 балла, после традиционной терапии – 42,0±2,3 балла ( $p<0,05$ ). Показатели социального функционирования и ролевого

эмоционального функционирования повысились в основной группе до 59,5±2,2 балла и до 60,5±2,3 балла. В группе сравнения эти показатели после лечения составили 40,8±2,2 балла и 42,5±2,3 балла ( $p<0,05$ ) (Рис. 5).

Таким образом, все показатели качества жизни после лечения у больных основной группы были существенно выше, чем у больных группы сравнения.

## Выводы

1. Клиническая эффективность лечения с включением рифаксимины и Субалина существенно выше, чем базисной терапии. Это выражается в уменьшении частоты и интенсивности симптомов ХП: болевого, диспептического, астено-невротического, интоксикационного синдромов, а также в более выраженной позитивной динамике клинических проявлений ХОБЛ.
2. Основной вариант лечения, в отличие от общепринятой терапии, способствует достоверному подавлению феномена «уклонения» панкреатоспецифического фермента (Р-изоамилазы) в кровь, улучшению внешнесекреторной функции ПЖ по результатам фекального эластазного теста и реакции ПЖ на прием пищи по динамике дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина. Со стороны бронхолегочной системы основной вариант лечения способствует уменьшению выраженности клинических проявлений ХОБЛ и достоверному снижению уровня маркеров системного воспаления в периферической крови.
3. Под влиянием основного варианта лечения реже, чем под влиянием традиционной терапии сохраняются увеличение ПЖ или ее части, нечеткость и неровность контуров, снижение экзогенности ПЖ. Преимущество лечения с включением рифаксимины и Субалина отражается также в увеличении частоты нормализации экзогенности ПЖ по сравнению с результатами сонографии ПЖ под влиянием базисной терапии, в существенном улучшении показателей ультразвуковой гистографии ПЖ. Кроме того, основной вариант лечения в большей степени, чем традиционная терапия способствует приросту показателя ОФВ<sub>1</sub> и повышению уровня сатурации.
4. Все показатели качества жизни после лечения у пациентов основной группы существенно выше, чем у пациентов группы сравнения.

Перспективы исследования состоят в изучении динамики синдрома эндогенной интоксикации, цитокинового профиля крови, катамнеза под влиянием лечения у больных с сочетанной патологией.

## Литература | References

1. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., et al. United European Gastroenterology evidence- based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
2. 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 Gastroenterol*. 2020;115(3):322–339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.
3. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists / Scientists) Lung function testing during COVID 19 pandemic and beyond. Available at: <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h> (accessed 15 February 2022).
4. Gubergrits N.B., Byelyayeva N.V., Lukashevich G.M., et al. Novosti evropejskoj pankreatologii (po materialam 51-j vstrechi Evropejskogo Kluba pankreatologov) [News of European pancreatology (by materials of the 51st Meeting of the European Pancreatic Club)]. *Vestnik Kluba pankreatologov – Herald of Pancreatic club*. 2019;(4):6–16. (in Russ.)  
Губергриц Н. Б., Беяева Н. В., Лукашевич Г. М., Клочков А. Е., Фоменко П. Г., Ярошенко Л. А., Юрьева А. В., Рахметова В. С. Новости европейской панкреатологии (по материалам 51-й встречи Европейского Клуба панкреатологов). *Вестник Клуба панкреатологов*. 2019;4:6–16.
5. Issa Y., van Santvoort H. C., van Dieren S., et al. Diagnosing chronic pancreatitis: comparison and evaluation of different diagnostic tools. *Pancreas*. 2017 Oct;46(9):1158–1164. doi: 10.1097/MPA.0000000000000903.
6. Zhelezniakova N.M., Pasiyeshvili T.M. Chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease: clinical aspects of comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(6):28–32. (In Russ.)  
Железнякова Н. М., Пасиешвили Т. М. Хронический панкреатит и хроническая обструктивная болезнь легких: клинические аспекты коморбидности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;6:28–32.
7. Hristich T.N., Goncaryuk D. A. Pathogenetic aspects of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity. *Gastroenterology*. 2019;1:54–61.  
Христоч Т. Н., Гонцарюк Д. А. Патогенетические аспекты коморбидности хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких. *Гастроэнтерология*. 2019;1:54–61.
8. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1010–1015. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.047.
9. Wei M.-Y., Shi S., Liang C., et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Mol Cancer*. 2019 May 20;18(1):97. doi: 10.1186/s12943-019-1008-0.
10. Memba R., Duggan S. N., Ni Chonchubhair H. M., et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease:

- A systematic review. *Pancreatol.* 2017;17(6):867–874. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.002.
11. Lapach S.N., Chubenko A. V., Babich P.N. Statisticheskie metody v mediko- biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev. Morion Publ., 2000. 320 p. (in Russ.)  
Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000. 320 с.
  12. Lyakh Yu. Ye., Gur'yanov V.G., Khomenko V. N., Panchenko O. A. Osnovy komp'yuternoy biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy with the MedStat statistical package]. Donetsk. Papakitsa Ye. K. Publ., 2006. 214 p.  
Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е. К., 2006. 214 с.
  13. Lend'el M.F., Zheltvaj V. V., Kirtich L. P., et al. Bezzondovye metody issledovaniya funktsional'nogo sostoyaniya organov pishchevareniya: metod. rekomendatsii. [Probeless methods for studying the functional state of the digestive organs: guidelines]. Uzhgorod. 1985. 16 p.  
Лендель М. Ф., Желтвай В. В., Киртич Л. П., и др. Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения: метод. рекомендации. Ужгород: [Б. и.], 1985. 16 с.
  14. Cartmell M.T., Kingsnorth A. N., O'Reilly D.A., et al. Faecal elastase I measurement in chronic pancreatitis. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(1):97–98. doi: 10.1515/CCLM.2005.015.
  15. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jul;99(7):1350–1354. doi: 10.1111/j.1572–0241.2004.30661.x.
  16. Beger H.G., Warshaw A. L., Hruban R. H., et al. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford, Wiley Blackwell, 2018. 1173 p.
  17. Umanskiy V.YA., Zyablitsev S. V., Chernobrivtsev P. A., Pishchulina S. V. Ispol'zovaniye informatsionnoy sistemy "URAN" dlya upravleniya kachestvom laboratornykh issledovaniy [Using the information system "URAN" to manage the quality of laboratory research]. *Vestnik gigiyeny i epidemiologii – Herald of hygiene and epidemiology.* 2002;6(1):87–91.  
Уманский В. Я., Зяблицев С. В., Чернобrivtsev П. А., Пищулина С. В. Использование информационной системы «УРАН» для управления качеством лабораторных исследований. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2002;6(1):87–91.
  18. Gubergrits N.B., Barinova N. Ye., Belyayev V. V., et al. [Clinical and pathogenetic evaluation of informativeness and modern possibilities of optimizing the ultrasound diagnosis of chronic recurrent pancreatitis]. *Meditsinskaya vizualizatsiya – Medical Visualization.* 2002;1:48–58. (in Russ.)  
Губергриц Н. Б., Баринова Н. Е., Беляев В. В., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А., Ареф А. Р., Фоменко П. Г. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита. *Медицинская визуализация.* 2002;1:48–58.
  19. Parfenov A.I. [Parfenov A. I. Enterology: a guide for physicians. 2nd edition, revised and enlarged]. Moscow. Medical inform. agency Publ., 2009. 880 p.  
Парфенов А. И. Энтерология: рук. для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 880 с.
  20. Forsmark C. E. Chronic pancreatitis and quality of life. *Dig Liver Dis.* 2006;38(2):116–118. doi: 10.1016/j.dld.2005.10.007.
  21. 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., Алексеев С. А., Белобородова Е. В., Кучерявый Ю. А., Лапина Т. Л., Трухманов А. С., Хлынов И. Б., Чикунова М. В., Шептулин А. А., Шифрин О. С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(2):54–80. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–2–54–80.
  22. Ivashkin V.T., Mayev I. V., Okhlobystin A. V., et al. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2014;24(4):70–97. (in Russ.)  
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А., Трухманов А. С., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Лапина Т. Л., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б., Алексеев С. А., Алексеева О. П., Чикунова М. В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(4):70–97.
  23. Khatkov I.E., Maev I. V., Bordin D. S., et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Enzyme replacement therapy. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(8):80–87. (in Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789880–87.  
Хатьков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив.* 2017;8:80–87.
  24. Khatkov I.E., Maev I. V., Bordin D. S., et al. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(8):13–26. doi: 10.26442/terarkh201890813–26.  
Хатьков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С. и др. Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив.* 2018. № 8. С. 13–26. doi: 10.26442/terarkh201890813–26.
  25. Khatkov I. Ye., Mayev I. V., Kucheryavyy Yu.A., et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(2):105–113. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2017892105–113.  
Хатьков И. Е., Маев И. В., Кучерявый Ю. А., и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):105–113. doi: 10.17116/terarkh2017892105–113.
  26. Gardner T.B., Smith K.D., et al. Pancreatolgy: a clinical casebook. Cham (Switzerland), Springer International Publishing AG, 2017. 193 p.
  27. Dominguez-Munoz J.E., ed. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. [S. l.], A Blackwell Publishing Company, 2005. 535 p.