

Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия

И.Е. ХАТЬКОВ^{1,2}, И.В. МАЕВ², Д.С. БОРДИН^{1,29}, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ², С.Р. АБДУЛХАКОВ^{3,4}, С.А. АЛЕКСЕЕНКО⁵, Э.И. АЛИЕВА⁶, Р.Б. АЛИХАНОВ¹, И.Г. БАКУЛИН⁷, А.Ю. БАРАНОВСКИЙ⁷, Е.В. БЕЛОБОРОДОВА⁸, Е.А. БЕЛОУСОВА⁹, И.М. БУРИЕВ¹⁰, Е.В. БЫСТРОВСКАЯ¹, С.В. ВЕРТЯНКИН¹¹, Л.В. ВИНОКУРОВА¹, Э.И. ГАЛЬПЕРИН¹², А.В. ГОРЕЛОВ¹², В.Б. ГРИНЕВИЧ¹³, М.В. ДАНИЛОВ¹², В.В. ДАРВИН¹⁴, Е.А. ДУБЦОВА¹, Т.Г. ДЮЖЕВА¹², В.И. ЕГОРОВ¹⁵, М.Г. ЕФАНОВ¹, Н.В. ЗАХАРОВА⁷, В.Е. ЗАГАЙНОВ¹⁶, В.Т. ИВАШКИН¹², Р.Е. ИЗРАИЛОВ¹, Н.В. КОРОЧАНСКАЯ¹⁷, Е.А. КОРНИЕНКО¹⁸, В.Л. КОРОБКА¹⁹, Н.Ю. КОХАНЕНКО¹⁸, М.А. ЛИВЗАН²⁰, И.Д. ЛОРАНСКАЯ²¹, К.А. НИКОЛЬСКАЯ¹, М.Ф. ОСИПЕНКО²², А.В. ОХЛОБЫСТИН¹², В.Д. ПАСЕЧНИКОВ²³, Е.Ю. ПЛОТНИКОВА²⁴, С.И. ПОЛЯКОВА²⁵, О.А. САБЛИН²⁶, В.И. СИМАНЕНКОВ⁷, Н.И. УРСОВА⁹, В.В. ЦВИРКУН¹, В.В. ЦУКАНОВ²⁷, А.В. ШАБУНИН²⁸

Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб», ¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗ Москвы; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁴ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань; ⁵ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск; ⁶ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ, Москва; ⁷ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России, Томск; ⁹ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁰ГБОУ ВПО «Государственная классическая академия им. Маймонида», Москва; ¹¹ФГБОУ ВО «Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ¹²ФГБОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; ¹³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны, Санкт-Петербург; ¹⁴ФГБОУ ВО «Сургутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Сургут; ¹⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №5» ДЗМ, Москва; ¹⁶ФГБОУ ВО «Нижегородская медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород; ¹⁷ГБОУ «Краевая клиническая больница №2» МЗ Краснодарского края, Краснодар; ¹⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ)» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹⁹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов на Дону; ²⁰ФГБОУ ВПО «Омский медицинский университет» Минздрава России, Омск; ²¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» Минздрава России, Москва; ²²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ²³ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь; ²⁴ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; ²⁵ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²⁶ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург; ²⁷ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск; ²⁸ГБУЗ Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва; ²⁹ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь

Аннотация

Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита подготовлен по инициативе Российского «Панкреатологического клуба» с целью выяснения и консолидации мнений отечественных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов и педиатров) по наиболее важным проблемам диагностики и лечения хронического панкреатита. Настоящая статья продолжает серию публикаций, разъясняющих наиболее важные положения междисциплинарного консенсуса и посвящена вопросам заместительной ферментной терапии.

Ключевые слова: Российский консенсус, диагностика, лечение хронический панкреатит, заместительная ферментная терапия.

The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Enzyme replacement therapy

I.E. KHATKOV¹, I.V. MAEV², D.S. BORDIN^{1,29}, YU.A. KUCHERYAVYI², S.R. ABDULKHAKOV^{3,4}, S.A. ALEKSEENKO⁵, E.I. ALIEVA⁶, R.B. ALIKHANOV¹, I.G. BAKULIN⁷, A.YU. BARANOVSKY⁷, E.V. BELOBORODOVA⁸, E.A. BELOUSOVA⁹, I.M. BURIEV¹⁰, E.V. BYSTROVSKAYA¹, S.V. VERTYANKIN¹¹, L.V. VINOKUROVA¹, E.I. GALPERIN¹², A.V. GORELOV¹², V.B. GRINEVICH¹³, M.V. DANILOV¹², V.V. DARVIN¹⁴, E.A. DUBTSOVA¹, T.G. DYUZHEVA¹², V.I. EGOROV¹⁵, M.G. EFANOV¹, N.V. ZAKHAROVA⁷, V.E. ZAGAINOV¹⁶, V.T. IVASHKIN¹², R.E. IZRAILOV¹, N.V. KOROCHANSKAYA¹⁷, E.A. KORNIENKO¹⁸, V.L. KOROBKA¹⁹, N.YU. KOKHANENKO¹⁸, M.A. LIVZAN²⁰, I.D. LORANSKAYA²¹, K.A. NIKOLSKAYA¹, M.F. OSIPENKO²², A.V. OKHLOBYSTIN¹², V.D. PASECHNIKOV²³, E.YU. PLOTNIKOVA²⁴, S.I. POLYAKOVA²⁵, O.A. SABLIN²⁶, V.I. SIMANENKOV⁷, N.I. URSOVA⁹, V.V. TSVIRKUN¹, V.V. TSUKANOV²⁷, A.V. SHABUNIN²⁸

Pancreatology Club Professional Medical Community, ¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁴Kazan (Volga) Federal University, Kazan; ⁵Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk; ⁶Morozov City Children's Clinical Hospital,

Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁷I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁸Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ¹⁰Maimonides State Classical Academy, Moscow; ¹¹V.I. Razumovsky State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov; ¹²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹³S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ¹⁴Surgut State Medical University, Ministry of Health of Russia, Surgut; ¹⁵City Clinical Hospital Five, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁶Nizhny Novgorod Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ¹⁷Territorial Clinical Hospital Two, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar; ¹⁸Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ¹⁹Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ²⁰Omsk Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk; ²¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²³Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol; ²⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo; ²⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²⁶A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Russian Ministry for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg; ²⁷Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk; ²⁸S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²⁹Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver

The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis has been prepared on the initiative of the Russian Pancreatology Club to clarify and consolidate the opinions of Russian specialists (gastroenterologists, surgeons, and pediatricians) on the most significant problems of diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. This article continues a series of publications explaining the most significant interdisciplinary consensus statements and deals with enzyme replacement therapy.

Keywords: Russian consensus, diagnosis, treatment, chronic pancreatitis, enzyme replacement therapy.

ДИ — доверительный интервал
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ЗФТ — заместительная ферментная терапия
ИПН — ингибитор протонного насоса
ИРБ — избыточный рост бактерий
ММСР — мини-микросферы панкреатина
ПЖ — поджелудочная железа

СД — сахарный диабет
УГК — уровень глюкозы в крови
ФКП — фиброзирующая колонопатия
ХП — хронический панкреатит
ЭНПЖ — экзокринная недостаточность поджелудочной железы

Хронический панкреатит (ХП) относится к заболеваниям, вопросы диагностики и лечения которых находятся в сфере интересов гастроэнтерологов, хирургов, педиатров и врачей других специальностей. Ярко выраженный междисциплинарный характер этой нозологии обуславливает необходимость создания рекомендаций по диагностике и лечению, признаваемых всеми указанными сообществами специалистов, на основе формирования единых подходов (консенсуса) в дефиниции ХП, унифицированного описания его клинических проявлений и осложнений, критериев постановки диагноза и выбора тактики лечения.

Инициатором создания такого консенсуса и консолидации мнений ведущих отечественных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, педиатров) по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения больных ХП выступила общественная организация «Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб»» (www.pancreaticclub.ru). В работе приняли участие 47 экспертов из 16 городов России (гастроэнтерологи, хирурги, педиатры), представляющие 30 учреждения. Список вопросов для обсуждения сформирован на основе вопросов Европейского панкреатологического клуба (European Pancreatic Club, генеральный секретарь профессор Péter Hegyi) и Венгерской группы по изучению поджелудочной железы (Hungarian Pancreatic Study Group). Эксперты подготовили справки по порученным им вопросам. Они изучили соответствующие положения зарубежных консенсусов, оценили доказательную базу, на основании которой сформулированы эти положения, проанализировали доказательные исследования, появившиеся после публикации консенсусов, представили позицию по данному

вопросу в России (традиции, опыт, данные исследований). Полученные справки объединены в единый документ, явившийся основой для формирования позиции экспертов при итоговом онлайн-голосовании. Оно проведено по Дельфийской системе с использованием шестиступенчатой шкалы Лайкерта: 1 — «полностью согласен» (A+), 2 — «согласен с небольшими замечаниями» (A), 3 — «согласен со значительными замечаниями» (A-), 4 — «не согласен, но при этом со значительными замечаниями» (D-), 5 — «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями» (D), 6 — «категорически не согласен» (D+). Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением (A+, A, A-) более 2/3 экспертов (более 67%) [1]. Итоги работы и результаты голосования представлены на Консенсус-конференции по диагностике и лечению ХП, организованной «Панкреатологическим клубом» в рамках 42-й сессии ЦНИИГ (Москва, 2 марта 2016 г.). Структуру Российского консенсуса по диагностике и лечению ХП составили 103 положения, сгруппированных в 12 глав. Эти положения опубликованы в журнале «Терапевтический архив» [2], однако значительный объем документа с доказательной базой и комментариями не позволяет уместить его в рамки одной статьи. Поэтому экс-

Контактная информация:

Бордин Дмитрий Станиславович — д.м.н., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логанова ДЗМ, проф. каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ, ученый секретарь «Панкреатологического клуба»; 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86, тел.: +7(495)304-9551; e-mail: d.bordin@mknc.ru

пертами принято решение опубликовать наиболее важные разделы консенсуса в серии отдельных тематических статей [3–5].

Настоящая статья посвящена вопросам заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при ХП.

ХП — группа хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью в животе, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ [6].

Уровень достигнутого соглашения: A+ 72,5%; A 27,5%; A– 0; D– 0; D 0; D+ 0.

Экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ) у больных ХП может сопровождаться стеатореей, потерей массы тела и мальнутрицией в сроки до 8–9 лет у больных алкогольным ХП и более 15 лет при идиопатическом неалкогольном панкреатите. Развитие дефицита нутриентов (или нутритивной недостаточности) является недооцененно частым явлением при ХП, что в некоторой степени объясняется сложной патофизиологией мальнутриции при этом заболевании, включая, помимо мальдигестии и сахарного диабета (СД), разнообразные ограничения в питании, особенно при постпрандиальном усилении боли, специфику рациона, обусловленную хроническим алкоголизмом, и др. [7].

1. Панкреатин следует назначать пациентам с выраженной стеатореей или тем, у кого она предполагается (при наличии в кале жира >15 г/сут, патологических изменениях функциональных тестов в комбинации с клинической картиной мальабсорбции).

Уровень достигнутого соглашения: A+ 92,5%; A 7,5%; A– 0; D– 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности Ib, класс рекомендации A.

Пациентам с признаками ЭНПЖ и потери массы тела строго показана ЗФТ [8, 9], при этом нужно помнить, что клинически значимые признаки ЭНПЖ (стеаторея и метеоризм) возникают при снижении экзокринной функции ПЖ на 90% и более [10]. Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов и витамина B₁₂ также характерно для этой когорты пациентов, однако, как правило, протекает субклинически.

2. Панкреатин нужно назначать при экскреции фекального жира (7–15 г/сут) в случае, если есть признаки мальабсорбции (например, потеря массы тела), или при наличии признаков нарушения переваривания и мальабсорбции.

Уровень достигнутого соглашения: A+80%; A 7,5%; A– 12,5%; D– 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности Ib, класс рекомендации A.

ЭНПЖ может быть достоверно установлена при потере 7 г жира и более в течение суток при проведении 72-часового теста с количественной оценкой экскреции фекального жира [11]. Вместе с тем необходимо учитывать, что увеличение фекального жира и наличие стеатореи не является строго специфичным признаком ХП и не коррелирует с тяжестью мальнутриции. Этот критерий должен рассматриваться в соответствующем клиническом контексте, при исключении воспалительных заболеваний кишечника, целиакии, синдрома короткой тонкой кишки, синдрома избыточного роста бактерий (ИРБ) в тон-

кой кишке и др. [12]. Кроме того, эта методика не воспроизводима в повседневной практике. Поэтому для того чтобы избежать у больных ХП осложнений, связанных с мальнутрицией, следует начинать ЗФТ, как только предполагается ЭНПЖ [13]. Наиболее доступные тесты для практикующих врачей в России (фекальная эластаза-1, качественное определение нейтрального жира в стуле) являются менее точными (менее чувствительными при легкой степени ЭНПЖ). В связи с этим эластазный тест наиболее информативен у пациентов с высокой вероятностью наличия ЭНПЖ на основе анализа клинических данных [14].

3. Эффективность ЗФТ следует оценивать в первую очередь по клиническим показателям (увеличение массы тела, нормализация витаминного статуса, прекращение абдоминальных симптомов).

Уровень достигнутого соглашения: A+ 72,5%; A 25%; A– 2,5%; D– 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности 2b, класс рекомендации B.

Потеря массы тела строго ассоциирована с нарушением всасывания жиров [15]. Ответ на лечение панкреатическими ферментами обычно необходимо оценивать прежде всего на основании клинических симптомов (коррекция массы тела/индекса массы тела, уменьшение выраженности/исчезновение симптомов мальдигестии) [16]. Ряд клинических исследований позволяют предположить, что уровни витамина E, магния и белков плазмы, в частности ретинолсвязывающего белка, альбумина, и преальбумина в сыворотке крови могут иметь диагностическое значение для мониторинга эффективности ЗФТ [17].

4. В случае подозрения, что сохранение симптомов связано с неэффективностью ЗФТ, в процессе лечения необходимо исследовать кал на жиры или провести тесты для оценки функции ПЖ.

Уровень достигнутого соглашения: A+ 67,5%; A 20%; A– 7,5%; D– 0; D 5%; D+ 0.

Уровень доказательности 2b, класс рекомендации B.

Мониторинг ответа на ЗФТ должен базироваться на объективных параметрах — нормализации пищеварительной функции, что определяется при помощи измерения коэффициента абсорбции жиров и фекальной экскреции жира, результатов ¹³C-триглицеридного дыхательного теста или по показателям статуса питания пациента. Из-за ограниченной доступности упомянутых диагностических тестов, для того чтобы сделать вывод об эффективности ЗФТ, в большинстве случаев достаточно нормализации нутритивных параметров и симптоматического улучшения (*уровень доказательности: 2b; класс рекомендаций: B*) [18].

5. Панкреатин следует принимать во время еды.

Уровень достигнутого соглашения: A+ 87,5%; A 12,5%; A– 0; D– 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности Ib, степень рекомендации A.

На этот счет сформировано единое мнение экспертов всех консенсусов с уровнем доказательности Ib, класс рекомендации A, включая мнение ведущих экспертов по изучению ХП в России. Больным рекомендуется принимать капсулы ферментного препарата целиком (не разжевывая) во время приема пищи, запивая большим количеством жидкости (до стакана воды или фруктового сока).

6. Пациенты с сохраненной секрецией желудочного сока должны принимать ферментные препараты с кисло-

тоустойчивой оболочкой, поскольку панкреатические ферменты разрушаются в кислой среде.

Уровень достигнутого соглашения: A+ 77,5%; A 20%; A- 2,5%; D- 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности 2b, класс рекомендации B.

Ферментные препараты теряют свою активность в верхних отделах желудочно-кишечного тракта: липаза — при pH менее 4, трипсин — при pH менее 3. До поступления ферментных препаратов в двенадцатиперстную кишку (ДПК) возможно разрушение липазы до 9—22%. Поэтому стоит отдавать предпочтение энтеросолюбильным ферментным препаратам, так как они улучшают всасывание жиров в среднем на 20%, чем аналоги, не имеющие такой оболочки; не разрушаются в кислой среде желудочного сока, что повышает их эффективность в лечении больных ХП [19].

7. Для более эффективного смешивания химуса и панкреатина и обеспечения оптимальной эффективности следует выбрать препараты с кислотозащищенными частицами, диаметром ≤ 2 мм.

Уровень достигнутого соглашения: A+ 82,5%; A 12,5%; A- 5%; D- 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности 2b, класс рекомендации B.

Микропланкетки и мини-микросферы панкреатина (ММСП), покрытые кишечнорастворимой оболочкой, эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку такая лекарственная форма предотвращает инактивацию липазы под действием кислоты в желудке и имеет улучшенную фармакокинетику, которая обеспечивает более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта [20].

Препараты панкреатина с кислотозащищенными частицами диаметром ≤ 2 мм лучше смешиваются с химусом, что обеспечивает их оптимальную эффективность (*уровень доказательности 2b*) [21]. ММСП диаметром от 1 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей [22]. Их эффективность на 25% выше, чем микросфер или микропланкеток размером 1,8—2 мм (*уровень доказательности 1b*) [23, 24].

8. Дозировка панкреатина, оцененная по содержанию липазы, должна составлять не менее 25—40 тыс. ед. (Ph. Eur.) на основной прием пищи и приблизительно 10—20 тыс. ед. липазы для промежуточного приема пищи.

Уровень достигнутого соглашения: A+ 75%; A 22,5%; A- 2,5%; D- 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности 2b, класс рекомендации B.

В большинстве консенсусов отмечено, что пациент должен получать не менее 25—40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10—25 тыс. ед. липазы на промежуточный прием (*уровень доказательности 2b*) [22].

9. В отсутствие адекватного эффекта ЗФТ следует добавить к панкреатину ингибитор протонного насоса (ИПН).

Уровень достигнутого соглашения: A+ 75%; A 17,5%; A- 7,5%; D- 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности 3b, класс рекомендации B.

Одной из причин недостаточной эффективности ЗФТ у больных с ХП является уменьшение pH в ДПК вследствие снижения секреции бикарбонатов ПЖ. Недостаточное ощелачивание желудочного химуса в ДПК ведет к снижению активности липазы при низком pH. Исследования продемонстрировали улучшение переваривания

липидов при подавлении желудочной секреции у лиц, получающих незащищенные энтеросолюбильным покрытием ферментные препараты [25]. Ряд консенсусов рекомендует применять ИПН, если стеаторея не контролируется ЗФТ [18, 22]. При этом антисекреторная терапия не показана больным с адекватным клиническим ответом на ЗФТ [26, 27].

10. Если добавление к панкреатину ИПН не дает желаемого эффекта лечения, нужно искать другие причины сохраняющихся симптомов.

Уровень достигнутого соглашения: A+ 85%; A 10%; A- 2,5%; D- 2,5%; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности 3b, класс рекомендации B.

Эффективность ЗФТ может быть недостаточной в силу нескольких причин [28—31]:

- инактивация ферментов ПЖ кислотой и/или другими протеазами;
- неадекватное перемешивание ферментов и нутриентов при поступлении в тонкую кишку;
- раздельное поступление ферментных препаратов и пищи из желудка;
- низкий pH в ДПК и тощей кишке для обеспечения оптимального переваривания нутриентов;
- замедленное растворение оболочки микросфер в тонкой кишке;
- низкая степень соблюдения пациентом назначенной схемы лечения;
- синдром ИРБ в тонкой кишке;
- инвазия простейших;
- целиакия.

11. Почти во всех ферментозамещающих препаратах (доступных в Российской Федерации) содержится свиной панкреатин. Эти лекарственные препараты могут принимать пациенты, которые в других случаях отказываются от свиных продуктов (религиозные или этические убеждения).

Уровень достигнутого соглашения: A+ 72,5%; A 25%; A- 2,5%; D- 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности 5, класс рекомендации D.

В европейских консенсусах нет указаний на необходимость учитывать религиозные или иные национальные традиции при применении панкреатина, источником которого является ПЖ свиньи. При этом важно отметить, что панкреатин не является «свиной» в чистом виде, а лишь лекарственным экстрактом, не имеющим до сих пор альтернативных аналогов.

Проводятся исследования альтернативных источников липолитических ферментов [32]. Потенциальный интерес представляет липаза грибов или бактерий, сохраняющая активность в диапазоне pH от 3 до 10, стабильность в присутствии протеолитических ферментов и эффективность в отсутствие желчных кислот и колипаз. Перспективными выглядят исследования рекомбинантной липазы человека [33].

12. При назначении ферментных препаратов внимание должно быть уделено возможным побочным реакциям: абдоминальным симптомом (менее чем у 10% боль в животе, изменения дефекации, тошнота/рвота) и аллергическим реакциям (менее чем у 1% пациентов).

Уровень достигнутого соглашения: A+ 60%; A 22,5%; A- 7,5%; D- 5%; D 5%; D+ 0.

Уровень доказательности 2b, класс рекомендации B.

Большинство авторов сходятся во мнении о высокой безопасности, хорошей переносимости и низкой частоте нежелательных явлений при приеме рекомендованных доз ЗФТ [34].

Максимальные рекомендованные дозы панкреатина до 80 тыс. ед. липазы на прием пищи сопровождаются незначительными нежелательными явлениями (абдоминальная боль, чувство вздутия/распирания, диарея), встречающимися в 7,8–13% случаев, что сопоставимо с эффектом плацебо и не требует дополнительного вмешательства или лекарственной терапии [35, 36].

В то же время анализ группы по изучению муковисцидоза и генетических нарушений Кохрейновского регистра исследований (Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register), который включал исследования, проведенные и продолжающиеся к августу 2014 г., а также анализ информации, представленной на сайтах фармацевтических компаний — производителей ферментных препаратов, не дает однозначных данных по долгосрочной безопасности ЗФТ. В анализ включены рандомизированные исследования, в которых участвовали пациенты с муковисцидозом, принимавшие ЗФТ в течение как минимум 4 нед, по сравнению с плацебо или другими ферментными препаратами. Сделан вывод о недостаточности данных для оценки долгосрочной эффективности и безопасности ЗФТ [37].

Что касается безопасности применения ферментных препаратов в период беременности, большинство из них относятся к классу С в связи с недостаточностью данных для оценки их безопасности у этой категории пациенток; также нет данных о выделении препаратов с грудным молоком [32].

13. По возможности следует избегать больших доз ферментов (более 10–20 тыс. ед. липазы на 1 кг массы тела в день).

Уровень достигнутого соглашения: А+ 72,5%; А 20%; А– 2,5%; D– 5%; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности 3b, класс рекомендации В.

В соответствии с данными большинства консенсусов рекомендованная начальная доза ЗФТ для взрослых (старше 18 лет) составляет 25–40 тыс. ед. липазы на прием пищи, максимальная доза — 75–80 тыс. ед. на прием пищи. Прием более высоких доз ферментных препаратов (более 10–20 тыс. ед. на 1 кг массы тела больного) может быть ассоциирован с риском развития фиброзирующей коллопатии (ФКП) [10].

Рекомендации Австралийско-азиатского панкреатического клуба и Итальянской ассоциации по изучению заболеваний ПЖ предлагают ограничивать максимальную рекомендованную дозу 10 тыс. ед. липазы/кг/сут с учетом риска развития ФКП при приеме более высоких доз ферментных препаратов [14, 38]. В качестве верхней границы указывается доза 80 тыс. ед./прием пищи (*уровень доказательности 2b*). У детей с муковисцидозом показано увеличение относительного риска развития ФКП при повышении дозы ферментов более 24 тыс. ед. липазы/кг/сут [39], что может быть связано с кислотоустойчивой оболочкой некоторых ферментных препаратов, в состав которой входят кополимеры метакриловой кислоты [40]. Так, относительный риск развития ФКП, ассоциированный с дозой ферментных препаратов 24 001 — 50 000 ед. липазы/кг/сут по сравнению с дозой от 0 до 24 тыс. ед./кг/сут составил

10,9 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,6 до 71,8), причем увеличение риска, связанное с дозой более 50 тыс. ед./кг/сут, составило 199,5 (при 95% ДИ от 9,9 до 4026,0) независимо от производителя препарата и свойств оболочки/капсулы. Описано также развитие гиперурикемии и гиперурикурии на фоне применения высоких — более 10 тыс. ед./кг/сут — доз ферментных препаратов [41]. Таким образом, рекомендованная доза ферментных препаратов для большинства пациентов не должна превышать 10 тыс. ед./кг/сут.

14. У больных СД, недавно начавших принимать панкреатин или увеличивших дозу ферментных препаратов, следует более тщательно контролировать уровень глюкозы крови (УГК), так как улучшение всасывания углеводов может привести к гипергликемии.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 50%; А 20%; А– 7,5%; D– 0; D 20%; D+ 2,5%.

Уровень доказательности 3b, класс рекомендации В.

Данные о необходимости оценки эндокринной функции ПЖ в связи с началом ЗФТ или повышением дозы ферментов очень ограничены. В большинстве рекомендаций содержатся указания на возможное наличие ЭНПЖ у пациентов с СД 1-го и 2-го типов и, наоборот, о нарушении обмена глюкозы у пациентов с ХП [15, 42].

Однозначных рекомендаций о необходимости определения УГК перед началом ЗФТ или в связи с повышением дозы ферментов нет.

В соответствии с некоторыми рекомендациями необходимо оценивать эндокринную функцию ПЖ перед началом ЗФТ, например путем измерения УГК натощак (*уровень доказательности 4, класс рекомендации С*), поскольку у многих пациентов с ХП уже имеется нарушение толерантности к глюкозе [42, 43]. Кроме того, рекомендуется проводить оценку степени соблюдения больным схемы соблюдения диеты и приема препаратов (*класс рекомендации А*). Однако данных о возможном повышении УГК в связи с началом ЗФТ или увеличением дозы ферментных препаратов не приводится. Такая неопределенность связана, по-видимости, с тем, что пока недостаточно убедительных данных о влиянии ЗФТ на УГК, а улучшение метаболизма глюкозы на фоне ЗФТ показано не во всех исследованиях [38, 43].

15. Принципиально важно, чтобы больные ХП с ЭНПЖ получали обычное сбалансированное питание и адекватную ЗФТ. При этом следует распределить прием пищи на 4–6 частей (соответственно меньшего объема) для лучшего усвоения.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 82,5%; А 15%; А– 2,5%; D– 0; D 0; D+ 0.

Уровень доказательности 5, класс рекомендации D.

Пациент, страдающий ХП с ЭНПЖ, способен принимать и усваивать сбалансированный рацион только благодаря адекватным дозам ММСП [44]. Дробное питание позволяет оптимизировать гастродуоденальный транспорт и абсорбцию (усвоение нутриентов) [45]. Прием препаратов панкреатина должен осуществляться во время любого приема пищи, содержащего жир и/или белок [44].

16. В большинстве случаев не следует ограничивать содержание жиров в рационе. Количество потребляемых жиров может быть сокращено только в случае, если наблюдаются клинические симптомы нарушения всасывания жиров в сочетании с нарастающими явлениями внешнесекреторной недостаточности.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 60%; А 25%; А– 7,5%; D– 2,5%; D 2,5%; D+ 2,5%.

Уровень доказательности 3с, класс рекомендации В.

Диета с низким содержанием жира традиционно рекомендовалась пациентам с ХП. Данная рекомендация носит эмпирический характер, так как при дефиците липазы развивающаяся диарея и стеаторея могут управляться редукцией жира в рационе. Поскольку специфических исследований по изучению режимов потребления макро- и микронутриентов, способных предотвратить развитие отделенных осложнений, не проводилось, до сих пор отсутствуют доказательные данные о необходимости снижения потребления жиров у пациентов с панкреатогенной стеатореей. Однако тяжелая стеаторея причиняет неудобство, обуславливает социальную дезадаптацию и способна приводить к формированию оксалатных конкрементов в мочевых путях. Переход на диету с ограничением содержания жиров является сложной задачей, что может ухудшить пищевой баланс и привести к снижению уровня витаминов. Интервенционные исследования по изучению ограничения потребления жиров у пациентов с ЭНПЖ не проводились [45]. Во всех национальных клинических рекомендациях, включая рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, на этот вопрос существует только один ответ — в первую очередь при персистирующей стеаторее необходимо увеличить дозу микрокапсули-

рованного панкреатина (с исходных 25–40 тыс. ед. липазы в 2 раза) и/или назначить ИПН в двойной дозе (что является режимом, не соответствующим инструкции по применению), а в отсутствие эффекта — исключить другие причины стеатореи (ИРБ, паразитозы, глютенная энтеропатия).

Заключение

ЭНПЖ является следствием утраты ацинарной ткани ПЖ при ХП. Отсутствие адекватной ЗФТ ведет к нарушению питания и отклонениям статуса питания, определяя прогноз этого заболевания. Жесткое ограничение рациона без ЗФТ и нутритивной поддержки приводит не только к недостаточности энергетической ценности пищи и поступлению эссенциальных макро- и микронутриентов, но и усугубляет первичную ЭНПЖ, замыкая, таким образом, один из кругов патогенеза ХП. В этой связи принципиальна полноценная компенсация экзокринной функции ПЖ. В настоящее время наиболее научно обоснованным подходом к ведению больного ХП является адекватная ЗФТ современными препаратами панкреатина в форме ММСП и сбалансированный рацион, при этом объективной оценкой правильности ведения пациента являются нормальные показатели статуса питания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Linstone H, Turoff M. *The Delphi method: Techniques and applications*. URL: <http://www.is.njit.edu/pubs/delphibook/>
2. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;2:105-113. [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskij arkhiv*. 2017;89(2):105-113. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113>
3. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания. *Фарматека*. 2016;S5-16:27-32. [Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, Kucheryavyy YuA et al. The Russian consensus on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis: emphasis on the nutritive status and diet questions. *Farmateka*. 2016;S5-16:27-32. (In Russ.)].
4. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А. и др. Спорные вопросы Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Альманах клин. медицины*. 2016;44(6):654-660. [Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, Kucheryavyy YuA et al. Controversial issues of the Russian consensus on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. *Almanah clin. medicine*. 2016; 44(6):654-660. (In Russ.)].
5. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: лечение абдоминальной боли. *Доктор.Ру*. 2017;2(131):38-45. [Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, Kucheryavyy YuA et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: treatment of abdominal pain. *Doctor.Ru*. 2017;2(131):38-45. (In Russ.)].
6. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11 съездом НОГР 2 марта 2011 г. на заседании Российского панкреатического клуба). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2011;7:122-129. [Recommendations of the Russian Scientific Society of Gastroenterologists on the diagnostics and treatment of chronic pancreatitis (adopted at the 11th Congress of the RSSG, March 2, 2011, at the meeting of Russian Pancreatic Club). *Experimental and clinical gastroenterology* 2011;7:122-129. (In Russ.)].
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-89. [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskij arkhiv*. 2016;88(2):81-89. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688281-89>
8. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(3):347-353. <https://doi.org/10.1007/s11938-015-0057-8>
9. Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterology*. 2004;99:1350-1354. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30661.x>
10. Bornman PC, Botha JF, Ramos JM et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J*. 2010; 100(12 Pt 2):845-860.
11. Conwell DL, Lee LS, Yadav D et al. Daniel S. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis Evidence-Based Report on Diagnostic Guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143-1162 <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000237>
12. Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11467-11485. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11467>
13. Afghani EI, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(3):295-311. <https://doi.org/10.1177/0884533614529996>

14. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust.* 2010; 193:461-467.
15. Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal.* 1(2):79-83. <https://doi.org/10.1177/2050640613476500>
16. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilarino-Insua M, et al. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:484-488. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.004>
17. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol.* 2015;15(6):589-597. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.07.001>
18. De-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol.* 2013;13:18-28. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.11.310>
19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005;5:19-28. [Maev IV, Kucheryavyy YuA. Replacement enzyme therapy in pancreatic insufficiency. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2005;5:19-28. (In Russ.)].
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;4:70-97. [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenko VI, Khlynov IB, Alekseenko SA, Alekseeva OP, Chikunova MV. guidelines of the Russian gastroenterological Association on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. *Russian magazine. of gastroenterology, hepatol., koloproktol.* 2014;4:70-97. (In Russ.)].
21. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Buchler MW, Bufler P, Dathe K, Folsch UR, Friess H, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Lochr M, Meier R, Riemann JF, Runzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mossner J, Lerch M. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2012;50(11):1176-1224. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325479>
22. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42(Suppl.6): S381-406. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(10\)60682-2](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(10)60682-2)
23. Halm U, Löser C, Lohr M, et al. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(7):951-957.
24. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9:116-122.
25. Bruno MJ, Rauws EA, Hoek FJ, Tytgat GN. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci.* 1994;39(5):988-992.
26. Sander-Struckmeier S, Beckmann K, Janssen-van Solingen G, Pollack P. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON) in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas.* 2013;42(6):983-989. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31828784ef>
27. Vecht J, Symersky T, Lamers CB, Masclee AA. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:721-725.
28. Domínguez-Muñoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(7):541-546. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.027>
29. Lerch MM, Pezzilli R, Vasileva G, Pap A, Varga M, Friess H. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. Minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(7):691-702. <https://doi.org/10.1111/apt.12236>
30. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):337-347. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.006>
31. Бордин Д., Винокурова Л., Дубцова Е., Осипенко Ю. Хронический панкреатит и синдром избыточного бактериального роста. *Врач.* 2011;13:5-10. [Bordin D, Vinokurova L, Dubtsova E, Osipenko Yu. Chronic pancreatitis and the syndrome of excessive bacterial growth. *Vrach.* 2011;13:5-10. (In Russ.)].
32. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin Exp Gastroenterol.* 2011;4:55-73. <https://doi.org/10.2147/CEG.S17634>
33. Quian Z, Fields CJ, Yu Y, Lutz S. Recent progress in engineering alpha/beta hydrolase-fold family members. *Biotechnol J.* 2007;2(2):192-200.
34. Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A, Tantau M, Dumitru E, Jinga M, Negreanu L, Mateescu B, Gheorghe L, Ciocirlan M, Cijevschi C, Constantinescu G, Dima S, Diculescu M. Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015;24(1):117-123. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.app>
35. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, et al. 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;13:133-139. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.01.009>
36. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G et al. 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;105:2276-2286. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.201>
37. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008227. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub2>
38. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, Falconi M, Frulloni L. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas; the Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44): 7930-7946. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7930>
39. Bansi DS, Price A, Russell C, Sarner M. Fibrosing colonopathy in an adult owing to over use of pancreatic enzyme supplements. *Gut.* 2000;46(2):283-285.

40. Prescott P, Bakowski MT. Pathogenesis of fibrosing colonopathy: the role of methacrylic acid copolymer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999;8(6):377-384. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1557\(199910/11\)8:6<377::AID-PDS448>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1557(199910/11)8:6<377::AID-PDS448>3.0.CO;2-C)
41. Sack J, Blau H, Goldfarb D, Ben-Zaray S, Katznelson D. Hyperuricosuria in cystic fibrosis patients treated with pancreatic enzyme supplements. A study of 16 patients in Israel. *Isr J Med Sci.* 1980;16:417-419.
42. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(4):338-342. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2260>
43. Weitgasser R, Abrahamian H, Clodi M, Fortunat W, Hammer H. Position paper: Exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124(Suppl.2):100-103. <https://doi.org/10.1007/s00508-012-0290-2>
44. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Хронический панкреатит: мифы и реалии. *Фарматека.* 2010;12:24-31. [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Moskaleva AB. Chronic pancreatitis: myths and realities. *Pharmateka.* 2010;12:24-31. (In Russ.)].
45. Frulloni L, Falconi M, Gabbrielli A et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42(suppl.6):381-406. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(10\)60682-2](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(10)60682-2)

Поступила 07.06.17