

Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование

Т.В. Бидеева, И.В. Маев, Ю.Ф. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Ю.С. Шах, Е.Г. Лобанова, А.В. Заборовский, А.И. Левченко

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель – оценить эффективность заместительной ферментной терапии (ЗФТ) с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) и ассоциированной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) в рамках проспективного наблюдательного исследования.

Материалы и методы. В исследование включено 58 больных ХП, которых разделили на две группы в зависимости от результатов лабораторной оценки показателей нутритивного статуса: I группу ($n=30$) составили пациенты с ХП и признаками ВНПЖ (по данным низких значений эластазного теста) без отклонений в нутритивном статусе; II группу ($n=28$) составили больные ХП с ВНПЖ и аномальным нутритивным статусом. В обеих группах пациенты в течение всего времени наблюдения (8–12 мес) получали ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина в дозе, скорректированной с учетом степени тяжести ВНПЖ. До и после курса ЗФТ оценивалась динамика антропометрических [масса тела, индекс массы тела (ИМТ)] и лабораторных показателей нутритивного статуса (общий белок, альбумин, витамины D и B_{12} , трансферрин, железо и магний).

Результаты. После завершения ЗФТ в обеих группах отмечена достоверная тенденция к увеличению показателя ИМТ пациентов. В I группе данный показатель вырос с 21,45 [95% доверительный интервал (ДИ) 19,80 – 23,92] кг/м² до 22,15 (95% ДИ 20,31–23,86) кг/м², а во II – с 19,22 (95% ДИ 18,33–21,99) кг/м² до 22,0 (95% ДИ 19,97–24,08) кг/м². При этом длительность ЗФТ (месяцев) достоверно коррелировала с динамикой массы тела пациентов ($r=0,4679$; 95% ДИ 0,2384–0,6479, $p=0,0002$). При оценке лабораторных маркеров нутритивного статуса после ЗФТ выявлена общая тенденция к повышению уровня общего белка, альбумина, витамина D, магния, трансферрина и железа в обеих группах, однако статистически достоверные различия в динамике отмечались преимущественно во II группе пациентов. Так, уровень общего белка во II группе увеличился с 69,05 (95% ДИ 65,6717–70,9000) г/л до 72,8 (95% ДИ 71,1358–74,9000) г/л, витамина D – с 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл до 17,1 (95% ДИ 12,0166–23,6232) нг/мл, магния – с 0,72 (95% ДИ 0,6892–0,7825) ммоль/л до 0,795 (95% ДИ 0,7692–0,8800) ммоль/л, а трансферрина – с 2,91 (95% ДИ 2,1800–3,3656) г/л до 2,92 (95% ДИ 2,4000–3,5200) г/л.

Заключение. Проведенное проспективное наблюдательное исследование продемонстрировало эффективность ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия, панкреатин, нутритивный статус.

Для цитирования: Бидеева Т.В., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (1): 30–35. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000488

The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy using microencapsulated pancreatin preparations in the correction of nutritional status in patients with chronic pancreatitis: a prospective observational study

T.V. Bideeva, I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavyy, D.N. Andreev, Yu.S. Shah, E.G. Lobanova, A.V. Zaborovskiy, A.I. Levchenko

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry”, Moscow, Russia

Aim. The goal is to evaluate the effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) using microencapsulated pancreatin preparations for the correction of nutritional status in patients with chronic pancreatitis (CP) and associated exocrine pancreatic insufficiency (EPI).

Materials and methods. The study included 58 patients with CP who were divided into two groups depending on the results of a laboratory assessment of indicators of nutritional status: group I ($n=30$) consisted of patients with CP and signs of EPI (according to low elastase test values) without deviations in nutritional status; Group II ($n=28$) consisted of patients with CP with a EPI and an abnormal nutritional status. In both groups, patients during the entire observation period (8–12 months) received PERT using microencapsulated pancreatin preparations at a dose adjusted for the severity of permanent residence permit. Before and after the PERT course, the dynamics of anthropometric [body weight, body mass index (BMI)] and laboratory indicators of nutritional status (total protein, albumin, vitamins D and B_{12} , transferrin, iron and magnesium) were evaluated.

Results. After the completion of PERT, a significant tendency towards an increase in BMI in patients was noted in both groups. In group I, this indicator increased from 21.45 [95% confidence interval (CI) 19.80–23.92] kg/m² to 22.15 (95% CI 20.31–23.86) kg/m², and in II group – from 19.22 (95% CI 18.33–21.99) kg/m² to 22.0 (95% CI 19.97–24.08) kg/m². At the same time, the duration of PERT (months) significantly correlated with the dynamics of the patient’s body weight ($r=0.4679$; 95% CI 0.2384–0.6479, $p=0.0002$). When assessing laboratory markers of nutritional status after PERT, a general tendency was found to increase the levels of total protein, albumin, vitamin D, magnesium, transferrin, and iron in both groups, however, statistically significant differences in the dynamics were observed mainly in group II patients.

So, the level of total protein in group II increased from 69.05 (95% CI 65.6717–70.9000) g/l to 72.8 (95% CI 71.1358–74.9000) g/l, vitamin D – from 10.6 (95% CI 32.8397–38.9603) ng/ml to 17.1 (95% CI 12.0166–23.6232) ng/ml, magnesium – from 0.72 (95% CI 0.6892–0.7825) mmol/L to 0.795 (95% CI 0.7692–0.8800) mmol/L, and transferrin from 2.91 (95% CI 2.1800–3.3656) g/l to 2.92 (95% CI 2.4000–3.5200) g/l.

Conclusion. A prospective observational study demonstrated the effectiveness of PERT using microencapsulated pancreatin preparations in the correction of nutritional status in patients with CP.

Keywords: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, enzyme replacement therapy, pancreatin, nutritional status.

For citation: Bideeva T.V., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., et al. The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy using microencapsulated pancreatin preparations in the correction of nutritional status in patients with chronic pancreatitis: a prospective observational study. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (1): 30–35. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000488

ДИ – доверительный интервал

ВНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

ЗФТ – заместительная ферментная терапия

ИМТ – индекс массы тела

ПЖ – поджелудочная железа

ХП – хронический панкреатит

Хронический панкреатит (ХП) – это прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к структурным и фиброзным изменениям поджелудочной железы (ПЖ) [1, 2]. Распространенность ХП составляет приблизительно 50 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость варьирует от 5 до 12 случаев на 100 тыс. населения [3]. Классическим осложнением длительно текущего ХП является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ), характеризующаяся развитием синдрома мальдигестии [4, 5]. Среднее время от момента манифестации симптомов ХП до появления признаков мальдигестии составляет приблизительно 8–9 лет у больных алкогольным ХП и превышает 15 лет при идиопатическом неалкогольном панкреатите [6]. Прогрессирование ВНПЖ у пациентов с ХП идет параллельно усугублению мальнутриции, значимость которой часто недооценивается практикующими специалистами [7, 8]. Вместе с тем развитие нутритивной недостаточности у больных ХП является не просто осложнением этого заболевания, но и оказывает важное влияние на его течение, увеличивая риск развития осложнений, ухудшая прогноз и качество жизни пациента [9–12].

Согласно последним панъевропейским и российским рекомендациям, пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальдигестии показана заместительная ферментная терапия (ЗФТ) с применением микрокапсулированных препаратов пан-

креатина [13–16]. Данная тактика показала свою эффективность в разрешении ВНПЖ по данным лабораторных критериев (увеличение коэффициента абсорбции жира), что подтверждено двумя независимыми мета-анализами, опубликованными в 2017 г. [17, 18]. В проведенном нами ранее крупном ретроспективном исследовании ярко показана значимость оценки нутритивного статуса у больных ХП, оказывающего прогностическое влияние на течение ХП, риск осложнений и панкреатической недостаточности, скорость редукции клинико-лабораторных биомаркеров панкреатита [9]. Лишь единичные российские исследования демонстрируют эффект улучшения нутритивного статуса на фоне ЗФТ и нутритивной поддержки в сроки до 10 нед [19]. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, до сих пор не проведено проспективных исследований на российской популяции, оценивающих динамику маркеров нутритивного статуса на фоне длительной адекватной ЗФТ у больных ХП с ВНПЖ, хотя имеются оптимистичные данные об улучшении качества жизни при ХП с ВНПЖ на фоне использования микрокапсулированных препаратов панкреатина [20]. Имеющиеся публикации по оптимизации нутритивного статуса путем нутритивной поддержки при ХП, безусловно, важны, однако долгосрочность подобной стратегии несостоятельна в первую очередь с позиций потенциальной экономической нецелесообразности и более физиологического подхода к расширению рациона питания на фоне современной ЗФТ [16, 21].

Цель исследования – оценить эффективность ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с ХП и ассоциированной ВНПЖ в рамках проспективного наблюдательного исследования.

Материалы и методы

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России в НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование, в которое включено 58 больных ХП с признаками ВНПЖ по клинико-лабораторным данным.

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, тел.: 8(499)187-60-47; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Сведения об авторах:

Бидеева Татьяна Викторовна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5554-2996

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., проф., академик РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, ORCID: 0000-0001-6114-564X

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доцент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7760-2091

Шах Юлия Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6271-6018

Лобанова Елена Георгиевна – д.м.н., проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3426-1843

Заборовский Андрей Владимирович – д.м.н., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7923-9916

Левченко Анна Игоревна – ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3184-7426

В исследование включались взрослые пациенты от 18 лет, имеющие клинический диагноз ХП, установленный на основании анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [13]:

- типичная для ХП абдоминальная боль при отсутствии другой причины ее возникновения;
- сочетанное повышение в анализах крови амилазы и липазы (исключая внепанкреатические источники гипер-амилаземии и гиперамилазурии);
- признаки ВНПЖ: стеаторея (клинически, по данным копрологического исследования), диспепсический симптомокомплекс (диарейный синдром, метеоризм, дискомфорт в животе), низкие значения эластазы-1 кала;
- данные лучевых методов исследования (ультразвуковые и томографические признаки ХП);
- перенесенный острый панкреатит в анамнезе;
- доказанный факт злоупотребления алкоголем в панкреатотоксических дозах (более 50 мл/сут в пересчете на чистый этанол в течение периода не менее 1 года);
- доказанная органическая патология билиарного тракта.

Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические маркеры ВНПЖ и показатели эластазы-1 кала менее 200 мкг/г. Пациентов разделили на две группы в зависимости от результатов лабораторной оценки показателей нутритивного статуса. Последняя включала в себя анализ следующих маркеров: общий белок, альбумин, витамины D и B₁₂, трансферрин, железо и магний. Первую группу составили пациенты с ХП, имеющие признаки ВНПЖ (по данным низких значений эластазного теста) без отклонений в нутритивном статусе. Вторую группу составили больные ХП с ВНПЖ и низкими значениями эластазы-1 кала и аномальным нутритивным статусом (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования.

В обеих группах пациенты в течение всего времени наблюдения (8–12 мес) получали ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина (минимикросферы панкреатина – Креон, Эбботт), имеющих энтеросолюбильную оболочку в дозе, скорректированной с учетом степени тяжести ВНПЖ. Так, пациенты с умеренно выраженной экзокринной недостаточностью (эластаза-1 кала 100–200 мкг/г) получали 75–100 тыс. ЕД липазы в сутки, разделенных на несколько приемов; пациенты с выраженной недостаточностью (эластаза-1 кала менее 100 мкг/г) – не менее 150 тыс. ЕД липазы в сутки.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Настоящий протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Результаты

По результатам комплексного обследования в I группу вошли 30 пациентов с ХП, из них 11 (36,7%) женщин и 19 (63,3%) мужчин. Средний возраст больных составил 59,0 (53,0–64,0) лет. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) в группе составил 21,455 (19,7000–25,1200) кг/м², а длительность анамнеза ХП – 9,1000 (7,1000–15,0000) лет. Вторую группу составили 28 человек, из них 13 (46,4%) женщин и 15 (53,6%) мужчин. Средний возраст этих больных составил 60,5 (52,0–68,0) лет. В свою очередь средний показатель ИМТ во II группе представлен 19,22 (18,3000–23,8350) кг/м², а длительность анамнеза ХП – 9,6000 (7,0000–13,4000) лет. Уровень эластазы достоверно не отличался между группами, однако в общей выборке больных продемонстрирована достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза и уровнем эластазы [$r = -0,5626$; 95% доверительный интервал (ДИ) $-0,7167$ – $-0,3560$, $p < 0,0001$; рис. 2]. Сравнение уровней лабораторных маркеров нутритивного статуса между группами до ЗФТ приведено в таблице.

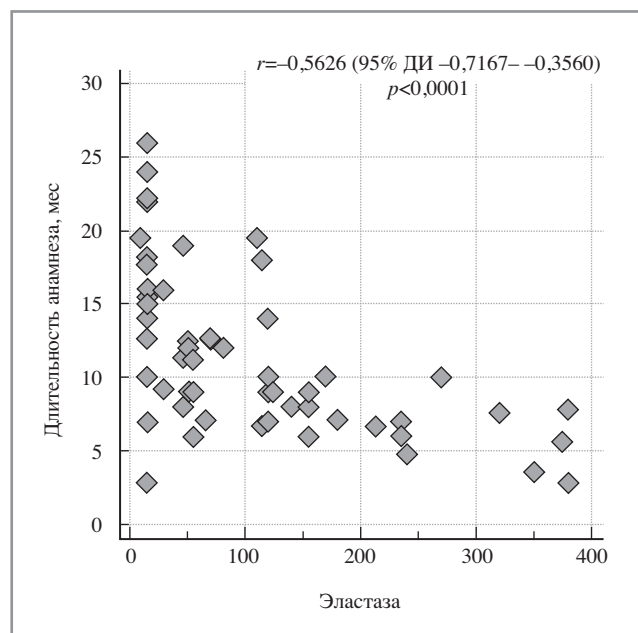


Рис. 2. Корреляция между длительностью анамнеза и уровнем эластазы в обеих группах.

Сравнение уровней лабораторных маркеров нутритивного статуса между группами до ЗФТ

Маркер	Группа I (медиана и 95% ДИ)	Группа II (медиана и 95% ДИ)	p
Общий белок, г/л	73,6000 (71,0925–80,1326)	69,0500 (65,6717–70,9000)	0,0013
Альбумин, г/л	44,6500 (42,5175–47,7825)	39,1500 (37,5792–43,7698)	0,0007
Витамин D, нг/мл	36,0500 (32,8397–38,9603)	10,6000 (7,8742–13,5232)	<0,0001
Витамин B ₁₂ , пг/мл	294,0000 (204,4411–536,6850)	310,0000 (256,7138–555,7309)	ns
Магний, ммоль/л	0,8100 (0,7800–0,9775)	0,7200 (0,6892–0,7825)	0,0025
Трансферрин, г/л	2,8000 (2,2172–3,3594)	2,9150 (2,1800–3,3656)	ns
Железо, мкмоль/л	12,0000 (10,3488–14,6512)	8,0000 (4,7467–11,5065)	0,0014

Примечание. ns – статистически незначимо.

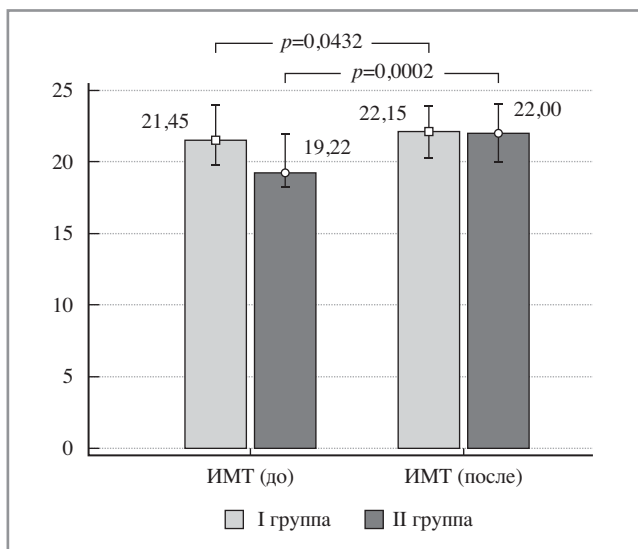


Рис. 3. Динамика ИМТ (кг/м²) до и после ЗФТ в обеих группах.

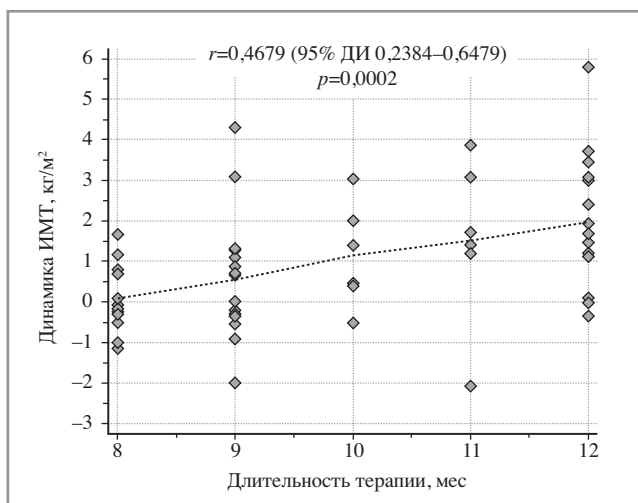


Рис. 4. Корреляция динамики ИМТ пациентов с длительностью ЗФТ.

После завершения ЗФТ в обеих группах отмечена достоверная тенденция к увеличению показателя ИМТ пациентов. В I группе данный показатель вырос с 21,45 (95% ДИ 19,80–23,92) кг/м² до 22,15 (95% ДИ 20,31–23,86) кг/м², а во II – с 19,22 (95% ДИ 18,33–21,99) кг/м² до 22,0 (95% ДИ 19,97–24,08) кг/м² (рис. 3). При этом длительность ЗФТ (месяцев) достоверно коррелировала с динамикой массы тела пациентов ($r=0,4679$; 95% ДИ 0,2384–0,6479, $p=0,0002$; рис. 4).

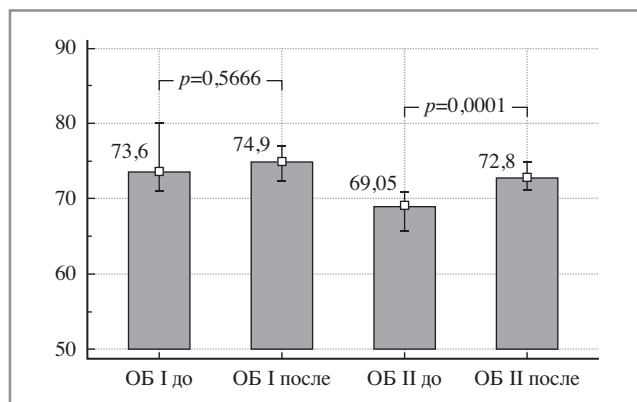


Рис. 5. Динамика уровня общего белка (ОБ, г/л) в обеих группах до и после ЗФТ.

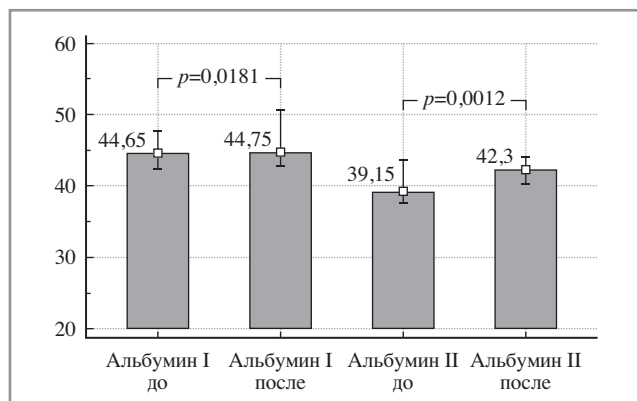


Рис. 6. Динамика уровня альбумина (г/л) в обеих группах до и после ЗФТ.

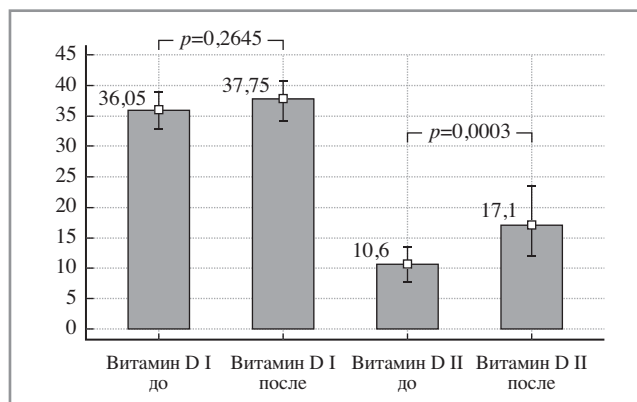


Рис. 7. Динамика уровня витамина D (нг/мл) в обеих группах до и после ЗФТ.

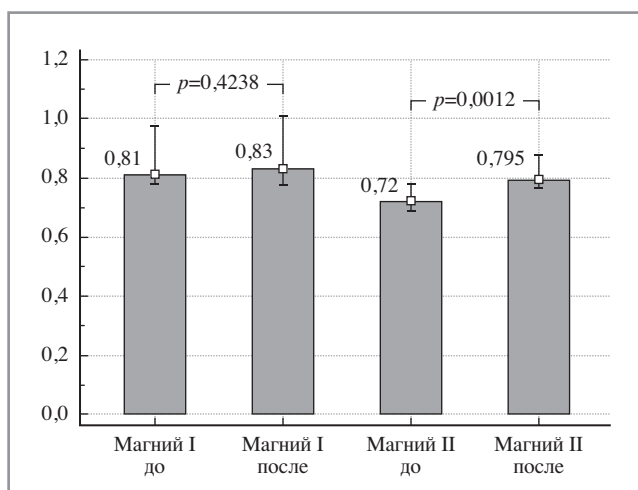


Рис. 8. Динамика уровня магния (ммоль/л) в обеих группах до и после ЗФТ.

При оценке лабораторных маркеров нутритивного статуса после ЗФТ выявлена общая тенденция к повышению уровня общего белка, альбумина, витамина D, магния, трансферрина и железа в обеих группах. При этом статистически достоверные различия в динамике уровней маркеров до и после ЗФТ отмечены для общего белка, витамина D₃, магния и трансферрина во II группе пациентов, а для альбумина в обеих группах (рис. 5–9). Так, уровень общего белка во II группе поднялся с 69,05 (95% ДИ 65,6717–70,9000) г/л до 72,8 (95% ДИ 71,1358–74,9000) г/л, витамина D – с 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл до 17,1 (95% ДИ 12,0166–23,6232) нг/мл, магния – с 0,72 (95% ДИ 0,6892–0,7825) ммоль/л до 0,795 (95% ДИ 0,7692–0,8800) ммоль/л, а трансферрина – с 2,91 (95% ДИ 2,1800–3,3656) г/л до 2,92 (95% ДИ 2,4000–3,5200) г/л.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, ХП – это прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к структурным и фиброзным изменениям ПЖ, нарушению ее эндокринной и экзокринной функций [1, 2]. Мальдигестия является типичным исходом ХП любой этиологии с длительным анамнезом, ведущим к прогрессированию мальнутриции [5, 8]. Компенсация абсолютного дефицита панкреатических ферментов (ЗФТ) является единственно возможным путем коррекции панкреатической недостаточности и профилактики нутритивной недостаточности, что является базисом улучшения качества жизни больных ХП с ВППЖ [14, 16, 22]. Однако многие пациенты с ХП в силу комплекса причин не получают адекватной ЗФТ и имеют редуцированный по калоражу и эссенциальным факторам пи-

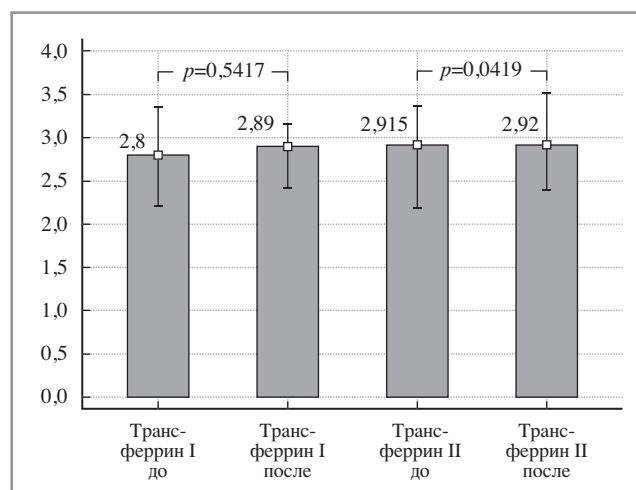


Рис. 9. Динамика уровня трансферрина (г/л) в обеих группах до и после ЗФТ.

тания рацион, позволяющий минимизировать клинические маркеры мальабсорбции [5, 7]. Одной из ключевых причин недостаточной эффективности ЗФТ, а как следствие и прогрессирующей нутритивной недостаточности является неадекватное дозирование ферментных препаратов (использование низких доз) и неправильный выбор препаратов с использованием неэффективных форм панкреатина первых поколений в таблетированной форме [14, 22, 23]. Продемонстрированный в данном исследовании нативный эффект ЗФТ без таргетной или полипозиционной нутритивной поддержки лишней раз доказывает состоятельность ключевых положений международных и национальных консенсусов, ярко демонстрируя на национальном уровне легитимность реализации современных подходов к компенсации недостаточности функции ПЖ [14, 16, 22]. Полученные нами данные об эффективности ЗФТ в рамках коррекции показателей нутритивного статуса пациентов с ХП подтверждаются рядом иностранных работ [24–26].

Заключение

Проведенное проспективное наблюдательное исследование продемонстрировало эффективность ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с ХП. В будущем следует ожидать появление исследований, оценивающих системный подход в лечении пациентов с ХП и различными нутритивными рисками, на базе результатов которых можно будет разработать алгоритмы индивидуализированного ведения пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю., Баева Т.А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. М., 2014 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Dicheva DT, Gurtovenko IYu, Baeva TA. Chronic pancreatitis: new approaches – diagnosis and therapy. Moscow, 2014 (In Russ.).]
2. Forsmark CE. Chronic Pancreatitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management/edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J. Brandt. 10th ed. 2015.
3. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol.* 2013 Jun;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
4. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Sep;34(5):349-54. doi: 10.1097/MOG.0000000000000459
5. Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Nutritional Therapeutics.* 2014;3(3):122-32. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3

6. Rasmussen NH, Irtun O, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7267-75. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7267
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив.* 2013;85(2):65-72 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Samsonov AA, Andreev DN. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Therapeutic Archive.* 2013;85(2):65-72 (In Russ.)].
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив.* 2016;88(2):81-9 [Maev IV, Kucheryavyy YA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Therapeutic Archive.* 2016;88(2):81-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688281-89
9. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В., Сайдуллаева М.Г., Джаватханова Р.Т., Смирнов А.В. и др. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология.* 2012;7:10-6 [Kucheryavyy YuA, Moskaleva AB, Sviridova AV, Saidullaeva MG, Dzhevathanova RT, Smirnov AV, et al. Nutritional status as a risk factor of chronic pancreatitis complications and pancreatic insufficiency development. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2012;7:10-6 (In Russ.)].
10. Ahmad SA, Edwards MJ, Sut-n JM, Grewal SS, Hanseman DJ, Maitzel SK, et al. Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: a multi-institutional study of 1302 patients. *Ann Surg.* 2012;256:529-37. doi: 10.1097/SLA.0b013e318265ef0b
11. Schnelldorfer T, Adams DB. The effect of malnutrition on morbidity after surgery for chronic pancreatitis. *Am Surg.* 2005;71:466-72.
12. Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, Wassef W. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas.* 2018 Sep;47(8):1015-8. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137
13. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, et al. Recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Russ. journal gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 2014;24(4):70-97 (In Russ.)].
14. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И., Алиханов Р.Б. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):105-13 [Khatkov I.E., Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic Archive.* 2017;89(2):105-13 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113
15. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Буверов А.О. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):81-5 [Maev IV, Bideeva TV, Kucheryavyy YA, Andreev DN, Bueverov AO. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations. *Therapeutic Archive.* 2018 Aug 27;90(8):81-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890881-85
16. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017 Mar;5(2):153-99. doi: 10.1177/2050640616684695
17. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Bas-n-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017 Aug;66(8):1354-5. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529
18. Gan C, Chen YH, Liu L, Gao JH, Tong H, Tang CW, Liu R. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Oct 7;55(8):94920-31. doi: 10.18632/oncotarget.21659
19. Гаврилина Н.С., Ильченко Л.Ю., Седова Г.А., Федоров И.Г., Никитин И.Г. Коррекция трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом. *Архивъ внутренней медицины.* 2019;9(1):70-84 [Gavrilina NS, Ilchenko LYu, Sedova GA, Fedorov IG, Nikitin IG. Correction of trophological insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Archive of internal medicine.* 2019;9(1):70-84 (In Russ.)].
20. Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Влияние заместительной ферментной терапии на показатели качества жизни пациентов с хроническим панкреатитом. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;(2):10-3 [Bideeva TV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Maev IV. The effect of enzyme replacement therapy on the quality of life of patients with chronic pancreatitis. *Effective pharmacotherapy.* 2019;(2):10-3 (In Russ.)].
21. Чехонина Ю.Г., Шаховская А.К., Морозов С.В., Пилипенко В.И. Использование смесей со среднецепочечными триглицеридами для восполнения энергетической потребности больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью и дефицитом массы тела. *Вопросы диетологии.* 2016;6(3):43-7 [Chekhonina YuG, Shakhovskaya AK, Morozov SV, Pilipenko VI. The use of mixtures with medium chain triglycerides to fill the energy needs of patients with chronic biliary pancreatitis with exocrine insufficiency and underweight. *Questions nutrition.* 2016; 6(3):43-7 (In Russ.)].
22. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив.* 2017;89(8):80-7 [Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, Kucheryavyy YuA, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: enzyme replacement therapy. *Therapeutic Archive.* 2017;89(8):80-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789880-87
23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Самсонов А.А., Оганесян Т.С., Казюлин А.Н. и др. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;6:29-37 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Sviridova AV, Samsonov AA, Oganeyan TS, Kazyulin AN, et al. The effectiveness of treatment of exocrine pancreatic insufficiency with various pancreatin preparations. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2010;6:29-37 (In Russ.)].
24. Gubergits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due - chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1152-61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04631.x
25. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due - chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2276-86. doi: 10.1038/ajg.2010.201
26. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, et al. A 51-week, open-label clinical trial in India - assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due - chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13:133-9. doi: 10.1016/j.pan.2013.01.009

Поступила 18.09.2019