

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины

И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый², Д.Н. Андреев^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», г.о. Красногорск, д. Глухово, Россия

Аннотация

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является частым осложнением как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний поджелудочной железы, а также следствием радикальных хирургических операций на органе и целого спектра других вариативных внепанкреатических причин. В повседневной клинической практике во взрослой популяции большинство случаев ЭНПЖ ассоциировано с хроническим панкреатитом, тогда как в педиатрической популяции – с муковисцидозом. Регресс выработки пищеварительных ферментов при ЭНПЖ опосредует развитие синдрома мальдигестии и мальабсорбции, приводя к прогрессирующему развитию мальнутриции, значимость которой часто недооценивается практикующими специалистами. Вместе с тем развитие нутритивной недостаточности не просто является осложнением ЭНПЖ, но и оказывает важное влияние на течение основного причинного заболевания, ухудшая прогноз и качество жизни пациента, а также является доказанным фактором риска остеопороза и саркопении. На сегодняшний день компенсация абсолютного дефицита панкреатических ферментов с использованием заместительной ферментной терапии является единственно возможным путем коррекции ЭНПЖ и профилактики нутритивной недостаточности.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хронический панкреатит, муковисцидоз, заместительная ферментная терапия, мальнутриция, мальдигестия, мальабсорбция, нутритивный статус

Для цитирования: Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 509–515.

DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200800

REVIEW

Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine

Igor V. Maev¹, Yury A. Kucheryavyy², Dmitry N. Andreev^{✉1}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, village Glukhovo, Russia

Abstract

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a common complication of both benign and malignant diseases of the pancreas, as well as a consequence of radical surgical operations on the pancreas and a whole range of other variable extra-pancreatic causes. In clinical practice in the adult population, most cases of EPI are associated with chronic pancreatitis, while in the pediatric population – with cystic fibrosis. The regression of the production of digestive enzymes in EPI mediates the development of the syndrome of maldigestion and malabsorption, leading to the progressive development of malnutrition, the importance of which is often underestimated by practitioners. At the same time, the development of nutritional deficiency is not just a complication of EPI, but also has an important effect on the course of the underlying causative disease, worsening the prognosis and quality of life of the patient, and is also a proven risk factor for osteoporosis and sarcopenia. To date, compensation for the absolute deficiency of pancreatic enzymes using enzyme replacement therapy is the only possible way to correct the EPI and prevent nutritional deficiency.

Keywords: exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, cystic fibrosis, enzyme replacement therapy, malnutrition, maldigestion, malabsorption, nutritional status

For citation: Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 509–515. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200800

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(495) 609-67-00. e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

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

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц., зав. гастроэнтерологическим отд-нием АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

✉ **Dmitry N. Andreev**. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Yury A. Kucheryavyy. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Введение

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является частым осложнением как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), а также следствием радикальных хирургических операций на органе и целого спектра других вариативных внепанкреатических причин [1, 2]. Данное патологическое состояние определяется как недостаточная секреция ферментов ПЖ (функция ацинарных клеток) и/или бикарбоната натрия (функция протоков), основными причинами которой являются потеря паренхимы ПЖ, обструкция главного протока ПЖ и снижение стимуляции экзокринной части органа, а также инактивация панкреатических ферментов [3]. Регресс выработки пищеварительных ферментов при ЭНПЖ опосредует развитие синдрома мальабсорбции и мальабсорбции нутриентов, приводя к мальнутриции [4, 5]. Основными клиническими признаками ЭНПЖ вне зависимости от этиологии являются [2, 6]:

- стеаторея;
- прогрессирующая потеря массы тела;
- лиенторея (кусочки непереваренной пищи в стуле);
- стойкая диарея в отсутствие других видимых причин;
- увеличение суточного объема фекалий (полифекалия) при отсутствии изменения объема рациона;
- стойкий метеоризм, особенно через 1–2 ч после приема пищи.

Клиническое значение ЭНПЖ определяется существенным снижением качества жизни пациентов, обусловленным персистированием описанной симптоматики [1, 2, 7, 8]. Пациенты нередко меняют свой привычный паттерн питания в сторону рациона, редуцированного по калоражу и эссенциальным факторам питания, позволяющего минимизировать клинические маркеры мальабсорбции [5, 9, 10]. Вместе с тем такие изменения в среднесрочной перспективе лишь усугубляют общее состояние больного

и детерминируют риск осложнений, ассоциированных с прогрессирующим мальнутрицией [2].

Распространенность и причины

Истинная распространенность ЭНПЖ в мировой популяции неизвестна, что во многом определено крайней гетерогенностью причин, лежащих в основе развития данного патологического состояния [1, 11]. В повседневной клинической практике во взрослой популяции большинство случаев ЭНПЖ ассоциировано с хроническим панкреатитом (ХП), тогда как в педиатрической популяции – с муковисцидозом [12–14]. Вместе с тем плеяда нозологических единиц и патологических состояний, ведущих к развитию ЭНПЖ, значительно шире. Некоторые авторы классифицируют причины ЭНПЖ на панкреатические и внепанкреатические (табл. 1) [1, 11].

Панкреатические причины занимают главное место в этиоструктуре ЭНПЖ и в преобладающем большинстве случаев опосредуются ХП [14]. Согласно последним эпидемиологическим данным, распространенность ХП в различных выборках варьирует приблизительно от 40 до 50 случаев на 100 тыс. населения, тогда как общая заболеваемость составляет 9,62 случая (95% доверительный интервал – ДИ 7,86–12) на 100 тыс. населения в год [15–17]. Хронический паттерн течения поражения ПЖ при ХП приводит к разрушению ацинарных клеток, развитию фиброза органа, опосредуя развитие ЭНПЖ [4, 12]. Клинически релевантная ЭНПЖ при ХП развивается при редукции выработки около 90% ферментов ПЖ и наблюдается у 60–90% пациентов с ХП в течение 10–12 лет с момента постановки диагноза [18]. Алкогольный и наследственный варианты ХП, а также табакокурение являются факторами повышенного риска развития ЭНПЖ [19].

ЭНПЖ может быть следствием атаки острого панкреатита (ОП) с последующей потерей значительной части паренхимы органа [11]. Общая заболеваемость ОП составляет 33,74 случая (95% ДИ 23,33–48,81) на 100 тыс. населения в

Таблица 1. Распространенность каузативных факторов ЭНПЖ [1, 11]

Причины	Частота, %
<i>Панкреатические</i>	
ХП	На момент постановки диагноза – 10; при 10–12-летнем анамнезе заболевания – 60–90
ОП	27
РПЖ	Неоперабельный – 90; операбельный – 20–60
Оперативное вмешательство на ПЖ	Операция Уиппла – 85–95; дистальная панкреатэктомия – 20–50
Доброкачественные опухоли ПЖ	30–60
Муковисцидоз	85
Синдром Швахмана–Даймонда	80–90
Сахарный диабет 1-го типа	40
Сахарный диабет 2-го типа	5–46
<i>Внепанкреатические</i>	
Целиакия	5–80
Воспалительные заболевания кишечника	14–74
ВИЧ-синдром	26–45
Гастрэктомия	40–80
Возрастные изменения	15–30
Курение	10–20

Таблица 2. Патогенетические механизмы развития ЭНПЖ у пациентов с РПЖ [22]

Состояние	Механизм	Комментарии
РПЖ	Блок главного панкреатического протока	Дефицит ферментов в ДПК; обструктивный панкреатит вплоть до панкреонекроза
	Замещение паренхимы железы опухолевой тканью	Дефицит ферментов в ДПК
	Анорекция, гиповолемия	Сгущение секрета, белковые пробки в протоках
	Белковая недостаточность	Прогрессия экзокринной недостаточности за счет снижения синтеза зимогенов
Резекция ПЖ/ панкреатэктомия	Отсутствие достаточного для синтеза зимогенов объема экзокринной паренхимы	Дефицит ферментов в ДПК
	Панкреатикоюноанастомоз	Отсутствие прямого контакта с желчью, «поздний» контакт с химусом, инактивация ферментов
	Отсутствие компенсаторных возможностей ферментами слюны, желудка, тонкой кишки	Прогрессирующая трофологическая недостаточность, хроническая диарея, гиповолемия, тромботические осложнения

год [16]. Согласно последнему метаанализу W. Huang и соавт. (2019 г.) обобщенная распространенность ЭНПЖ у пациентов с ОП во время госпитализации составила 62% (95% ДИ 39–82%) с тенденцией к значительному снижению за последующий период наблюдения до 35% (95% ДИ 27–43%) [20]. В раннем метаанализе обобщенная частота ЭНПЖ у пациентов после атаки ОП в среднем через 36 мес после госпитализации составила 27,1% (95% ДИ 20,3–35,1%) [21]. Тяжелое течение ОП, формирование панкреонекроза, а также алкогольная этиология заболевания значительно повышают риск развития ЭНПЖ [20].

Развитие ЭНПЖ при раке ПЖ (РПЖ) может детерминироваться различными механизмами, включая блок главного панкреатического протока и деструкцию экзокринной части органа (вследствие опухолевой инвазии), а также опосредоваться хирургическими вмешательствами (табл. 2) [22, 23]. Заболеваемость данной онкологической патологией варьирует от 1 до 10 случаев на 100 тыс. населения [24]. Проведенные к настоящему времени исследования демонстрируют, что частота ЭНПЖ у пациентов с резектабельным РПЖ составляет 20–60% [1, 11, 25]. При этом частота данного синдрома лишь возрастает до 70–100% после оперативного лечения вне зависимости от объема хирургического вмешательства [1, 11, 12, 23, 25]. У пациентов с неоперабельным РПЖ частота выявления ЭНПЖ составляет 50–90% [23].

ЭНПЖ является наиболее частым осложнением муковисцидоза, при этом риск данного патологического синдрома детерминирован вариантом мутации гена *CFTR* [26, 27]. Примерно у 85% младенцев с I, II, III или VI классом мутаций гена *CFTR* формируется ЭНПЖ в возрасте 3–4 мес [26, 28]. Второй по частоте наследственной причиной ЭНПЖ является синдром Швахмана–Даймонда, ассоциированный с мутациями гена *SBDS* и характеризующийся жировой дистрофией ацинарных клеток ПЖ с потерей их функциональной активности [29].

Внепанкреатические причины ЭНПЖ представлены целым спектром патологических состояний, включая целиакию, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), ВИЧ-синдром, гастрэктомию и др. [11]. Вклад многих из них в генез ЭНПЖ часто недооценивается современными клиницистами. Вместе с тем такие вторичные причины могут существенно усугубить течение

первичной ЭНПЖ, что подчеркивает актуальность своевременной диагностики этих состояний.

Осложнения

ЭНПЖ опосредует прогрессирующее развитие мальнутриции у пациентов, значимость которой часто недооценивается практикующими специалистами [2, 9, 10]. Вместе с тем развитие нутритивной недостаточности не просто является осложнением ЭНПЖ, но и оказывает важное влияние на течение основного причинного заболевания, ухудшая прогноз и качество жизни пациента [9, 30, 31].

На фоне ЭНПЖ нарушается абсорбция алиментарных жиров и жирорастворимых соединений, включая витамины А, D, Е и К [5, 10, 32]. Согласно систематическому обзору E. Martinez-Moneo и соавт. (2016 г.) у пациентов с ХП распространенность дефицита витамина А составляет 16,8% (95% ДИ 6,9–35,7), витамина Е – 29,2% (95% ДИ 8,6–64,5), а витамина D – 57,6% (95% ДИ 43,9–70,4) [33]. Последние метаанализы демонстрируют, что риск дефицита витамина D у пациентов с ХП выше, чем в общей популяции, с отношением шансов 1,14 (95% ДИ 0,70–1,85) [34] и 1,17 (95% ДИ 0,77–1,78) [33]. При этом достоверно известно, что дефицит витамина D является значимым фактором риска различных патологических состояний опорно-двигательной системы, включая остеопороз [35, 36].

Согласно метаанализу S. Duggan и соавт. (2014 г.) обобщенная распространенность остеопороза среди пациентов с ХП составляет 23,4% (95% ДИ 16,6–32,0) [37]. Важно отметить, что остеопороз является фактором риска переломов костей при минимальной травме. Так, в недавнем метаанализе Д.Н. Андреева и соавт. (2021 г.), обобщившем результаты 6 исследований, показано, что обобщенная частота переломов у пациентов с ХП составила 14,09% (95% ДИ 5,877–25,098) [38]. Помимо остеопороза прогрессирующая мальнутриция при ЭНПЖ повышает риск развития саркопении [39]. Метаанализ И.В. Маева и соавт. (2020 г.) продемонстрировал, что обобщенная частота саркопении у пациентов с ХП составляет 42,09% (95% ДИ 27,845–57,055) [40]. В недавнем проспективном исследовании с участием 182 пациентов выявлено, что саркопения повышает риск госпитализации (ОР 2,2, 95% ДИ 0,9–5,0; $p=0,07$) и летальности при ХП

(относительный риск – ОР 6,7, 95% ДИ 1,8–25,0; $p=0,005$) [41]. В другой крупной когорте пациентов с ХП методом многофакторного анализа показано, что ЭНПЖ достоверно ассоциирована с повышенной летальностью от осложнений заболевания (ОР 2,59, 95% ДИ 1,42–4,71; $p<0,003$) [42]. Аналогичные данные показаны в популяциях пациентов с РПЖ, где наличие ЭНПЖ являлось независимым предиктором повышенной смертности [43, 44].

Заместительная ферментная терапия

На сегодняшний день компенсация дефицита панкреатических ферментов с использованием заместительной ферментной терапии (ЗФТ) является единственно возможным путем коррекции ЭНПЖ и профилактики нутритивной недостаточности [1, 4, 6, 45].

Эффективность ЗФТ в разрешении признаков ЭНПЖ по данным лабораторных критериев (увеличение коэффициента абсорбции жира), нивелировании синдрома мальабсорбции и улучшении качества жизни у пациентов с заболеваниями ПЖ подтверждена несколькими независимыми метаанализами [46–48]. Так, в метаанализе С. Gan и соавт. (2017 г.), обобщившем результаты 7 рандомизированных контролируемых исследований на популяции пациентов с ЭНПЖ, показано, что ЗФТ способствует достоверному увеличению коэффициента абсорбции жира по сравнению с исходным уровнем (стандартизованная разность средних – СРС 26,56, от 20,35 до 32,76; $p<0,001$) и плацебо (СРС 17,97, от 12,61 до 23,34; $p<0,001$) [46]. В другом метаанализе, в котором обобщены результаты 14 рандомизированных контролируемых исследований, показано, что ЗФТ у пациентов с ХП способствует значительному увеличению коэффициента абсорбции жира в сравнении с плацебо ($83,2\pm 5,5$ против $67,4\pm 7,0$; СРС 1,67; 0,81 до 2,53; $p=0,0001$). Помимо этого ЗФТ способствовала улучшению коэффициента абсорбции азота, уменьшению фекальной экскреции жира и азота, веса фекалий, а также регрессу абдоминальной боли. Высокодозная терапия продемонстрировала более высокую эффективность в сравнении с низкими дозами панкреатина [47]. В метаанализе D. Iglesia и соавт. (2020 г.), обобщившем результаты 6 исследований, показано, что применение ЗФТ способствует пролонгации выживаемости у пациентов с распространенным РПЖ почти на 4 мес ($12,6\pm 12,9$ мес против $8,7\pm 10,7$ мес; средняя разность 3,78 мес, 1,37–6,19; $p=0,002$). Помимо этого у пациентов, получавших ЗФТ препаратами панкреатина, отмечалась тенденция к улучшению качества жизни [48].

Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП (2014 г.), а также по диагностике и лечению ЭНПЖ (2018 г.) ЗФТ панкреатическими ферментами является основным компонентом лечения заболеваний ПЖ, ассоциированных с ЭНПЖ [49, 50]. Эта позиция аналогична последним европейским и американским рекомендациям [51–53]. В недавно опубликованных клинических рекомендациях Союза педиатров России в коллаборации с Ассоциацией медицинских генетиков, Российским респираторным обществом и Российским трансплантологическим обществом по ведению пациентов с муковисцидозом (2020 г.) указано, что ЗФТ (в виде мини-микросфер, с pH-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты с или без желатиновой капсулы) рекомендована всем пациентам, включая новоро-

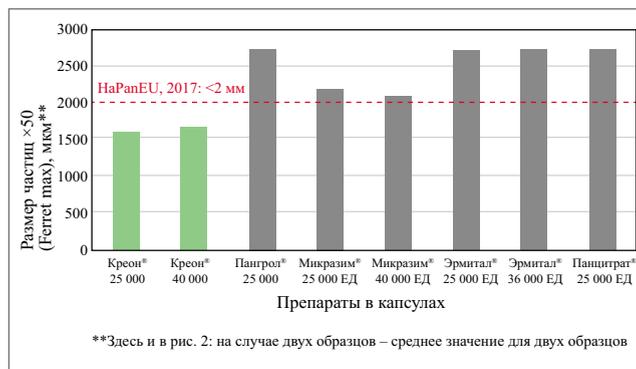


Рис. 1. Размер частиц (мкм) препаратов панкреатина в капсулах, доступных в России/СНГ, выраженный в Ferret max x50. Непрерывная линия на уровне 2000 представляет наибольший размер частиц, рекомендуемый в HaPanEU, 2017 [57].

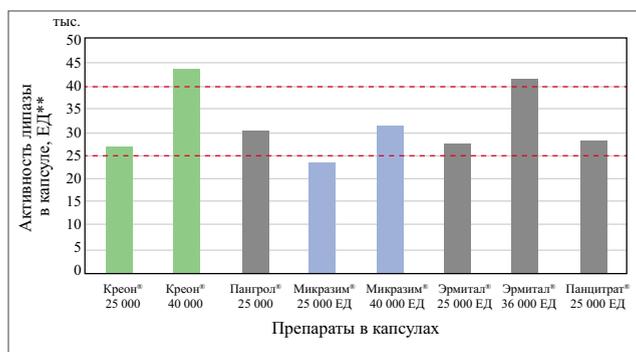


Рис. 2. Липазная активность разных препаратов [57].

жденным с данным наследственным заболеванием, имеющим клинические и лабораторные признаки ЭНПЖ [54].

Эффективность ЗФТ зависит от содержания ферментов, размеров частиц препарата, способности энтеролюбивой оболочки растворяться при достижении нейтральных значений pH и других факторов [45, 50]. С современных позиций препаратами выбора при ЭНПЖ являются микросферические препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размером до 2 мм [45, 51]. Эффективные препараты панкреатина представлены лекарственной формой в виде pH-чувствительных микросфер/мини-микросфер с кишечнорастворимой оболочкой, которые защищают ферменты от кислоты желудочного сока и позволяют им быстро высвободить панкреатин при pH 5,5 в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Препараты с кишечнорастворимой оболочкой продемонстрировали более высокую эффективность, чем обычные неэнтеролюбивые препараты. Недавний Кокрановский обзор, посвященный оценке эффективности панкреатина при муковисцидозе с ЭНПЖ, продемонстрировал более высокую эффективность микросферических препаратов по сравнению с таблетками с кишечнорастворимой оболочкой [55]. В рекомендациях Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП, основанных на принципах доказательной медицины (HaPanEU, 2017), постулируется, что микросферы в кишечнорастворимой оболочке или мини-микросферы размером <2 мм являются препаратами выбора при ЭНПЖ [51]. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя

научных данных на этот счет при ХП намного меньше и они ограничены (GRADE 1B, высокая согласованность) [51]. В недавно опубликованном руководстве Европейского общества специалистов в области парентерального и энтерального питания (ESPEN) по клиническому питанию при ОП и ХП (2020 г.) также отмечается, что для лечения ЭНПЖ следует использовать ЗФТ с применением рН-чувствительных препаратов в форме микросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (GRADE A, высокая согласованность – 100%) [52]. Мини-микросферы диаметром 1,0–1,2 мм демонстрируют более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с микросферами 1,8–2,0 мм [56].

Важно отметить, что в современной медицине к препаратам панкреатина предъявляются конкретные требования с точки зрения фармакологии, однако далеко не все препараты им соответствуют, начиная от размера частиц и заканчивая кинетикой растворения, что в конечном счете может влиять на эффективность терапии [45]. Достаточно показательными являются результаты недавнего исследования *in vitro*, проведенного с участием нашей группы, целью которого было сравнение свойств и характеристик лекарственных форм капсул панкреатина с различной дозировкой и разных торговых наименований (Микразим®, Эрмиталь®, Пангрол®, Панцитрат®, Креон®), доступных в России и странах СНГ [57]. Согласно полученным результатам диаметр частиц исследованных препаратов панкреатина демонстрировал значительные различия. Как и ожидалось, размеры частиц препаратов, содержащих мини- или микроаблетки (Пангрол® и Эрмиталь®), отличаются друг от друга несильно. Все (мини- или микро-) таблетки имеют размер около 2,7 мм, а гранулы Микразим® немного больше 2,0 мм, что превышает рекомендованный размер частиц панкреатина и может говорить о потенциально более низкой эффективности [45, 51]. В отличие от

этих препаратов Креон® содержит мини-микросферы, а размер его частиц значительно меньше, чем у таблеток и пеллет (рис. 1). Мельчайший размер частиц, определенный для препарата Креон®, хорошо согласуется с данными упомянутых рекомендаций Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП, основанных на принципах доказательной медицины (HaPanEU, 2017), в соответствии с которыми микросферы и мини-микросферы меньше 2 мм являются препаратами выбора для ЭНПЖ [51].

Отдельно стоит отметить, что липазная активность в анализируемых препаратах оказалась на уровне или выше заявленного содержания, за исключением препарата Микразим®, для которого липазная активность была неизменно ниже (рис. 2). Все продукты, кроме Микразим® 40 000, показали среднюю скорость растворения более 80% по меньшей мере для одного контрольного момента времени. У Пангрол® отмечалась самая высокая вариабельность кинетики растворения, доходящая в отдельных точках до ниже 80%. При этом Креон® продемонстрировал кинетику растворения около 100% от заявленной с самой низкой вариабельностью, что может давать возможность пациенту с каждой дозой каждый раз получать сопоставимую липазную активность, соответствующую заявленной производителем.

Таким образом, Креон® с наименьшим размером частиц является последним поколением панкреатина, разработанным для максимально точного воссоздания естественного процесса пищеварения и отвечающим всем требованиям, предъявляемым к современным ферментным препаратам. Представленные данные позволяют позиционировать Креон® как препарат выбора для коррекции ЭНПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
ОП – острый панкреатит
ОР – относительный риск

ПЖ – поджелудочная железа
РПЖ – рак поджелудочной железы
СРС – стандартизированная разность средних
ХП – хронический панкреатит
ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the art in exocrine pancreatic insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):523. doi: 10.3390/medicina56100523
- Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *Journal of Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122-32. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
- Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9:116-22. doi: 10.1007/s11894-007-0005-4
- Dominguez-Munoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54. doi: 10.1097/MOG.0000000000000459
- Rasmussen NH, Irtun O, Olesen SS, et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7267-75. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7267
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005;5:19-28 [Maev IV, Kucheryavyy YuA. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2005;5:19-28 (In Russ.)].
- Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC; Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust*. 2017;207(4):161-5. doi: 10.5694/mja16.00851
- Johnson CD, Arbuckle R, Bonner N, et al. Qualitative Assessment of the Symptoms and Impact of Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI) to Inform the Development of a Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument. *Patient*. 2017;10(5):615-28. doi: 10.1007/s40271-017-0233-0
- 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(2):65-72 (In Russ.)].
- 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(2):81-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688281-89

11. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:129-39. doi: 10.2147/CEG.S168266
12. Duggan SN. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc.* 2017;76:484-94. doi: 10.1017/S0029665117001045
13. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994;107:1481-7. doi: 10.1016/0016-5085(94)90553-3
14. Ghodeif AO, Azer SA. Pancreatic Insufficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555926/> Accessed: 28.01.2021.
15. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
16. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(1):45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
17. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175-84. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
18. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(1):39-45. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.012
19. Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(3):306-15. doi: 10.1007/s11938-018-0186-y
20. Huang W, de la Iglesia-García D, Baston-Rey I, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(7):1985-2005. doi: 10.1007/s10620-019-05568-9
21. Hollemans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, et al.; Dutch Pancreatitis Study Group. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatology.* 2018;18(3):253-62. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.009
22. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Применение заместительной терапии препаратами панкреатина у пациентов с раком поджелудочной железы. *Фарматека.* 2016;8:100-3 [Kucheryavy YuA, Andreev DN. The use of replacement therapy with pancreatin drugs in patients with pancreatic cancer. *Pharmateca.* 2016;8:100-3 (In Russ.)].
23. Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, Raimondo M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2015;47(12):1013-20. doi: 10.1016/j.dld.2015.06.015
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359-86.
25. Tseng DS, Molenaar IQ, Besselink MG, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periapillary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas.* 2016;45(3):325-30. doi: 10.1097/MPA.0000000000000473
26. Sellers ZM. Pancreatic complications in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(5):661-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000934
27. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2011;140(1):153-61. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.046
28. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16 (Suppl. 2):S70-8. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.011
29. Myers KC, Bolyard AA, Otto B, et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. *J Pediatr.* 2014;164(4):866-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.039
30. Schnelldorfer T, Adams DB. The effect of malnutrition on morbidity after surgery for chronic pancreatitis. *Am Surg.* 2005;71:466-72.
31. Min M, Patel B, Han S, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas.* 2018;47(8):1015-8. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137
32. Бидеева Т.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. *Медицинский совет.* 2019;3:156-60 [Bideyeva TV, Andreev DN, Kucheryavy YuA, Maev IV. Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;3:156-60 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-156-160
33. Martinez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016;16(6):988-94. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008
34. Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, et al. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2016;16(5):800-6. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.010
35. National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D.C: NOF, 2014.
36. Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):140-50. doi: 10.1007/s00223-012-9615-4
37. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):219-28. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
38. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):56-61 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavy YuA. Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):56-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-56-61
39. Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology.* 2017;17(1):70-5. doi: 10.1016/j.pan.2016.10.005
40. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Левченко А.И. Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):43-7 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavy YuA, Levchenko AI. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(12):43-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200430
41. Olesen SS, Büyüksulu A, Köhler M, et al. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2019;19(2):245-51. doi: 10.1016/j.pan.2019.01.006
42. de la Iglesia-García D, Vallejo-Senra N, Iglesias-García J, et al. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(8):e63-72. doi: 10.1097/MCG.0000000000000917
43. Bachmann J, Ketterer K, Marsch C, et al. Pancreatic cancer related cachexia: Influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer.* 2009;9:255. doi: 10.1186/1471-2407-9-255
44. Partelli S, Frulloni L, Minniti C, et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig Liver Dis.* 2012;44:945-51. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.017
45. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А., и др. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):81-5 [Maev IV, Bideeva TB, Kucheryavy YuA, et al. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(8):81-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890881-85
46. Gan C, Chen YH, Liu L, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(55):9420-31. doi: 10.18632/oncotarget.21659
47. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, 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;66(8):1354-5. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529

48. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(9):1115-25. doi: 10.1177/2050640620938987
49. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. 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, et al. Recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;4:70-97 (In Russ.)].
50. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(2):72-100 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(2):72-100 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100
51. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153-99. doi: 10.1177/2050640616684695
52. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020;39(3):612-31. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004
53. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322-39. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535
54. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество. Кистозный фиброз (муковисцидоз) – МКБ 10:E84 (Клинические рекомендации). 2020 [Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists, Russian Respiratory Society, Russian Transplant Society. Cystic fibrosis (cystic fibrosis) – ICD 10:E84 (Clinical guidelines). 2020 (In Russ.)].
55. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008227.
56. Bruno MJ, Borm JJ, Hoek FJ, et al. Gastric transit and pharmacodynamics of a two-millimeter enteric-coated pancreatin microsphere preparation in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1998;43(1):203-13. doi: 10.1023/a:1018813229334
57. Maev IV, Kucheryavyu YA, Gubergrits NB, et al. Differences in In Vitro Properties of Pancreatin Preparations for Pancreatic Exocrine Insufficiency as Marketed in Russia and CIS. *Drugs R D.* 2020;20(4):369-76. doi: 10.1007/s40268-020-00326-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU