

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Год утверждения: 2018

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.В. Охлобыстин¹, С.А. Алексеенко³,
Е.В. Белобородова⁴, Ю.А. Кучерявый², Т.Л. Лапина¹, А.С. Трухманов¹,
И.Б. Хлынов⁵, М.В. Чикунова⁵, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Diagnosics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

The year of approval: 2018

V.T. Ivashkin¹, I.V. Maev², A.V. Okhlobystin¹, S.A. Alekseyenko³, Ye.V. Beloborodova⁴,
Yu.A. Kucheryavy², T.L. Lapina¹, A.S. Trukhmanov¹, I.B. Khlynov⁵, M.V. Chikunova⁵,
A.A. Sheptulin¹, O.S. Shifrin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Far East state medical university of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation

⁴ Siberian state medical university, Tomsk, Russian Federation

⁵ Ural state medical university, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель публикации. Ознакомить практикующих врачей с современными представлениями о причинах развития и патогенезе экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), а также приня-

Aim of publication. To present the modern concept on the causes and pathogenesis of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) as well as the new diagnostic and therapeutic approaches at this syndrome to general practitioners.

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Okhlobystin Alexey V. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

Поступила: 23.01.2018 / Received: 23.01.2018

тыми в настоящее время подходами к диагностике и лечению этого синдрома.

Основные положения. Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) — это состояние, при котором активность ферментов, секретируемых в просвет двенадцатиперстной кишки, недостаточна для поддержания нормального переваривания пищи. Этот синдром может развиваться как первично, вследствие различных заболеваний ПЖ (хронический панкреатит, рак, муковисцидоз), так и вторично, при нарушении стимуляции панкреатической секреции или ухудшении условий, необходимых для действия пищеварительных ферментов. Основные клинические проявления ЭПН — мальдигестия и мальабсорбция, приводящие к развитию трофологической недостаточности. Стандартизованные методы оценки экзокринной функции ПЖ не разработаны, поэтому не существует общепринятых критериев диагностики ЭПН. В клинической практике ЭПН устанавливают на основании сниженных показателей эластазного теста у больных с доказанными заболеваниями, которые могут вызвать снижение экзокринной функции ПЖ. Основным методом лечения ЭПН — *заместительная ферментная терапия* (ЗФТ). В течение 50 лет, прошедших после внедрения ЗФТ в клиническую практику, произошло ее существенное развитие, были разработаны многочисленные лекарственные формы панкреатина. Для ЗФТ необходимо использовать только препараты в виде капсул, содержащих микрочастицы, защищенные энтеросолюбильной оболочкой. Начальная доза панкреатических ферментов для взрослых составляет 25 тыс. ед. липазы на приём пищи, которую в последующем следует увеличивать до нормализации трофологического статуса согласно клиническим и/или лабораторным показателям. Ферменты следует принимать во время приёма пищи, для повышения эффективности терапии можно использовать антисекреторные препараты. В процессе подбора диетотерапии должен принимать участие диетолог. Пациентам необходимо рекомендовать употреблять пищу как минимум с нормальным содержанием жира и разделить дневной рацион на 6 приемов пищи и более. Пациентов следует мотивировать отказаться от употребления алкоголя и курения, поскольку они могут привести к дальнейшему ухудшению экзокринной функции ПЖ и увеличению выраженности симптомов ЭПН.

Ключевые слова: панкреатит хронический, осложнения, рентгенография, ультразвуковое исследование, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, диагностические методы визуализации, боль, качество жизни, стеаторея, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, лечение.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеев С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):72-100 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100

Summary. PEI in the state in which secretion of pancreatic enzymes into duodenum is insufficient for normal digestion of nutrients. This syndrome may develop primarily, due to various pancreatic diseases (chronic pancreatitis, pancreatic cancer, cystic fibrosis etc.), and secondarily, at impaired stimulation of pancreatic secretion or impairment of conditions, necessary for the normal action of pancreatic enzymes. Basic clinical manifestations of PEI include maldigestion and malabsorption that lead to development of nutritional failure. No standardized methods of pancreatic exocrine function assessment are developed at the present time, therefore standard diagnostic criteria of PEI are lacking. In routine clinical practice PEI is diagnosed mainly on the basis of decreased pancreatic enzymes activity in stool in patients with verified pancreatic disease but can result in decreased exocrine function. Basic method of PEI treatment is pancreatic enzyme replacement therapy (PERT). Within 50 years which passed after initial implementation of PERT in clinical practice it was significantly modified, numerous pharmaceutical forms of pancreatin were developed. Anyhow for the purpose of replacement therapy capsules with enteric-coated pancreatin microparticles should be applied. Initial recommended dose of PERT for adult patient is 25'000 lipolytical units per meal that should be subsequently increased up to normalization of patients nutritional status according to both clinical and laboratory scores. Digestive enzymes should be taken at the beginning of the meal, in the case of incomplete response it can be recommended to use antisecretory agents. Patient should be consulted by nutritionist, no significant limitation of fat intake is recommended. Daily ration should be divided into six or more meals. Patients should be motivated to stop both alcohol intake and smoking as they can cause progression of PEI alone and/or persistence of symptoms, like pancreatic pain.

Key words: chronic pancreatitis, complications, radiology, ultrasound investigation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, visualization methods, pain, quality of life, steatorrhea, pancreatic enzymes replacement therapy, treatment.

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Okhlobystin A.V., Alekseyenko S.A., Beloborodova Ye.V., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Chikunova M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2):72-100 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100

Термины и определения

Хронический панкреатит — длительно существующее воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции органа.

Функциональные пробы поджелудочной железы — методы оценки внешне- или внутрисекреторной функции поджелудочной железы.

Эзокринная панкреатическая недостаточность — состояние, при котором количества секретируемых ферментов недостаточно для поддержания нормального пищеварения; обычно возникает при разрушении более 90% активной паренхимы поджелудочной железы.

1. Краткая информация

Цель рекомендаций — представление современного практического руководства по диагностике и коррекции *эзокринной панкреатической недостаточности* (ЭПН) для гастроэнтерологов и врачей общей практики на основе стандартного методологического подхода.

1.1. Определение

Под ЭПН понимают нарушение функции *поджелудочной железы* (ПЖ), которое выражается в снижении продукции панкреатических ферментов и/или бикарбонатов. Секреция панкреатических ферментов может быть нарушена как из-за разрушения самой ПЖ — первичная ЭПН, так и вследствие нарушения нервной и/или гуморальной регуляции секреторной функции ПЖ — вторичная ЭПН, что приводит к недостаточности переваривания, всасывания пищевых веществ и в конечном итоге — к трофологической недостаточности.

Многие последствия нарушения питания и всасывания можно устранить с помощью адекватной заместительной ферментной терапии.

1.2. Этиология и патогенез

Эзокринная функция поджелудочной железы у здоровых людей

Панкреатические ферменты, особенно липаза, амилаза, трипсин и химотрипсин, играют важную роль в переваривании макронутриентов. Секрецию панкреатических ферментов после употребления пищи можно разделить на три фазы [1] (табл. 1). В первую фазу секреция ферментов в просвет *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) быстро возрастает, достигая максимального уровня через 30–60 мин. Во вторую фазу темп секреции ферментов снижается и остаётся стабильным в течение 2–3 ч. В конце периода пищеварения, обычно через 3–4 ч после приёма пищи, секреция ферментов возвращается к исходному уровню. Выраженность и длительность секреции ферментов ПЖ зависит от энергетической ценности и физических характеристик пищи, соотношения питательных веществ в ней.

ЭПН — состояние, при котором количества ферментов, секретируемых в просвет ДПК в ответ на прием пищи, недостаточно для поддержания нормальных процессов пищеварения, — может быть связано с несколькими механизмами [1]:

- недостаточной способностью ПЖ синтезировать ферменты вследствие разрушения или повреждения ее паренхимы;
- нарушением стимуляции секреции ферментов;
- асинхронным поступлением ферментов и химуса в тонкую кишку;
- нарушением экскреции ферментов в просвет ДПК вследствие обструкции протока ПЖ.

Нарушение переваривания жиров, как правило, развивается раньше, чем нарушение переваривания углеводов и белков, поскольку секреция липазы снижается значительно быстрее секреции протеаз и амилазы [2]. Основным клиническим следствием ЭПН является нарушение переваривания жиров (мальдигестия) и их всасывания (мальабсорбция), что приводит к развитию стеатореи.

Таблица 1

Продукция панкреатических ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки в разные фазы пищеварения, ед/мин

Table 1

Production of pancreatic enzymes into duodenal lumen in different digestion phases

Pancreatic enzymes	Phase I — maximal secretion	Phase II — stable secretion	Phase III — initial secretion
Lipase	3000–6000	2000–4000	1000
Amylase	500–1000	500	50–250
Protease	200–1000	150–500	50–100

1.2.1. ЭПН при остром панкреатите

Каким образом приступ *острого панкреатита* (ОП) влияет на экзокринную функцию ПЖ, до сих пор окончательно не установлено. Результаты исследований трудно интерпретировать, поскольку в них включали пациентов с ОП разной степени тяжести и этиологии на различных этапах восстановления, а также использовали разные методики оценки экзокринной функции ПЖ. В большинстве исследований о дисфункции сообщали на основании результатов непрямых исследований, следовательно, частота развития клинически значимой недостаточности неясна.

Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов после приступа ОП возникает преходящая экзокринная дисфункция ПЖ. ЭПН чаще развивается при алкогольной этиологии панкреатита, а также при его тяжёлом течении, в том числе у пациентов с панкреонекрозом и псевдокистами [3, 4].

1.2.1.1. Ранняя фаза острого панкреатита

Данных об экзокринной функции ПЖ в ранней фазе ОП мало. Исследование секреции ПЖ с помощью перфузии ДПК через зонд у 8 пациентов с ОП легкой или умеренной степени выраженности в течение первых 72 ч показало, что экзокринная панкреатическая секреция в ранней фазе ОП оставалась в пределах нормы [5]. При определении уровня эластазы кала в день начала приема пищи (в среднем через 11,2 дня от начала приступа) выявлено снижение панкреатической секреции у 9 из 75 пациентов при первом приступе ОП [6], причем наличие ЭПН не зависело от тяжести заболевания.

1.2.1.2. Поздняя фаза острого панкреатита

Нарушение функции ПЖ выявляют у большинства пациентов с ОП на разных этапах периода выздоровления [7]. Постепенно происходит восстановление панкреатической секреции, и через полгода ЭПН сохраняется у 40% пациентов, через 1 год — у 20%, через 2 года — у 10% больных [8–10].

Не у всех пациентов ЭПН возникает непосредственно после перенесённого приступа, иногда она появляется отсрочено, в течение первого года.

Через 1 мес после первого приступа некротического ОП ЭПН отмечается у 70–100% больных. ЭПН лёгкой и умеренной степени выявляют у 74% больных, тяжёлое нарушение функции — у 26% [11]. После панкреонекроза экзокринная функция ПЖ начинает восстанавливаться только через 1–1,5 года [9]. Через 12–18 мес недостаточность функции ПЖ отмечалась у 80–85%

пациентов, при этом у 5–10% из них была выявлена тяжёлая ЭПН [11].

Экзокринная недостаточность ПЖ после ОП достоверно чаще возникает при алкогольной этиологии заболевания (80%), реже — при билиарной (23%) [4, 12]. Кроме того, восстановление функции ПЖ при алкогольном панкреатите происходит в более поздние сроки, чем при билиарном: через 1 год ЭПН наблюдалась у 78% больных алкогольным ОП и 15% больных билиарным ОП. Через 12 мес после некрэктомии стеаторея сохранялась у 25% больных билиарным ОП. Среди больных, которым хирургическое лечение не проводили, стеаторея не зафиксирована ни у одного пациента [13]. При билиарном ОП не было выявлено нарушения экзокринной функции ПЖ в сроки 1, 6 и 12 мес после приступа [14].

Согласно результатам проспективных исследований, существует достоверная корреляция между развитием ЭПН и объемом некроза ПЖ [3].

1.2.1.3. Отдаленный период острого панкреатита

После приступа ОП наблюдается постепенное восстановление экзокринной функции ПЖ. Длительность периода восстановления зависит от тяжести приступа: при более тяжёлом течении восстановление наиболее длительное.

В период от 4 до 7 лет после ОП средней степени тяжести нарушение экзокринной функции ПЖ отмечают почти у двух третей пациентов [15, 16]. После тяжёлого ОП признаки выраженной экзокринной дисфункции сохранялись у 10–25% больных в течение 2–7 лет [17–20]. По другим данным, полное восстановление экзокринной функции ПЖ происходит в течение 4 лет после некротического панкреатита [21, 22].

1.2.2. ЭПН при хроническом панкреатите

Хронический панкреатит (ХП) характеризуется прогрессирующим и необратимым повреждением как экзокринной, так и эндокринной части ПЖ [23–26].

ЭПН, развивающаяся у больных ХП, является следствием нарушения различных механизмов регуляции переваривания и абсорбции питательных веществ [27]. Выраженность ЭПН при ХП зависит от этиологии заболевания [24, 28–30]. При алкогольном, тропическом и идиопатическом ХП с поздним началом ЭПН развивается раньше, чем при идиопатическом панкреатите с ранним началом. У больных алкогольным панкреатитом ЭПН возникает в течение 5–6 лет от начала заболевания [12]. Основные клинические симптомы ЭПН: стеаторея, уменьшение *массы тела* (МТ), дискомфорт в животе и его вздутие, обычно появляются только на поздней стадии ХП [31], однако начальные симптомы ЭПН нередко наблюда-

ются у больного уже на момент первичной диагностики ХП.

• При установлении диагноза ХП необходимо оценить состояние экзокринной функции ПЖ (**Уровень достоверности доказательств — УДД — 1А, Уровень убедительности рекомендаций — УУР — А**).

Комментарий. *Диагноз ХП основывается на комбинации клинических, гистологических, визуализируемых и функциональных критериев. Особенно важно получить доказательства нарушения экзокринной функции с помощью функционального исследования в случае проведения диагностики у пациентов с ХП, у которых получены неубедительные результаты морфологического исследования. Кроме того, экзокринная функция является важным компонентом в некоторых диагностических критериях и системах классификации [32, 33]. Даже при наличии убедительных морфологических признаков ХП клинические симптомы ЭПН не всегда проявляются на момент постановки диагноза, а отсутствие симптомов не позволяет с уверенностью исключить экзокринную недостаточность [34].*

1.2.3. ЭПН после резекции поджелудочной железы

Заболевания, по поводу которых выполняют оперативное вмешательство (ХП, опухоли ПЖ), сами по себе могут быть причиной развития недостаточности экзокринной функции [35], а резекция органа приводит к еще более значительным нарушениям эндокринной и экзокринной функций [36]. Тем не менее даже дренирующие операции, модификации операций с сохранением нормального пассажа пищи и экономные резекции (дистальная резекция ПЖ, привратниксохраняющая панкреатодуоденальная резекция, латеральная панкреатикоеюностомия) могут вызвать значительное увеличение выраженности нарушений переваривания и всасывания пищи, трофологические расстройства [37]. Современные достижения хирургии ПЖ и успехи в послеоперационном ведении больных позволили снизить интраоперационную смертность и риск краткосрочных [38], что привело к увеличению количества пациентов, которым требуются длительный контроль трофологического статуса и нутриционная поддержка.

Задержка опорожнения желудка и энтерогастральный рефлюкс значительно ухудшают эффективность переваривания пищи даже у пациентов с относительно сохранной экзокринной функцией ПЖ [39, 40]. Диарея и стеаторея приводят к прогрессирующей недостаточности питания и вызывают существенное ухудшение качества жизни [41, 42].

Степень нарушения пищеварительной функции ПЖ после резекции зависит от объема уда-

ленной паренхимы, функциональных резервов оставшейся части органа и характера анатомических изменений после операции [43]. МТ, экзокринная и эндокринная функции ПЖ коррелируют с объемом сохраненной паренхимы [44]. В отличие от пациентов, имеющих нормальную остаточную ПЖ (например, при опухолях), функция органа у больных ХП часто снижена еще до операции. У таких пациентов экзокринная и эндокринная функции ПЖ после обширной резекции продолжают прогрессивно ухудшаться, в связи с чем возникает необходимость в назначении более активной заместительной терапии [36].

После выполнения резекции ПЖ в сочетании с резекцией желудка нарушаются синхронность поступления пищи и ферментов, а также регуляция секреторной функции ПЖ гормонами, вырабатываемыми в стенке ДПК: секретин, панкреатическим полипептидом и холецистокинином [35]. Еще одним фактором, вызывающим нарушения экзокринной функции ПЖ, является ранняя инактивация панкреатических ферментов кислотой желудка, которая в наибольшей степени выражена у пациентов после классической панкреатодуоденальной резекции, чем у прочих [36, 45].

1.2.4. ЭПН при неоперабельном раке поджелудочной железы

Рак ПЖ — относительно редко наблюдающееся заболевание, характеризующееся очень высокой смертностью. Частота встречаемости и смертность практически идентичны [35]. Пятилетняя выживаемость составляет менее 5% [46]. Потенциально выполнение радикальной резекции возможно только у 10–20% пациентов с карциномой ПЖ, соответственно при лечении большинства пациентов уже на момент первичной диагностики могут быть использованы только паллиативные методы [47].

Цели паллиативного лечения пациентов с неоперабельным раком ПЖ — предотвращение или коррекция механической желтухи, обструкции ДПК и уменьшение интенсивности боли [48]. Многие врачи не уделяют должного внимания ЭПН, которая также способствует уменьшению продолжительности жизни больного. У 90% больных раком ПЖ к моменту выявления заболевания отмечается уменьшение МТ [47, 49].

Кахексия и уменьшение МТ часто наблюдаются при многих видах рака, их генез имеет комплексный характер, включая первичные и вторичные опухолевые эффекты. Первичные метаболические нарушения — повышение продукции глюкозы, усиление процессов распада белков, а также истощение запасов жира в организме [50]. Эти эффекты могут усиливаться вторичными расстройствами, такими как обструкция кишечника вследствие прогрессии опухоли, или побочными эффектами химиотерапии, например снижени-

ем аппетита и тошнотой. Нарушение выделения панкреатического сока вследствие механической обструкции протока ПЖ при локализации опухоли в головке ПЖ значительно ускоряет развитие трофологической недостаточности [1, 47, 51].

1.2.5. ЭПН при синдроме короткой тонкой кишки

Резекцию тонкой кишки производят пациентам с болезнью Крона, опухолями, язвами, инфарктом, обструкцией (например, вследствие ущемления грыжи) или травматическим повреждением тонкой кишки. Риск развития мальабсорбции и трофологической недостаточности после резекции тонкой кишки во многом зависит от тяжести основного заболевания, обусловившего необходимость выполнения операции, общего состояния здоровья пациента и длины удаленного сегмента кишки. В том случае, если после резекции сохранено менее 100 см тощей кишки, приём пищи часто сопровождается выраженной секреторной реакцией, что в сочетании с мальабсорбцией воды, электролитов и микроэлементов способствует развитию не только дефицита питания, но и дегидратации.

После обширной резекции тонкой кишки возникают сложные, разнонаправленные изменения. Так, в оставшейся части пищеварительного тракта повышается уровень гастрина [52, 53], активируется пролиферация париетальных клеток желудка [54]. Гастрин оказывает трофическое действие на ПЖ и стимулирует ее экзокринную функцию [55, 56], но гиперсекреция кислоты способствует инактивации ферментов. В то же время показано, что после резекции кишечника у животных содержание пищеварительных ферментов в ткани ПЖ уменьшается. Сниженный уровень ферментативной активности может компенсироваться гиперплазией ацинарных клеток [57].

После тотального или частичного удаления тонкой кишки нарушается сложное взаимодействие секторной функции тонкой кишки, желудка и ПЖ, что может быть причиной развития вторичной ЭПН разной степени выраженности [58].

1.2.6. ЭПН при целиакии

У пациентов с нелеченой целиакией нередко выявляют ЭПН [59]. В значительной степени снижение секторной функции ПЖ обусловлено нарушением секреции гормонов, стимулирующих функцию ПЖ, из проксимальных отделов тонкой кишки [60]. Кроме того, поступление недостаточного количества белков тормозит синтез пищеварительных ферментов ПЖ [2–7] и способствует развитию атрофии ацинарных клеток и фиброза ПЖ [60].

ЭПН при целиакии обычно имеет преходящий характер, выраженность ее уменьшается после восстановления поражённой слизистой оболочки

тонкой кишки [61]. Согласно результатам дыхательного теста с использованием триглицеридов, меченных ¹³C, активность липазы снижена у 23% пациентов [62]. У небольшой части пациентов нарушение экзокринной функции ПЖ сохраняется, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты в течение 2 мес [63, 64]. ЭПН может быть одной из причин более тяжёлого течения и рецидивирования целиакии или неэффективности безглютеновой диеты [65–67].

1.2.7. ЭПН при постгастрорезекционном синдроме

Механические и химические процессы, происходящие в желудке, обуславливают его уникальную роль в переваривании пищи и биодоступности нутриентов [68]. Нарушение питания может быть связано с утратой желудочного резервуара. Гипоталамические факторы могут вызывать снижение аппетита [68]. Резекция желудка нередко сопровождается нарушением экзокринной функции ПЖ вследствие ее денервации после диссекции лимфатических узлов и пересечения ветвей блуждающего нерва [69]. Вследствие усиления перистальтики и избыточного роста микрофлоры ускоряется транзит химуса по тонкой кишке. Кроме того, после частичной или тотальной резекции желудка снижается эндогенная стимуляция секреторной функции ПЖ, уменьшается длительность контакта пищи и ферментов, возникает асинхрония между поступлением нутриентов из культи желудка, желчи и панкреатических ферментов в просвет тонкой кишки [1, 70]. Установлено, что после резекции желудка уменьшается содержание липазы в ацинарных клетках ПЖ [71, 72], вследствие чего создаются условия для развития как относительной, так и абсолютной панкреатической недостаточности.

Даже после частичной резекции желудка снижается или полностью прекращается продукция внутреннего фактора Кастла и возникает дефицит витамина В₁₂. Кроме того, при выключении ДПК из пассажа нутриентов развивается дефицит железа.

1.2.8. ЭПН при сахарном диабете

Экзокринная и эндокринная части ПЖ связаны анатомически и физиологически (инсулярно-ацинарная ось), поэтому при заболевании, при котором поражается одна часть органа, могут возникнуть изменения в другой части [73]. Тем не менее по-прежнему неясно, является ЭПН следствием или причиной эндокринной дисфункции либо это результат действия некоего общего патологического процесса, оказывающего влияние на всю ПЖ [74, 75].

Таблица 2

Частота развития (%) ЭПН при сахарном диабете по результатам эластазного теста

Table 2

The rate of PEI according to the elastase test data in diabetes mellitus

Авторы	Type 1 DM		Type 2 DM		Controls	
	<200 mg/g	<100 mg/g	<200 mg/g	<100 mg/g	<200 mg/g	<100 mg/g
Hardt P.D. et al. [86]	56,7	30,0	35,0	16,9	18,1	4,8
Rathmann W. et al. [87]	—	—	30,3	11,9	14,3	3,7
Icks A. et al. [88]	45,5	25,9	—	—	13,8	5,2
Hardt P.D. et al. [89]	51,1	28,5	35,4	19,9	—	—
Ewald N. et al. [90]	—	21,1	—	—	—	—

1.2.9. ЭПН при синдроме раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — распространенное состояние, наблюдающееся у 20% населения земного шара, которое характеризуется нарушением транзита по кишечнику, что может быть одной из причин нарушения переваривания и абсорбции жира. В то же время СРК может быть ошибочно диагностирован при субклинической ЭПН [76].

Эпидемиология

Чаще всего ЭПН возникает у больных панкреатитом, со злокачественными опухолями ПЖ и после резекции органа. Более редкие причины — резекция желудка, тонкой кишки, муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда, синдром Йоханссона–Близзарда, врожденный дефицит трипсиногена, энтерокиназы, α_1 -антитрипсина.

В связи с высокими компенсаторными возможностями ПЖ и наличием механизмов, которые частично компенсируют недостаточное количество панкреатических ферментов, клинические симптомы ЭПН обычно не проявляются до тех пор, пока уровень липазы в просвете ДПК не будет ниже 5–10% от уровня, определяемого после приема пищи у здоровых людей [1, 77].

Частота развития ЭПН после инфицированного панкреонекроза существенно не отличается от таковой у больных некротическим панкреатитом. Из 9 пациентов с инфицированным некрозом ПЖ, которым проводили только дренирование и некрэктомию, через 30 мес ЭПН легкой и средней степени выявлена у 5, тяжелая ЭПН — у 2, а нормальная функция ПЖ — у одного пациента [78]. При объеме некроза 27% отмечалась нормальная функция ПЖ, что свидетельствует о зависимости между распространенностью некроза и степенью выраженности панкреатической недостаточности.

Стеаторея наблюдается примерно у 30% пациентов с ХП [79], однако при тропическом ХП экзокринную и эндокринную панкреатическую недостаточность на момент установления диагноза выявляют у 70% пациентов [80].

Согласно статистике, целиакия отмечается примерно у одного из 100 человек [81]. По разным данным, на момент установления диагноза до 40% пациентов с целиакией имеют ЭПН различной степени выраженности [59–61].

ЭПН развивается в послеоперационном периоде приблизительно у 70% пациентов, перенесших частичную резекцию желудка, и почти у всех пациентов после тотальной резекции желудка [82]. Риск развития ЭПН мало зависит от типа выполненной резекции желудка [83, 84].

ЭПН развивается у пациентов с *сахарным диабетом* (СД) 1-го и 2-го типов [35, 75, 85]. Согласно результатам эластазного теста, частота возникновения ЭПН составляет среди больных СД 1-го типа 45–55%, СЖ 2-го типа 30–35% (табл. 2) [86–90].

При СРК существует риск развития ЭПН. Исследование, проведенное в 1986 г. по методу «случай–контроль» [125], показало снижение показателей дыхательного теста с ^{14}C -триолеином у 20% пациентов с СРК. При варианте СРК с преобладанием диареи признаки тяжелой ЭПН (уровень эластазы кала ниже 100 мкг/г) отмечены у 19 (6,1%) пациентов [107].

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

Основное клиническое проявление ЭПН — стеаторея (увеличение содержания жира в кале), которая в тяжелых случаях характеризуется макроскопическими изменениями: пенистым или плавающим в воде зловонным калом. В клинической практике диагностика ЭПН нередко основывается на жалобах больных на панкреатическую стеаторею и уменьшение МТ либо задержку роста у детей.

Среди других проявлений стеатореи могут встречаться боль в животе и его вздутие, уменьшение МТ у взрослых или ее недостаточное увеличение у детей. При отсутствии лечения нарушение переваривания жира может привести к трофологической недостаточности: снижению уровня цир-

кулирующих макронутриентов, жирорастворимых витаминов и липопротеидов, что сопровождается высокой смертностью вследствие инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений [91, 92].

2.2. Физикальное обследование

Нарушения переваривания и всасывания жира нередко способствуют развитию трофологической недостаточности [93], при этом выявляют клинические симптомы дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), в частности остеопороз [31].

Оценка трофологического статуса

Уменьшение МТ, часто наблюдающееся у больных ХП, происходит не только вследствие нарушения переваривания и/или всасывания жира, но также в связи с боязнью пациента принимать пищу из-за боли, поэтому обычно оно наблюдается уже на достаточно ранних стадиях заболевания, еще до развития ЭПН. Очень быстро дефицит МТ развивается при раке ПЖ: к моменту установления диагноза трофологическая недостаточность формируется у 90% больных [50]. Наиболее распространённый метод оценки трофологического статуса у взрослых — определение *индекса МТ* (ИМТ), однако его применение имеет ограничения вследствие вариативности массы нежировой ткани и костной массы. Определение исходной МТ пациента до развития заболевания и оценка ИМТ в динамике позволяют установить обоснованную целевую МТ конкретного пациента.

Мониторинг компонентного состава организма, возможно, является наилучшим индикатором трофологического статуса и позволяет выявлять расстройства питания в более ранние сроки.

Измерение толщины кожно-жировой складки на различных частях тела отражает изменения массы жировой ткани [94].

Определение количества мышечной массы и белкового статуса проводят посредством измерения *окружности мышц на уровне середины плеча* (ОМСП), при этом требуется определить обхват плеча и толщину кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча. Окружность мышц плеча рассчитывают по формуле, а результат сравнивают с таблицей должных значений. Определение ОМСП целесообразно в тех случаях, когда МТ может неадекватно отражать трофологический статус, например при заболеваниях печени с асцитом. При ЭПН чаще возникает дефицит жировой, а не мышечной ткани [37].

Эффективность заместительной терапии панкреатическими ферментами (нормализация трофологического статуса) может быть использована как косвенное подтверждение диагноза ЭПН.

Клинические проявления ЭПН

- Благодаря большим резервным возможностям ПЖ ЭПН легкой и умеренной степени может

быть компенсирована самим организмом, а клинически выраженная стеаторея возникает в тех случаях, когда секреция панкреатической липазы снижается до уровня менее 10% от нормы («тяжелая», или декомпенсированная, ЭПН). Однако у пациентов с «компенсированной» ЭПН также повышен риск развития мальнутриции (в частности, жирорастворимых витаминов) с соответствующими клиническими последствиями (**УДД 1b, УУР А**).

Комментарий. Пациенты со стеатореей обычно предъявляют жалобы на уменьшение МТ и учащение дефекаций в течение дня с выделением большого количества жирного кала, который с трудом смывается в унитазе (главным образом это происходит после еды с высоким содержанием жиров). При уменьшении количества жира в рационе стеаторея может отсутствовать [95]. Клинические симптомы нарушения абсорбции жирорастворимых витаминов: дефицит витамина К — экхимозы, витамина Е — атаксия, периферическая нейропатия, витамина А — ухудшение зрения, ксерофтальмия, витамина D — мышечные спазмы, остеопороз. Кроме того, клинические последствия ЭПН могут включать гипероксалурию, наличие оксалатных камней в мочевых путях, почечную недостаточность, нарушение когнитивной функции и, следовательно, снижение работоспособности [95]. Уменьшение абсорбции жирорастворимых витаминов возможно и в отсутствие стеатореи у пациентов с ЭПН легкой и умеренной степени [96].

2.3. Лабораторная диагностика

Адекватная оценка экзокринной функции ПЖ затруднена, поскольку специфические методы диагностики дороги и труднодоступны. Существуют прямые и непрямые методы оценки экзокринной функции. Прямые методы включают сбор панкреатического секрета при интубации ДПК и стимуляции ПЖ экзогенными гормонами или пищей. Несмотря на то что прямые методы наиболее чувствительны и специфичны в отношении оценки экзокринной функции ПЖ, их высокая стоимость и инвазивность создают ограничения для широкого использования в клинической практике.

2.3.1. Прямые методы

Прямой метод оценки функции ПЖ (секретинпанкреозиминный тест) не только характеризуется инвазивностью, высокой стоимостью и сложностью в выполнении. На момент подготовки настоящих Рекомендаций он недоступен, в связи с тем что основной стимулятор панкреатической секреции — секретин — не зарегистрирован как препарат для медицинского применения на территории РФ, а единственный аналог

холецистокинина — Takus® — не доступен на рынке. На основании результатов прямых исследований невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП.

2.3.2. Непрямые методы

Непрямые тесты дешевле и проще для выполнения, однако имеют низкую чувствительность и специфичность, поскольку они изначально были разработаны только для выявления нарушений переваривания жиров (мальдигестия) вследствие поражения ПЖ (табл. 3).

Исследования кала

Микроскопическое исследование кала с целью определения капелек жира может быть использовано в качестве скринингового теста на наличие мальабсорбции. В этой простой качественной методике используют краситель судан III, который позволяет визуализировать капельки нейтрального жира. Методика характеризуется низкой воспроизводимостью, поэтому требуется подтверждение полученных данных с помощью других методов.

Количественное определение жира в 3-дневном кале считают «золотым стандартом» диагностики и количественной стратификации стеатореи, хотя оно не позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатореей панкреатической и непанкреатической этиологии. Наиболее часто применяют метод Van de Kramer [97]: пациент в течение 3–5 дней должен принимать пищу, содержащую 100 г жира [98]. В течение 72–96 ч проводят сбор образцов кала для дальнейшего анализа.

Определение содержания жира в кале методом кислотного стеатокрита. Гомогенизированный кал центрифугируют при скорости 15000 об./мин для разделения жировой и водной фаз и отделения их от общего осадка [99]. В норме у взрослых

и детей старше 6 мес липидная фаза составляет менее 10% объема кала. Для повышения чувствительности этого теста к гомогенату кала можно добавить перхлорную кислоту [100]. Результаты определения кислотного стеатокрита коррелируют с результатами определения жира в 3-дневном кале [101, 102].

Фотометрическое определение содержания химотрипсина в кале проводят после растворения химотрипсина посредством добавления детергента [103]. Этот тест удобен, хорошо воспроизводим и обладает хорошей чувствительностью, а также позволяет надежно дифференцировать наличие и отсутствие панкреатической недостаточности у пациентов. Установлена корреляция данных, полученных с помощью этого теста, с результатами тестов по прямой оценке секреции после гуморальной стимуляции холецистокинином /секретинном [104, 105].

Определение активности эластазы-1 в кале с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Этот показатель считается более чувствительным и специфичным в диагностике панкреатической недостаточности по сравнению с определением активности химотрипсина кала [106–108]. Более того, специфичность по отношению к человеческой эластазе позволяет проводить исследование без отмены ферментной терапии. В связи с этим данный анализ получил большее распространение в клинической практике. Активность эластазы ниже 200 мкг на 1 г кала свидетельствует о наличии легкой ЭПН, ниже 100 мкг/г — о тяжелой ЭПН. Основное показание к определению химотрипсина в кале — контроль за проведением назначенной терапии.

Определение метаболитов жира в выдыхаемом воздухе

Методы диагностики с определением радиоактивных или нерадиоактивных изотопов в выды-

Таблица 3
Чувствительность (%) и специфичность (%) основных методов диагностики ЭПН
Table 3
Sensitivity and specificity of basic diagnostic tests for PEI

Method	Mild EPI, sensitivity	Moderate EPI, sensitivity	Severe EPI		SE
			sensitivity	specificity	
Stool elastase test, ELISA	54	75	95	85 (96/79) ¹	1a/b
Qualitative fecal fat test	0	0	78	70 ²	
Chymotrypsin activity stool test	< 50	≈60	80–90	80–90	1a/b
¹³ C-triglyceride breath test	62–100		90–100	80–90	1b/2b

¹ Приведен средний показатель специфичности, в скобках — показатели специфичности у здоровых лиц и пациентов с заболеваниями ПЖ.

² Чувствительность и специфичность рассчитывали относительно количественного метода определения жира в кале.

хаемом воздухе основаны на том, что принятые с пищей жиры подвергаются гидролизу, в основном панкреатической липазой, и всасываются в тонкой кишке в виде свободных жирных кислот и моноглицеридов, после чего поступают в печень, где в ходе окислительного метаболизма происходит высвобождение углекислоты. Наиболее часто используют три триглицерида — триоктаиноин, трипальмитат и триолеин. Триолеиновый дыхательный тест считается более специфичным в сравнении с остальными [109], однако он не прошёл полной валидации как метод диагностики стеатореи по сравнению с количественным определением жира в кале [93, 110]. Кроме того, эти тесты не позволяют дифференцировать мальабсорбцию жира панкреатической и непанкреатической этиологии. Клиническое применение дыхательных тестов с изотопными метками для диагностики ЭПН по-прежнему ограничено крупными специализированными центрами вследствие высокой стоимости и нестабильности субстратов, длительности процедуры с забором многочисленных проб.

Определение продуктов гидролиза в моче

При исследовании мочи используют невсасывающиеся субстраты, которые специфически разрушаются панкреатическими ферментами. Это приводит к высвобождению быстро всасываемого маркера, который конъюгируется в печени и затем выделяется с мочой. В этих исследованиях используют два субстрата — бентиромид и дилаурат флюоресцина [111–113]. После приема субстрата внутрь в течение определённого времени пациент собирает образцы мочи. Тест повторяют на 2-й день для внесения поправки на почечный клиренс. Метод определения метаболитов в моче в настоящее время вытеснен более простыми анализами, которые характеризуются более высокой специфичностью и чувствительностью.

Оценка трофологического статуса

Лабораторную оценку трофологического статуса проводят на основании простых общеклинических показателей: уровня общего белка, альбумина, гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови. Расширение спектра биохимических маркеров трофологической недостаточности до определения концентраций ретинолсвязывающего белка, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, трансферрина, магния, цинка позволяет детально оценить трофологический статус больного ХП [114]. Нарушение всасывания жира также приводит к дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) [94]. Возможно возникновение дефицита витамина В₁₂, поскольку нарушается его высвобождение из связи с внутренним фактором Кастла эндопептидазами ПЖ.

Кроме того, возможен дефицит железа, особенно после операций на ПЖ, при которых выключают ДПК — основное место всасывания железа — из пассажа пищи. Снижение желудочной секреции после резекции желудка или при длительном приёме *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) нарушает восстановление трехвалентного иона железа в более доступную для абсорбции двухвалентную форму, в результате чего возникает дефицит железа.

Для выявления трофологической недостаточности, возникшей на фоне ЭПН, необходимо выполнить анализы на преальбумин, ретинолсвязывающий белок, 25-ОН-холекальциферол (витамин D) и минералы/микроэлементы, включая сывороточное железо, цинк и магний (**УДД 2С, УУР А**).

Комментарий. *Трофологическая недостаточность, вызванная ЭПН, не отличается от нарушений питания вследствие других причин, с чем связано отсутствие строго специфичных маркеров панкреатогенной мальнутриции [114].*

2.4. Инструментальная диагностика

В практическом отношении важно учитывать возможность использования результатов лучевой диагностики (визуализации) не только для подтверждения ХП, но и для оценки вероятности наличия ЭПН.

• Симптомы ХП (морфологические изменения) и функциональные нарушения обычно развиваются параллельно, хотя это наблюдается не у всех пациентов (**УДД 1b, УУР А**).

Комментарий. *У большинства пациентов с ХП отмечается ассоциация между тяжестью морфологических и функциональных изменений, но у 25% больных обнаруживают их несоответствие [115].*

Проведение *магнитно-резонансной холангиопанкреатографии* (МРХПГ) после стимуляции панкреатической секреции инъекцией секретина для полуколичественной оценки функции ПЖ по объёму панкреатического сока, поступающего в ДПК, продемонстрировало свою эффективность в клинической практике [116, 117]. К сожалению, этот метод исследования не доступен в РФ, поскольку секретин не зарегистрирован как препарат для медицинского применения.

• Стимуляция секретинном увеличивает диагностический потенциал МРХПГ при обследовании пациентов с подтвержденным/предполагаемым ХП (**УДД 1С, УУР А**).

Комментарий. *Внутривенное введение секретина стимулирует экзокринную функцию ПЖ и увеличивает объем секрета эпителия протоковой системы ПЖ. Более качественная визуализация протока ПЖ и его патологически изменённых боковых ветвей по сравнению с тако-*

вой при МРХПГ без стимуляции обеспечивает увеличение чувствительности диагностики ХП с 77 до 89% [118]. Исследование позволяет провести полуколичественную оценку экзокринной функции ПЖ [34], коррелирующую с тяжестью ХП [119], а также диагностировать внутритрипотоковые новообразования ПЖ.

Методика эндоскопического ультразвукового исследования со стимуляцией секретинном позволяет, помимо надежной визуализации протоков ПЖ, оценить повременную эвакуацию содержимого ДПК после введения секретина, воспроизводя, таким образом, классический секретинный тест с помощью эндоскопии. Проблемами являются небольшой опыт применения этого метода и отсутствие валидации, чем объясняется отсутствие этого метода во всех национальных зарубежных рекомендациях по диагностике панкреатической недостаточности. В России главное препятствие для его использования — отсутствие зарегистрированного секретина.

Наиболее точным методом определения соотношений компонентов МТ является **двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия**, однако он дорогой и инвазивный.

• **Заместительная ферментная терапия (ЗФТ)** показана больным при увеличении выделения жира с калом (более 15 г/сут). Если количественное определение стеатореи невозможно, то ЗФТ назначают пациентам в тех случаях, когда снижение функции ПЖ, согласно результатам лабораторных или инструментальных исследований, сопровождается клинической симптоматикой мальдигестии и/или мальабсорбции (**УДД 1б, УУР А**).

Комментарий. В том случае, если пациент теряет более 7% от массы жира, принятого с пищей [97], стеаторея считается доказанной [98, 120]. При определении коэффициента абсорбции жира (КАЖ) требуются соблюдение пациентом диеты, предусматривающей потребление 100 г жира в день, в течение 5 дней и сбор всего кала за последние 3 дня этого 5-дневного периода. Неудобства, обусловленные техникой проведения исследования, как для пациентов, так и для сотрудников лабораторий сделали этот тест малоприменимым. У пациентов с ЭПН рекомендуется определять содержание жирорастворимых витаминов в крови при установлении диагноза и контролировать эти показатели ежегодно. Пониженный уровень жирорастворимых витаминов является самостоятельным показанием к проведению ЗФТ, даже в отсутствие клинически выраженной стеатореи, при доказанном поражении ПЖ (ХП, перенесенный ОП, резекция, опухоль) [121].

Дыхательная проба со смешанными триглицеридами, меченными ^{13}C , является аль-

тернативой оценке КАЖ как для диагностики ЭПН, так и для оценки эффективности ЗФТ, а с помощью новых модификаций теста можно выявлять лёгкую и умеренную ВППЖ. Однако и у этого теста есть ограничения, касающиеся специфичности (ложноположительные результаты при непанкреатической мальабсорбции жира) [122], кроме того, он еще недостаточно широко доступен. В РФ этот тест также недоступен из-за отсутствия субстрата (триглицеридов, меченных ^{13}C).

• Пациентам с трофологической недостаточностью ЗФТ показана при умеренно выраженной стеаторее (7–15 г/сут) (**УДД 1б, УУР А**).

Комментарий. Количественное определение жира в 3-дневном кале считается «золотым стандартом» диагностики и количественной стратификации стеатореи, хотя он не позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатореей панкреатической и непанкреатической этиологии. Наиболее часто применяют метод *van de Kramer* [97].

• В клинической практике для диагностики ЭПН показано проведение неинвазивного теста для оценки активности эластазы-1 в кале с помощью ИФА (**УДД 1б, УУР А**).

Комментарий. Определение активности эластазы-1 в кале с помощью ИФА — простой и доступный анализ для косвенной и неинвазивной оценки секреции ПЖ, считается более чувствительным и специфичным в диагностике панкреатической недостаточности, более того, специфичность по отношению к человеческой эластазе позволяет проводить исследование без отмены ЗФТ [106–108]. Уровень эластазы ниже 200 мкг на 1 г кала свидетельствует о наличии легкой ЭПН, ниже 100 мкг/г — о тяжелой ЭПН. Необходимо учитывать вероятность ложноположительных результатов у больных с диареей другого происхождения из-за разжижения кала [123].

• При появлении или усилении симптоматики, которая может быть связана с ЭПН, необходимо повторно выполнять лабораторные исследования функции ПЖ для своевременной коррекции терапии (**УДД 2б, УУР В**).

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

Основная цель терапии ЭПН состоит в устранении синдрома мальдигестии/мальабсорбции и поддержании адекватного трофологического статуса. В идеале лечение должно в точности имитировать ритм экзокринной секреции нормальной ПЖ по таким параметрам, как количество, состав, время начала и продолжительность

активности ферментов в просвете желудочно-кишечного тракта.

3.1.1. Диетотерапия и коррекция образа жизни

В лечении пациента с ЭПН необходимо участие диетолога для первоначальной оценки адекватности питания пациента и оптимизации потребления белков и энергетических веществ, а также для обеспечения поступления необходимого количества витаминов и микроэлементов [121]. Диетолог также может участвовать в дальнейшем ведении пациента, контролируя соблюдение им диетических рекомендаций, режима приёма ферментных препаратов и оценивая степень дефицита питательных веществ.

Употребление жиров

Пациентам с заболеваниями ПЖ рекомендуют диету с суточным содержанием жира 20 г [91], однако чаще всего им советуют ограничить употребление жирной пищи для минимизации панкреатической секреции, абдоминальной боли и прогрессирования панкреатита. Кроме того, больные с ЭПН и мальабсорбцией нередко самостоятельно ещё больше ограничивают употребление жира для уменьшения выраженности неприятных симптомов стеатореи: вздутия живота и болей, обусловленных нарушением процессов пищеварения в тонкой кишке. Диета с низким содержанием жиров включает меньшее количество энергетических веществ, а при ограничении употребления жира уменьшается поступление жирорастворимых витаминов, всасывание которых уже снижено на фоне ЭПН [121]. Более того, для сохранения активности липазы во время прохождения пищи по тонкой кишке требуется присутствие триглицеридов [124, 125]. При исследовании экспериментальной модели ЭПН переваривание и всасывание жира были более активными, если ферментные препараты принимали вместе с пищей, обогащенной жирами, чем в тех случаях, когда использовали диету с пониженным содержанием жира [126].

В клинических исследованиях использование диет с высоким содержанием жиров и адекватной ЗФТ давало хорошие результаты. В двойном слепом плацебоконтролируемом *рандомизированном клиническом исследовании* (РКИ) было показано, что больным ХП с ЭПН не требуется ограничивать потребление жира, если им назначают адекватную ферментную терапию [127]. В этом исследовании пациенты употребляли в сутки 100 г жира и более. В другом РКИ оценивали эффективность диетотерапии в сочетании с ЗФТ при неоперабельном раке ПЖ [46]. Пациентам рекомендовали употреблять столько жира, сколько они могут перенести, и разделять суточный

рацион на 6 приёмов. Энергетическая ценность пищи у пациентов, получавшие ферментную терапию, составила 8,42 МДж/сут, тогда как в группе пациентов, принимавших плацебо, — 6,66 МДж/сут.

Пациентам с ЭПН не рекомендуют ограничивать употребление жиров. После определения количества жиров в рационе показан приём их нормального количества (примерно 30% калорийности пищи нужно обеспечивать за счёт жиров) [121]. Некоторым пациентам, например при прогрессирующем похудении, может быть рекомендовано более высокое содержание жиров в пище. Адекватное потребление жира приводит к увеличению общей энергетической ёмкости пищи и нормализации поступления жирорастворимых витаминов.

Целесообразность применения *среднецепочечных триглицеридов* (СЦТ) в диетотерапии пациентов с ЭПН остаётся спорным вопросом. СЦТ обладают двумя важными свойствами, которые теоретически могут быть полезны при лечении ЭПН. Во-первых, для их всасывания не требуется присутствие панкреатических ферментов или желчи. Во-вторых, они не стимулируют экзокринную панкреатическую секрецию. Терапевтическую эффективность СЦТ оценивали в нескольких клинических исследованиях. В перекрёстном исследовании с участием 6 больных ХП с тяжёлой ЭПН не выявлено преимуществ СЦТ как в отсутствие, так и на фоне ЗФТ [128]. При этом ЗФТ улучшала абсорбцию СЦТ у детей с муковисцидозом и пациентов, находившихся на элементной диете после тотальной панкреатэктомии [129, 130].

Многие пациенты плохо переносят СЦТ, которые могут вызывать такие побочные эффекты, как боли в животе, тошнота и диарея. Кроме того, масло, содержащее СЦТ, чувствительно к нагреванию, поэтому его нельзя использовать для жарки и выпечки, а лучше добавлять в уже приготовленную пищу. СЦТ могут быть источником дополнительных калорий, что может быть полезно больным с тяжёлой трофологической недостаточностью.

При достаточной переносимости, для того чтобы повысить энергетическую ценность пищи, нужно придерживаться следующих рекомендаций:

- использовать молочные продукты с нормальной жирностью вместо обезжиренных;
- использовать мягкие жиры (например, сливочное и арахисовое масло, маргарин, сливочный сыр), при достаточной переносимости — вместе с крекерами, овощами, картофельным пюре. Моно- полиненасыщенные жиры предпочтительнее, чем насыщенные;
- употреблять продукты с высоким содержанием жира: орехи, семечки, сыр, крекеры и печенье;

Коэффициенты пересчета единиц активности панкреатических ферментов [136]

Таблица 4

Table 4

Conversion coefficients for digestive enzymes activity [136]

Enzymes	European Pharmacopoeia (Eur Ph)	Federation Internationale Pharmaceutique (FIP)	British Pharmacopoeia (BP)	United States Pharmacopoeia (US Ph)
Lipase	1	1	1	1
Amilase	1	1	1	4,15
Protease	1	1	1*	62,5

*Только свободные протеазы для панкреатина; общие протеазы для экстракта ПЖ (панкреалипаза).

- после приёма пищи употреблять десерты с высоким содержанием жира (например, чизкейк, пудинг, мороженое, крем);
- основное блюдо должно содержать в основном белок (например, мясо, рыба, курица, яйца, соевый/овощной белок);
- при употреблении продуктов с пониженным содержанием жира (свежие и сушеные фрукты, овощи, хлеб) дополнительно принимать жиры: маргарин, орехи, сливки или масло;
- обогащать молоко (добавлять к свежему молоку сухое обезжиренное молоко) для повышения содержания белка и энергии, добавлять его к сухим завтракам, в чай и кофе, при изготовлении крема и десертов и т.д.;
- использовать доступные пищевые добавки, если по-прежнему не удается добиться увеличения МТ.

Частота приёма пищи и размер порций

Для равномерного поступления питательных веществ дневной рацион лучше разделить на 6 или большее количество порций небольшого объема. Порция меньшего объема в сочетании с соответствующей ферментной терапией способствует снижению потерь жира вследствие нарушения всасывания. Пациенты с ЭПН хуже переносят порции пищи большого объема из-за тошноты или снижения аппетита, кроме того, при большом объеме пищи требуется больше времени для перемешивания ее с ферментами в желудке.

Пациенты часто лучше переносят меньшие по объему и чаще употребляемые порции пищи. Это способствует более быстрому восстановлению энергетического, белкового и микроэлементного баланса.

Воздержание от употребления алкоголя

Алкоголь подавляет секрецию желудочной липазы и ухудшает всасывание жира [91], поэтому при любой ЭПН важно строгое воздержание от употребления алкоголя [121]. Данные о возможности восстановления экзокринной функции ПЖ после прекращения приёма алкоголя

противоречивы: согласно результатам некоторых исследований, ЭПН может быть обратима [131, 132], другие исследования показывают, что ЭПН прогрессирует, несмотря на отказ от алкоголя [133], тем не менее у пациентов, которые продолжают употреблять алкоголь, ЭПН прогрессирует быстрее [134].

3.1.2. Заместительная терапия панкреатическими ферментами

Заместительная терапия панкреатическими ферментами — основной компонент лечения больных с ЭПН. Важно создать достаточную ферментную активность в просвете ДПК одновременно с поступлением пищи, чтобы восстановить нарушенное переваривание химуса и нормализовать всасывание пищевых веществ.

В капсулированных препаратах используют рН-чувствительное покрытие, которое защищает ферменты панкреатина от разрушения кислым содержимым желудка. Таким образом, в ДПК поступают интактные ферменты, и здесь покрытие быстро растворяется в щелочной среде и ферменты высвобождаются в просвет пищеварительного тракта [135].

Эффективность ЗФТ зависит от содержания ферментов, размеров частиц препарата, способности энтеросолюбивой оболочки растворяться при достижении нейтральных значений рН и других факторов. Эти факторы следует учитывать при выборе режима дозирования ферментных препаратов. Они также влияют на биоэквивалентность различных лекарственных композиций.

В разных странах приняты различные единицы измерения содержания панкреатических ферментов и их активности. Коэффициенты для перевода единиц ферментативной активности представлены в табл. 4. Качество и состав препарата или лекарственной композиции должны соответствовать описанию, приведённому в соответствующей фармакопее. Поскольку ферменты представляют собой белки, при хранении их активность со временем уменьшается. Измеренная активность ферментов, как правило, выше заявленной, что позволяет обеспечить минимальную необходимую активность на конец срока годности препарата.

При одновременном поступлении пищевых веществ и ферментов в просвет ДПК эффективность ЗФТ может снизиться [135]. Установлено, что размер частиц ферментного препарата может быть значимым фактором, определяющим скорость транзита ферментов из желудка относительно скорости эвакуации пищи [137], однако имеющиеся исследования выполнены на небольших выборках и результаты их не всегда однозначны. Так, в исследовании с участием 9 здоровых добровольцев было показано, что микросферы диаметром 1 мм выходят из желудка быстрее, чем микросферы диаметром 2,4 или 3,2 мм, при приёме вместе с порциями куриной печени массой 420 или 100 г. В то же время в этом исследовании установлено отсутствие различий в скорости в эвакуации из желудка частиц диаметром 2,4 и 3,2 мм. Сравнение эффективности препаратов с размером микросфер 1,0–1,2 и 1,8–2,0 мм у 10 пациентов с ЭПН показало, что у 3 из них наблюдалось более раннее начало ферментативной активности [138]. Липолитическая активность микросфер меньшего размера была на 25% выше в течение всего времени выполнения пробы, однако различия были статистически недостоверны ($24,7 \pm 13,0$ и $21,0 \pm 8,7\%$ соответственно; $p < 0,10$). Скорость эвакуации из желудка микросфер диаметром 2 мм у больных ХП была даже выше, чем скорость эвакуации твёрдой пищи: 50% препарата вышло из желудка за 24 мин, пробного завтрака — за 52 мин [139].

Сравнение эффективности микросфер (1–2 мм в диаметре) и мини-микросфер (0,7–1,25 мм в диаметре) в перекрёстных РКИ [140, 141] не выявило различий в содержании жира в кале и коэффициенте абсорбции жира при приёме мини-микросфер (81,9%) и микросфер (83,3%).

В целом результаты исследований свидетельствуют о том, что частицы диаметром 2 мм и менее перемешиваются с пищей в желудке и одновременно с химусом попадают в просвет ДПК.

Все пищеварительные ферменты, особенно липаза, подвержены инактивации в кислой среде. В современных препаратах ферменты защищены от денатурации энтеросолюбильной оболочкой, чувствительной к рН окружающей среды. Полимерное покрытие этих препаратов разработано таким образом, чтобы высвободить ферменты при контакте с более щелочной средой в просвете ДПК. Если после попадания в просвет кишечника высвобождение ферментов происходит слишком медленно, ферменты активируются лишь в дистальных отделах тонкой кишки. В просвете ДПК в норме рН составляет от 6,0 до 7,0, однако после приёма пищи он снижается до значений около 5,5. Согласно результатам исследований *in vitro*, покрытие большинства препаратов растворяется в течение различного времени при рН

5,0–6,0 [142–144]. Большинство препаратов растворяется более чем на 90% в течение 30 мин при рН выше 6,0. Эти данные свидетельствуют о том, что даже препараты, содержащие одинаковую дозу ферментов, могут различаться по клиническому эффекту в зависимости от скорости начала и динамики ферментативной активности.

Ферментные препараты нужно принимать во время каждого приёма пищи, которая содержит даже небольшое количество жира. Ферменты не следует принимать вместе с пищевыми продуктами, не содержащими жир, такими как фрукты, соки, морсы и т.п.

У пациентов с ЭПН адекватная ЗФТ приводит к уменьшению дефицита питания, устранению биохимических признаков нарушения питания, способствует восстановлению исходной МТ и улучшает качество жизни [145, 146].

- Пациентам с ЭПН необходима консультация диетолога для подбора оптимальной диеты. Показан дробный приём пищи: небольшими порциями и часто (**УДД 4, УУР В**).

- Пациенты с ЭПН должны прекратить употребление алкоголя (**УДД 3а, УУР А**).

- Пациентам с ЭПН, которым проводят ЗФТ, следует назначать диету с нормальным содержанием всех основных компонентов пищи и витаминов (жиры должны обеспечивать не менее 30% от общей калорийности пищи) (**УДД 2б, УУР А**).

- Препараты пищеварительных ферментов следует принимать одновременно с пищей или сразу после еды. Прием препаратов панкреатина необходимо равномерно распределять в течение дня на все основные и дополнительные приемы пищи (**УДД 1А, УУР А**).

Комментарий. Эффективность ферментов ПЖ зависит от адекватности перемешивания микрочастиц панкреатина с химусом, что определяет необходимость принимать препарат во время еды. Если за один приём пищи нужно принять больше одной капсулы, разумно разделить дозу и принимать дробно во время еды.

- Пациентам с упорной трофологической недостаточностью можно назначить СЦТ в качестве дополнительного источника энергии (**УДД 4, УУР В**).

- Эффективность ЗФТ оценивают прежде всего по динамике клинических показателей (ИМТ, стеаторея, метеоризм), клинических симптомов дефицита жирорастворимых витаминов и лабораторных показателей: уровня преальбумина, ретинолсвязывающего белка и витамина D (**УДД 2б, УУР В**).

Комментарий. Несмотря на то что исчезновение клинических симптомов мальабсорбции считают самым важным критерием эффективности ЗФТ, связанным с улучшением качества жизни, последние исследования показали, что

уменьшение выраженности симптомов не всегда сочетается с нормализацией трофологического статуса. Оптимальным критерием оценки эффективности ЗФТ является нормализация параметров трофологического статуса, как антропометрических, так и биохимических [147].

Отсутствие полноценного эффекта ЗФТ может быть обусловлено вторичными механизмами. Успех ЗФТ нельзя оценивать по активности эластазы кала, поскольку в этом случае измеряют только концентрацию натурального человеческого фермента, а не полученного извне, содержащегося в панкреатине. Анализ, проводимый с целью оценки экскреции химо-трипсина с калом, не дает информации о влиянии ЗФТ на пищеварение и всасывание питательных веществ, однако его можно использовать для проверки приверженности больного терапии (низкие значения свидетельствуют о недостаточном количестве принимаемых препаратов) [148]. Только дыхательная проба с триглицеридами, мечеными ^{13}C , позволяет эффективно оценить усвоение жира и пригодна для мониторинга эффективности ЗФТ [149].

3.1.3. Применение антисекреторных препаратов

Вследствие нарушения продукции бикарбонатов [1] при заболеваниях ПЖ рН в просвете ДПК у пациентов с ХП может быть существенно ниже нормы. У некоторых пациентов с ЭПН вследствие ХП рН в ДПК снижается до значения ниже 4,0 через 100 мин после приёма пищи [150]. При таком низком значении рН может нарушаться высвобождение панкреатических ферментов, заключённых в энтеросолюбильную оболочку, с соответствующим снижением их эффективности. Таким образом, подавление кислотности может способствовать улучшению абсорбции жиров за счёт создания более благоприятной среды для ферментативной активности в просвете ДПК.

Для исследования роли антисекреторной терапии в лечении ЭПН применяли несколько препаратов из группы ИПП [151]. В целом не все результаты исследований подтверждают улучшение переваривания и всасывания жира у больных с ЭПН на фоне ферментной терапии [152]. Однако эти препараты могут оказаться полезными при лечении тех пациентов, у которых сохраняются симптомы ЭПН, особенно стеаторея, на фоне терапии ферментами.

Эти данные согласуются с результатами другого исследования с участием 11 пациентов с муковисцидозом, у которых на фоне ферментной терапии экскреция жира с калом составляла более 10% [153]. В ходе этого двойного слепого плацебоконтролируемого исследования проводили оценку подавления желудочной кислотности

на фоне приёма омепразола. Добавление 20 мг омепразола к проводимой терапии способствовало достоверному снижению потери жира с калом.

Эффективность омепразола оценивали в другом рандомизированном перекрестном исследовании, включавшем 15 пациентов с муковисцидозом, у которых отмечалась остаточная стеаторея, несмотря на высокодозную ЗФТ (≥ 10 тыс. ед. липазы/кг в сутки) [154]. В ходе этого исследования было показано, что омепразол приводит к значимому улучшению переваривания и абсорбции жиров. Средняя потеря жира с калом снизилась с 13 до 5,5 г/сут с таким же улучшением при подсчете коэффициента абсорбции жира. Коэффициент абсорбции жира составлял 87% без антисекреторной терапии и 94% на фоне приёма омепразола.

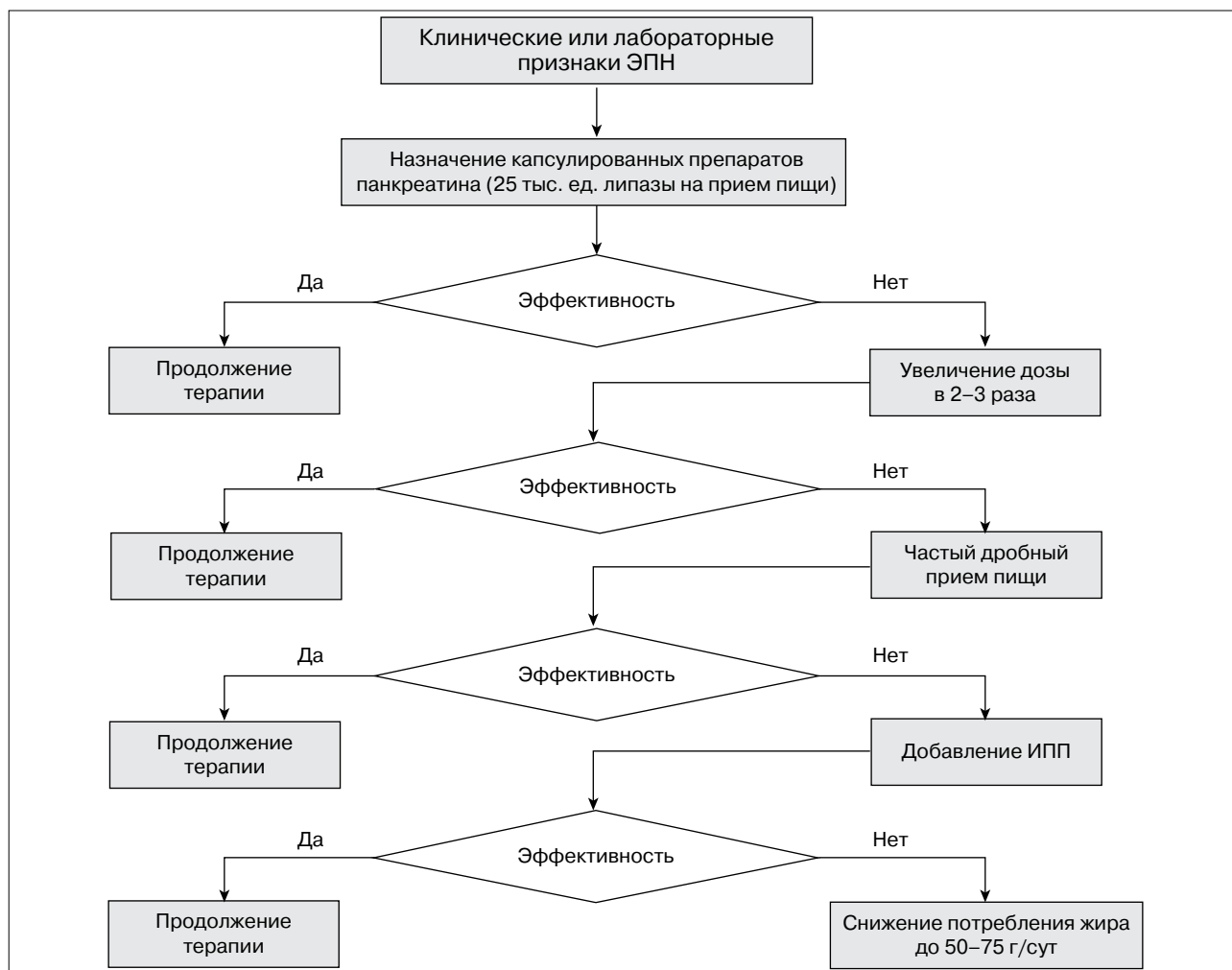
У здоровых субъектов количество пищеварительных ферментов, высвобождаемых после приема пищи, намного превышает их количество, необходимое для нормального пищеварения [135]. При ЭПН количества ферментов в диапазоне от 5 до 10% от нормального суммарного объёма может оказаться достаточно для улучшения пищеварения и уменьшения выраженности клинической симптоматики [155].

Зависимость между дозировкой панкреатических ферментов и сохранением мальабсорбции и мальдигестии не является линейной, необходим индивидуальный подбор терапии до достижения эффективной дозы. У взрослых начальная рекомендуемая доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы с каждым приемом пищи [91, 136]. Далее дозу можно титровать до достижения максимальной в 75–80 тыс. ед. липазы на каждый прием пищи.

Время приёма ферментов относительно употребления пищи может оказывать влияние на эффективность панкреатических ферментов. В перекрестном исследовании с участием 24 пациентов с ЭПН проводили оценку эффективности ферментной терапии. Пациенты получали 40 тыс. ед. липазы в течение 3 последовательных однонедельных периодов: непосредственно перед приемом пищи, во время или сразу после него [156]. Результаты исследования свидетельствуют, что переваривание жира более эффективно, если ферменты принимают во время или сразу после приема пищи.

Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при отдельных состояниях описаны в последующих разделах.

ЗФТ является основой медикаментозного лечения ЭПН. Современные препараты содержат экстракт ПЖ в мини-микросферах или микротаблетках с рН-чувствительным энтеросолюбильным покрытием, заключённых в капсулы. Ферменты перемешиваются в желудке с химусом, однако при этом они защищены от инактивации энтеросолюбильной оболочкой. Затем ферменты попадают из



Алгоритмы ведения пациента с ЭПН
Algorithm of PEI management

желудка в ДПК одновременно с химусом. Более высокий pH в ДПК обуславливает растворение покрытия и высвобождение ферментов, которые должны обеспечивать переваривание и последующее всасывание пищи в начальных отделах тощей кишки. Не все препараты, используемые для проведения ЗФТ, равноценны, хотя для оценки клинического значения этих различий необходимо дальнейшее проведение исследований.

При лечении пациентов с ЭПН начинать ЗФТ следует с назначения панкреатических ферментов в наименьших рекомендуемых дозах и далее постепенно повышать дозу, титруя её до наименьшей эффективной. У взрослых максимальная рекомендуемая доза составляет 75–80 тыс. ед. липазы на одну порцию пищи. У пациентов, у которых сохраняются симптомы ЭПН, несмотря на применение ферментов в высоких дозах, к ЗФТ можно добавить антисекреторные препараты (см. рисунок).

• При недостаточной эффективности ЗФТ показано дополнительное назначение антисекреторных препаратов (**УДД 4, УУР В**).

Комментарий. Подавление желудочной секреции с помощью ИПП компенсирует недостаточный ответ на начальную дозу пищеварительных ферментов. Пока неясно, что более эффективно при лечении этих пациентов — повышение дозы ферментов или добавление ИПП, поэтому обе стратегии следует рассматривать как приемлемые [34]. У пациентов с ХП часто отмечается избыточный бактериальный рост в кишечнике, что может быть причиной рефрактерности к проводимой терапии.

3.1.4. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при остром панкреатите

У большинства пациентов в течение 1-го года после ОП развивается ЭПН, поэтому следует исследовать функцию ПЖ в первые 6–12 мес после перенесённого приступа, а при выявлении ЭПН необходимо контролировать показатели переваривания пищи и трофологический статус пациента до 7 лет.

Известно только одно плацебоконтролируемое РКИ, в котором оценивали эффективность панкреатических ферментов при ОП [157]. Пациенты получали ферменты в общей суточной дозе 96 тыс. липолитических единиц, которая была разделена на 4 приёма, в течение 5 дней и более. В результате не было выявлено значимых различий в оценках по шкале боли, в потребности в анальгетиках, длительности госпитализации или частоте развития осложнений по сравнению с таковыми у пациентов, получавших плацебо.

Всех пациентов, перенесших ОП, необходимо обследовать на наличие симптомов ЭПН. После панкреонекроза все пациенты, независимо от наличия клинических проявлений стеатореи, должны получать панкреатические ферменты с последующим контрольным исследованием в период восстановления.

Поскольку длительность восстановления экзокринной функции ПЖ зависит от тяжести ОП, целесообразно назначать ферменты больным, перенесшим приступ некротического ОП, сразу после восстановления нормального приёма пищи, затем контролировать экзокринную функцию в восстановительном периоде.

Рекомендации по проведению ЗФТ при ОП:

- После приступа ОП пациенты должны находиться под наблюдением в течение 6–18 мес для своевременной диагностики ЭПН (**УДД 2b, УУР В**).

- Пациентам, перенесшим приступ некротического ОП, следует назначать приём панкреатических ферментов внутрь и затем контролировать экзокринную функцию в восстановительном периоде (**УДД 4, УУР В**).

3.1.5. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при хроническом панкреатите

ХП является наиболее частой причиной развития ЭПН [158]. Мальдигестия и мальабсорбция развиваются у большинства пациентов, однако клинически выраженная стеаторея часто не проявляется вплоть до поздней стадии заболевания, поэтому, для того чтобы своевременно начать терапию, рекомендуется активно обследовать пациентов с ХП.

Общие принципы терапии ХП в основном состоят в купировании симптомов, диетотерапии и лечении осложнений [159]. К пациентам с ХП применимы общие диетические рекомендации для пациентов с ЭПН (частое дробное питание, приём нормального количества жира с пищей). Они позволяют не только уменьшить выраженность стеатореи и боли, но также существенно улучшить качество жизни больных [160]. ЗФТ улучшает абсорбцию жира, однако при этом может сохраняться стеаторея [127, 161, 162].

Небольшое плацебоконтролируемое исследование, включавшее 29 пациентов с ХП [161], продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий между группами в отношении большинства симптомов ЭПН, однако у пациентов, получавших ЗФТ, отмечалась тенденция к уменьшению частоты дефекаций и улучшению консистенции кала [163]. Проведение ЗФТ при лечении больных ХП в многоцентровом плацебоконтролируемом РКИ обеспечило достоверное снижение выраженности стеатореи, нормализацию консистенции кала и уменьшение частоты дефекаций [127].

Использование протеаз для купирования боли основывается на концепции подавления экзокринной панкреатической секреции по механизму обратной связи [164]. Снижение протеолитической активности в ДПК при ХП может быть причиной непрерывной стимуляции секреторной функции ПЖ [165]. Существует предположение, что препараты панкреатина могут стимулировать рецепторы в проксимальном отделе тонкой кишки и запускать механизм отрицательной обратной связи, который подавляет базовую панкреатическую секрецию [166], что ведёт к снижению внутрипротокового давления и уменьшению выраженности боли [165, 167, 168]. Кроме того, с помощью ЗФТ может быть устранено нарушение моторики толстой кишки, возникающее вследствие стеатореи и мальабсорбции [169].

В 1997 г. при проведении мета-анализа не было обнаружено существенного уменьшения выраженности боли при ХП на фоне ЗФТ [170]. Однако проспективное многоцентровое исследование показало достоверное улучшение качества жизни при лечении ферментными препаратами [146]. Таким образом, в настоящее время нет однозначного представления о влиянии ферментной терапии на выраженность боли при ХП [171]. Тем не менее в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации по лечению пациентов с болевой формой ХП имеется положение о пробной терапии панкреатическими ферментами в высокой дозе в сочетании с антисекреторными препаратами перед использованием эндоскопических или хирургических методов лечения [172].

Между дозой панкреатических ферментов и эффективностью ЗФТ нет прямой зависимости [80]. Минимальной дозой, которая может обеспечить нормальное переваривание пищи, считают 5% от нормального количества секретируемых пищеварительных ферментов [173], т.е. 25–50 тыс. ед. липолитической активности на приём пищи [174]. Основным фактором, ухудшающим биодоступность пищеварительных ферментов при ХП, является их инактивация под воздействием кислоты, чему способствует снижение продукции бикарбонатов поджелудочной железой [91].

В настоящее время на фармацевтическом рынке доступно несколько препаратов панкреатических ферментов в виде таблеток, капсул или микрокапсул в энтеросолюбильной оболочке [175].

Антисекреторная терапия повышает эффективность ЗФТ, даже если пациент принимает ферменты в виде микрокапсул в энтеросолюбильной оболочке, предотвращая преципитацию желчных кислот и обеспечивая нормальную эмульгацию жира [176].

В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии требуются дополнительное обследование больного и, возможно, пересмотр диагноза [175], исключение других причин развития ЭПН [190]. Необходимо также проверить, соблюдает ли пациент назначенную схему терапии, по активности химотрипсина кала [70]. Если пациент действительно принимает препараты в назначенной дозе, показано постепенное увеличение ее в 2 или 3 раза от начальной [163].

Побочные эффекты ЗФТ наблюдаются очень редко. Это в основном диспепсические явления (дискомфорт в животе, изменение частоты дефекаций, чаще запор), которые удаётся купировать с помощью дополнительно назначаемых антацидных, спазмолитических или прокинетиических препаратов. Симптомы кишечной непроходимости (образование стриктур в илеоцекальном отделе и восходящей ободочной кишке), возникшие на фоне приёма препаратов в очень высоких дозах, были описаны только у больных муковисцидозом. Патогенез их не вполне ясен: существует мнение, что подобные осложнения — проявление самого муковисцидоза. Получены данные, свидетельствующие о связи их с особенностями оболочки микрокапсул [177–179]. Так, в исследовании, проведенном Р. Prescott и М.Т. Wakowski [180], выявлена связь с кополимерами метакриловой кислоты (отношение шансов=1,17). В другом исследовании показана связь этого осложнения с приемом ферментных препаратов в дозе более 50 тыс. ед. липазы на 1 кг МТ в сутки и не выявлено статистически значимых различий в риске развития ФК между пациентами, принимавшими препараты панкреатина, содержащие кополимер метакриловой кислоты, и пациентами, получавшими другие препараты панкреатина, в составе которых нет этой кислоты [181].

Для замедления прогрессирования ЭПН важно обеспечить полный отказ от употребления алкоголя.

Рекомендации по проведению ЗФТ при ХП:

- ЭПН развивается у большинства пациентов с ХП, хотя симптомы ЭПН часто появляются только на поздних стадиях заболевания (**УДД 3а, УУР В**).

- ЗФТ при ХП купирует симптомы мальдигестии/мальабсорбции (**УДД 3а, УУР А**).

- ЗФТ улучшает качество жизни пациентов с ХП (**УДД 4, УУР В**).

- Рекомендованная минимальная доза липазы для начальной терапии составляет 40–50 тыс. ЕД на основные приёмы пищи и половина этой дозы на промежуточный приём (**УДД 2А, УУР А**).

Комментарий. *Рекомендуемая начальная доза составляет около 10% от количества липазы, физиологически секретируемой в ДПК после обычного приёма пищи, т.е. для переваривания нормальной пищи требуется минимальная активность липазы на уровне 90 тыс. ЕД, что достигается суммированием эндогенно секретируемых ферментов и поступающих экзогенно (ЗФТ) [34].*

- При недостаточной эффективности ЗФТ показано дополнительное назначение антисекреторных препаратов (**УДД 4, УУР В**).

- Пациенты с ХП должны воздерживаться от употребления алкоголя (**УДД 3А, УУР А**).

3.1.6. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции поджелудочной железы

После резекции ПЖ больным показано раннее назначение антисекреторной терапии [182]. Поскольку невозможно прогнозировать, каким образом сочетание различных факторов повлияет на эффективность переваривания пищи у пациента после операции, дозу панкреатических ферментов следует подбирать индивидуально по симптоматическому ответу (титрование дозы) [136, 145, 183]. У всех пациентов не реже 1 раза в 6 мес необходимо проводить оценку адекватности ЗФТ, по крайней мере по клиническим показателям (продолжающееся уменьшение МТ, диарея, стеаторея) [145].

Результаты плацебоконтролируемого РКИ свидетельствуют, что при приеме панкреатина в течение 4 нед после резекции ПЖ достоверно улучшается общее усвоение энергетических субстратов и увеличивается абсорбцию жира. Кроме того, исследование продемонстрировало преимущества продолжения терапии [37].

У пациентов с ЭПН, развившейся после резекции ПЖ или тотальной панкреатэктомии, отмечена одинаковая эффективность как высокодозной, так и стандартной ЗФТ [184]. Для большинства пациентов достаточно поступления в тонкую кишку 25–50 тыс. ед. липазы с каждой порцией пищи [70, 145, 174]. Антисекреторные препараты, как и у неоперированных больных ХП, повышают эффективность ЗФТ и рекомендованы при сохранении тяжелой стеатореи на фоне терапии панкреатином в адекватных дозах [145, 174, 176].

Рекомендации по проведению ЗФТ после резекции ПЖ:

- При различных вариантах резекции ПЖ ЭПН развивается с разной частотой. После опе-

рации на ПЖ необходимы активное наблюдение за пациентами и обследование их для своевременного выявления ЭПН (УДД 3а, УУР В).

- После операции со временем возможно как ухудшение, так и восстановление экзокринной функции ПЖ. Для коррекции терапии пациентов необходимо обследовать ежегодно (УДД 4, УУР В).

- Дозы ферментов при проведении ЗФТ следует подбирать индивидуально. Начальная доза — 25–50 тыс. ед. липазы на приём пищи. При сохранении стеатореи на фоне ЗФТ показано назначение антисекреторных препаратов (УДД 4, УУР В).

- Длительная (пожизненная) ЗФТ способствует повышению качества жизни пациентов с ЭПН (УДД 4, УУР В).

3.1.7. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при неоперабельном раке поджелудочной железы

В разработке индивидуального плана лечения пациентов с анорексией, истощающей тошнотой, рвотой, болью и т.д., у кого отмечается уменьшение МТ, должны принимать участие гастроэнтеролог и онколог. ЗФТ — важный компонент лечения пациентов, у которых на фоне рака ПЖ начинается уменьшение МТ [185]. ЗФТ может уменьшить выраженность симптомов, вызванных панкреатической недостаточностью, и способствовать восстановлению трофологического статуса [127].

Проспективное РКИ, включавшее 21 пациента с неоперабельным раком головки ПЖ, показало, что мальабсорбция жира и белка средней и высокой степени, диарея и уменьшение МТ могут быть устранены с помощью высокодозной ЗФТ в сочетании с коррекцией диеты [47]. Эффект от ЗФТ при мальабсорбции жира и белка лёгкой степени у больных раком ПЖ не отмечен [185].

Рекомендации по проведению ЗФТ при неоперабельном раке ПЖ:

- ЗФТ необходимо применять для лечения ЭПН у пациентов с неоперабельным раком ПЖ, для того чтобы поддерживать МТ, улучшать качество жизни и увеличить ее продолжительность (УДД 2а, УУР В).

3.1.8. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами после операций на тонкой кишке

Развитие вторичной ЭПН после операций на тонкой кишке является показанием к назначению ЗФТ, хотя контролируемых исследований, в которых была бы доказана эффективность ферментов при лечении этой группы пациентов, не проводили [1]. Рекомендуется назначать стандартные дозы липазы — 25–40 тыс. ед. на основ-

ной прием пищи [186], при употреблении порций пищи меньшего объема достаточно 10 тыс. ед. липазы [70]. Если не удастся достичь купирования симптоматики, дозу липазы можно увеличить до 75 тыс. ед. на приём пищи [136].

Подбор диеты необходимо проводить индивидуально с учётом измененной анатомии желудочно-кишечного тракта, первичного заболевания и образа жизни пациента [187]. Рекомендуется направлять пациентов к диетологу.

Рекомендации по проведению ЗФТ после операций на тонкой/толстой кишке:

- Диетотерапию необходимо подбирать индивидуально с учётом особенностей послеоперационной анатомии желудочно-кишечного тракта, основного заболевания и образа жизни пациента. Рекомендуется направлять пациентов к диетологу (УДД 4, УУР В).

- У пациентов может развиваться клинически выраженная ЭПН, особенно после обширной резекции тонкой кишки (УДД 2а, УУР В).

- Дозы препаратов при ЗФТ необходимо подбирать индивидуально. Начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы с основными приёмами пищи и 10 тыс. ед. при употреблении небольших порций. При дополнительном приеме антисекреторных препаратов повышается эффективность пищеварения в верхних отделах пищеварительного тракта (УДД 4, УУР А).

3.1.9. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при целиакии

Адекватная терапия целиакии способствует нормализации функции ПЖ: ЭПН наблюдается у 30% больных целиакией с диареей, сохраняющейся на фоне лечения, и только у 6% пациентов без клинических симптомов на фоне терапии [188]. ЗФТ может уменьшить выраженность симптомов у пациентов с целиакией, которая сохраняется на фоне безглютеновой диеты [65, 66]. Назначение ЗФТ больным целиакией с диареей и низкими показателями эластазы кала у большинства из них приводит к нормализации частоты дефекаций и консистенции кала [188]. Проведённые РКИ показывают, что ЗФТ обеспечивает достоверно более значительное увеличение МТ по сравнению с плацебо [189]. ЗФТ при целиакии показана в том случае, если симптоматика сохраняется, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты.

Рекомендации по проведению ЗФТ при целиакии:

- У всех пациентов с целиакией при сохранении симптоматики на фоне безглютеновой диеты необходимо исследовать экзокринную функцию ПЖ (УДД 2б, УУР В).

- ЗФТ показана всем пациентам с целиакией, если на фоне безглютеновой диеты сохраняется

симптоматика и снижена функция ПЖ (УДД 2б, УУР В).

3.1.10. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции желудка

Пациентам после резекции желудка показана ЗФТ в сочетании с высококалорийной диетой, прием пищи должен быть дробным (6–8 раз в день). Это способствует снижению экскреции жира с калом, уменьшению выраженности симптомов (диспепсия, признаки раннего насыщения), улучшению качества жизни и трофологического статуса после операции [136, 190–193].

Несмотря на недостаточное количество плацебоконтролируемых исследований, ЗФТ следует рассматривать как неотъемлемую часть ведения таких пациентов в послеоперационном периоде [193]. Показаны капсулированные формы панкреатина [70], причём нет необходимости высипать содержимое из капсул даже после тотальной гастрэктомии, поскольку для разрушения желатиновой оболочки не требуется соляная кислота. Необходимую дозу препаратов при ЗФТ подбирают индивидуально [193]. Вначале назначают препараты панкреатина в стандартных дозах: 25–40 тыс. ед. липазы на основные приёмы пищи [186], 10 тыс. ед. липазы на промежуточные [70]. При отсутствии клинического ответа дозы увеличивают в 2–3 раза. После резекции желудка не происходит полного выключения желудочной секреции, поэтому, так же как и в других случаях, для повышения эффективности ЗФТ следует применять антисекреторные препараты. Рекомендуют начать пробную ЗФТ и продолжить ее, если будет получен симптоматический ответ. Дозы препаратов нужно подбирать индивидуально и корректировать не реже 1 раза в 6 мес. Необходимо также проводить адекватную нутриционную поддержку, особенно в отношении потребления жира, витамина В₁₂ и препаратов железа.

Рекомендации по проведению ЗФТ после резекции желудка:

- У большинства пациентов после резекции желудка развивается ЭПН разной степени тяжести, поэтому таким больным показана ЗФТ (УДД 2А, УУР В).

- Дозы препаратов при проведении ЗФТ нужно подбирать индивидуально. Начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы на основные приёмы пищи, 10 тыс. ед. на промежуточные (УДД 4, УУР В).

- При отсутствии клинического ответа (уменьшение выраженности стеатореи) дозу увеличивают в 2–3 раза (максимально до 75 тыс. ед. липазы на приём пищи). Для повышения эффективности ЗФТ также можно применять антисекреторные препараты (УДД 4, УУР В).

- ЗФТ следует прекратить, если выраженность симптомов и субъективных признаков на фоне лечения не уменьшается (УДД 4, УУР С).

3.1.11. Особенности заместительной терапии ферментными препаратами при сахарном диабете

ЗФТ не вызывает у больных ХП и инсулинзависимым СД достоверного изменения уровня гликемии или потребности в инсулине по сравнению с таковыми при использовании плацебо [194]. У больных на фоне ЗФТ отмечена тенденция к менее выраженным колебаниям уровня глюкозы. Как начало, так и прекращение ферментной терапии может ухудшать контроль гликемии у пациентов с ХП и СД [161]. В то же время при проведении ЗФТ пациентам с тропическим калькулезным ХП и СД в течение 6 мес отмечено существенное уменьшение уровня гликемии после приёма пищи и уровня гликозилированного гемоглобина [195].

Рекомендации по проведению ЗФТ при СД:

- При наличии у больного СД симптомов, которые могут быть обусловлены ЭПН, необходимо проводить лабораторные исследования экзокринной функции ПЖ (УДД 2б, УУР В).

- Пациентам с СД и подтверждённым нарушением экзокринной функции ПЖ необходимо проводить ЗФТ (УДД 4, УУР В).

3.1.11. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при синдроме раздраженного кишечника

Панкреатические ферменты способствуют достоверной нормализации частоты дефекаций, консистенции стула и уменьшению выраженности болей в животе у большинства пациентов с диарейным вариантом СРК, особенно при низком уровне эластазы кала (менее 100 мг/г) по сравнению с контрольной группой [76, 196]. Существует опыт успешного лечения таких больных препаратами панкреатических ферментов в течение по крайней мере 4 лет. Терапия панкреатическими ферментами при СРК может уменьшать выраженность диареи и болей в животе.

Рекомендации по проведению ЗФТ при СРК:

- Пациентов с СРК с преобладанием диареи необходимо обследовать на наличие ЭПН (УДД 2б, УУР В).

- ЗФТ может способствовать клинически значимому улучшению состояния больных при СРК с преобладанием диареи и признаками ЭПН (УДД 3б, УУР В)

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение экзокринной панкреатической недостаточности отсутствует.

4. Реабилитация

Оценка трофологического статуса пациентов важна, поскольку мальабсорбция может оказывать на него существенное влияние. Нутритивная поддержка различается в зависимости от этиологии ЭПН, особенно в том, что касается оценки и последующего мониторинга показателей трофологического статуса, рекомендаций по объему порций пищи и частоте ее приёма, а также оценки потребности в дополнительном питании [197]. Рекомендации по питанию необходимо согласовывать с диетологом. Важны полное прекращение употребления алкоголя, приём пищи небольшими порциями, содержание по крайней мере нормального количества жира в пище, прием ферментных препаратов во время или сразу после приёма пищи. Пациентам с мальабсорбцией, сохраняющейся несмотря на проведение терапии ферментами, и тем, у которых прогрессирует уменьшение МТ или отмечается недостаточное ее увеличение, можно дополнительно назначить СЦТ. Следует ежегодно контролировать клинические и лабораторные показатели дефицита витаминов и при необходимости назначать заместительную витаминотерапию.

После резекции тонкой кишки развивается вторичная ЭПН, для устранения которой необходимо проведение ЗФТ, а у части пациентов — также антисекреторной терапии для оптимизации пищеварения в верхних отделах тонкой кишки.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика ЭПН основывается на результатах когортных эпидемиологических исследований, согласно которым ограничение употребления алкоголя и табакокурения может быть фактором, снижающим риск прогрессирования ЭПН (**УДД 3, УУР С**).

У лиц с симптоматической желчнокаменной болезнью, приступами хронического калькулезного холецистита и билиарного ОП методом профилактики ЭПН можно считать своевременную выполненную холецистэктомию (**УДД 1b, УУР А**).

Эмпирические рекомендации по диетической профилактике, предусматривающие отказ от многих продуктов питания, включая кофе, шоколад, жиры любого происхождения, на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно изучено), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием: ожирение, переедание и гипокinezия после приёма пищи (с созданием высокого внутрибрюшного давления), хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия,

сочетанное действие пищевых факторов, этанола и компонентов табачного дыма и т.п. В то же время необходимо помнить о том, что некоторые высококомплаентные больные (как правило, лица без алкогольного анамнеза и не курящие) скрупулёзно соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных приступов панкреатита и доводят себя до нутритивной недостаточности с явлениями дефицита витаминов, квашиоркора, анемии и др.

Пациентам с клинически выраженной ЭПН необходимо динамическое наблюдение с оценкой клинической симптоматики, основных показателей переваривания пищи (копрограмма, при необходимости — оценка активности эластазы-1 в кале), базовых лабораторных показателей трофологического статуса (определение уровней общего белка, альбумина, холестерина сыворотки, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина) не реже 1 раза в 6 мес. Проведение денситометрии костей показано не реже 1 раза в год. Дозы препаратов при проведении ЗФТ необходимо подбирать индивидуально и корректировать не реже 1 раза в 6 мес.

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи больным хроническим панкреатитом

1. Определение уровня эластазы-1 в кале с помощью ИФА для установления показаний к проведению ЗФТ пациентам с первичной или вторичной ЭПН.

2. Оценка трофологического статуса по лабораторным показателям у пациентов с ЭПН любого происхождения.

3. Оценка экзокринной функции ПЖ с помощью эластазного теста: активность эластазы-1 в кале определена.

4. Форма препаратов панкреатина для ЗФТ: капсулы.

5. При проведении ЗФТ назначение панкреатина в капсулах в дозе от 25 тыс. липолитических ед. на прием пищи кратностью не менее 5 раз в сутки.

6. Назначение ИПП.

7. Контроль эффективности ЗФТ по клиническим показателям трофологического статуса через 6 мес от ее начала.

8. Трофологический статус стабилизирован или улучшился.

Заключение

ЭПН развивается в том случае, если активность ферментов, секретируемых в просвет ДПК в ответ на прием пищи, недостаточна для поддержания нормального переваривания пищи. Это состояние может развиваться как первично, вследствие различных заболеваний ПЖ (хро-

нический панкреатит, рак, муковисцидоз), так и вторично, в результате нарушения стимуляции панкреатической секреции или нарушения условий действия пищеварительных ферментов. Основным клиническим следствием ЭПН являются синдромы мальдигестии и мальабсорбции, приводящие к развитию трофологической недостаточности.

В настоящее время нет стандартизованных методов оценки экзокринной функции ПЖ, поэтому не существует общепринятых критериев диагностики ЭПН. В клинической практике ЭПН устанавливают на основании сниженных показателей эластазного теста у больных с доказанными заболеваниями, которые могут вызвать снижение экзокринной функции ПЖ.

Основным методом лечения ЭПН остаётся ЗФТ. За 50 лет, прошедшие после внедрения ЗФТ в клиническую практику, произошло ее существенное развитие, были разработаны многочисленные лекарственные формы панкреатина.

Для ЗФТ можно использовать только препараты в виде капсул, содержащих микросферы, защищенные энтеросолюбильной оболочкой.

Начальная доза панкреатических ферментов для взрослых составляет 25 тыс. ед. липазы на приём пищи, которую в последующем следует увеличивать до достижения полного эффекта, оцениваемого по клиническим или лабораторным показателям. Ферменты следует принимать во время приёма пищи, для повышения эффективности терапии можно использовать антисекреторные препараты.

Рекомендуется участие диетолога в процессе подбора диетотерапии. Пациентам необходимо рекомендовать употреблять пищу как минимум с нормальным содержанием жира и разделять рацион на 6 и более приёмов пищи. Пациентов следует мотивировать отказаться от употребления алкоголя и курения, поскольку они могут привести к дальнейшему ухудшению экзокринной функции ПЖ и увеличению выраженности ЭПН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 (Suppl 6): vi1-28. DOI:10.1136/gut.2005.065946.
2. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann New York Acad Sci* 1975;252:200-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1056723>.
3. Boreham B., Ammori B.J. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatology* 2003;3(4):303-8. DOI:10.1159/000071768.
4. Migliori M., Pezilli R., Tomassetti P., Gullo L. Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 2004;28(4):359-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15097850>.
5. Dominguez-Munoz J.E., Pieramico O., Buchler M., Malfertheiner P. Exocrine pancreatic function in the early phase of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(2):186-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537386>.
6. Pezilli R., Simoni P., Casadei R., Morselli-Labate A.M. Exocrine pancreatic function during the early recovery phase of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancr Dis Int* 2009;8(3):316-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502175>.
7. Mitchell C.J., Playforth M.J., Kelleher J., McMahon M.J. Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18(1):5-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6609418>.
8. Pelli H., Lappalainen-Lehto R., Piironen A., Jarvinen S., Sand J., Nordback I. Pancreatic damage after the first episode of acute alcoholic pancreatitis and its association with the later recurrence rate. *Pancreatology* 2009;9(3):245-51. DOI:10.1159/000212089.
9. Bavare C., Prabhu R., Supe A. Early morphological and functional changes in pancreas following necrosectomy for acute severe necrotizing pancreatitis. *Ind J Gastroenterol: Official J Ind Soc Gastroenterol* 2004;23(6):203-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627657>.
10. Gupta R., Wig J.D., Bhasin D.K., Singh P., Suri S., Kang M. et al. Severe acute pancreatitis: the life after. *J Gastrointest Surg: Official J Soc Surg Aliment Tract* 2009;13(7):1328-36. DOI:10.1007/s11605-009-0901-z.
11. Bozkurt T., Maroske D., Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 1995;42(1):55-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7782037>.
12. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю., Максимов В.Н., Мироненко Т.В., Воевода М.И. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности. *Бюл СО РАН*, 2009(3):42-7 [Grigoryeva I.N., Nikitenko T.M., Yamlikhanova A.Yu., Maksimov V.N., Mironenko T.V., Voyevoda M.I. Alcoholic pancreatitis: gender, age, genetic features. *Bull. SO RAN*, 2009(3):42-7].
13. Sabater L., Pareja E., Aparisi L., Calvete J., Camps B., Sastre J. et al. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. *Pancreas* 2004;28(1):65-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707732>.
14. Pareja E., Artigues E., Aparisi L., Fabra R., Martinez V., Trullenque R. Exocrine pancreatic changes following acute attack of biliary pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2(5):478-83. DOI:10.1159/000064715.
15. Malecka-Panas E., Juszynski A., Wilamski E. Acute alcoholic pancreatitis does not lead to complete recovery. *Materia med Pol Polish J Med Pharm* 1996;28(2):64-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9088129>.
16. Symersky T., van Hoorn B., Masclee A.A. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *J Pancreas* 2006;7(5):447-

53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998241>.
17. Appelros S., Lindgren S., Borgstrom A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg = Acta Chir* 2001;167(4):281-6. DOI:10.1080/110241501300091462.
 18. Connor S., Alexakis N., Raraty M.G., Ghaneh P., Evans J., Hughes M. et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery* 2005;137(5):499-505. DOI:10.1016/j.surg.2005.01.003.
 19. Tsiotos G.G., Luque-de Leon E., Sarr M.G. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg* 1998;85(12):1650-3. DOI:10.1046/j.1365-2168.1998.00950.x.
 20. Tzovaras G., Parks R.W., Diamond T., Rowlands B.J. Early and long-term results of surgery for severe necrotising pancreatitis. *Dig Surg* 2004;21(1):41-6; discussion 6-7. DOI:10.1159/000075825.
 21. Angelini G., Pederzoli P., Caliari S., Fratton S., Brocco G., Marzoli G. et al. Long-term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis. A 4-year follow-up. *Digestion* 1984;30(3):131-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6500192>.
 22. Reszetow J., Hac S., Dobrowolski S., Stefaniak T., Wajda Z., Gruca Z. et al. Biliary versus alcohol-related infected pancreatic necrosis: similarities and differences in the follow-up. *Pancreas* 2007;35(3):267-72. DOI:10.1097/MPA.0b013e31805b8319.
 23. Tandon R.K., Sato N., Garg P.K., Consensus Study G. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(4):508-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11982735>.
 24. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007;132(4):1557-73. DOI:10.1053/j.gastro.2007.03.001.
 25. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006;16(6):79-86 [Buklis E.R., Ivashkin V.T. Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2006; 16(6):79-86].
 26. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г., Ивлев А.С., Селезнев Ю.К., Никитин В.Г. О классификации хронического панкреатита. *Клин мед* 1990;68(10):96-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2077297> [Ivashkin V.T., Khazanov A.I., Piskunov G.G., Ivlev A.S., Seleznev Yu.K., Nikitin V.G. On the classification of chronic pancreatitis. *Klin med* 1990; 68(10):96-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2077297>].
 27. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2009;15(14):1673-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19360910>
 28. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А., Леонович А.Е., Ашитко М.Л., Лемина Т.Л. и др. Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2007;17(1):20-4 [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A., Leonovich A.Ye., Ashitko M.L., Lemina T.L. et al. Clinical features of chronic pancreatitis in patients with calcific atherosclerosis of mesenteric vessels. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2007; 17(1):20-4].
 29. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2010(6):3-10 [Kucheryavy Yu.A., Oganesyanyan T.S. Autoimmune pancreatitis: algorithms of diagnosis and approaches to treatment. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2010(6):3-10].
 30. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом. *Эксп клин гастроэнтерол* 2011(7):7-12 [Kucheryavy Yu.A., Petrova N.V., Tibilova Z.F. Mutations of a pancreatic secretory trypsin inhibitor gene N34S in idiopathic chronic pancreatitis. *Eksp klin gastroenterol* 2011(7):7-12].
 31. Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1355-7. DOI:10.1111/j.1572-0241.2004.70661.x.
 32. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(1):67-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12080229>.
 33. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007;42(2):101-19. DOI:10.1007/s00535-006-1945-4.
 34. Lohr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J* 2017;5(2):153-99. DOI:10.1177/2050640616684695.
 35. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах. М.: Медицина, Шико; 2008. 976 p. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A. Pancreatic diseases: 2 volume set M.: Medicine, Shiko; 2008. 976 p.].
 36. Kahl S., Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol* 2004;18(5):947-55. DOI:10.1016/j.bpg.2004.06.028.
 37. Van Hoozen C.M., Peeke P.G., Taubeneck M., Frey C.F., Halsted C.H. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;14(2):174-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9057190>.
 38. Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1993(1):6-12 [Ivashkin V.T. Horizons of clinical gastroenterology. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 1993; (1):6-12].
 39. Closset J., Gelin M. Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *Acta Chir Belg* 2003;103(3):338-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12914377>.
 40. Williamson R.C., Bliouras N., Cooper M.J., Davies E.R. Gastric emptying and enterogastric reflux after conservative and conventional pancreatoduodenectomy. *Surgery* 1993;114(1):82-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102817>.
 41. McLeod R.S. Quality of life, nutritional status and gastrointestinal hormone profile following the Whipple procedure. *Ann Oncol: Official J Eur Soc Med Oncol* 1999;10 (Suppl 4):281-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436841>.
 42. McLeod R.S., Taylor B.R., O'Connor B.I., Greenberg G.R., Jeejeebhoy K.N., Royall D. et al. Quality of life, nutritional status, and gastrointestinal hormone profile following the Whipple procedure. *Am J Surg* 1995;169(1):179-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817989>
 43. Falconi M., Mantovani W., Crippa S., Mascetta G., Salvia R., Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg* 2008;95(1):85-91. DOI:10.1002/bjs.5652.
 44. Nakamura Y., Higuchi S., Maruyama K. Pancreatic volume associated with endocrine and exocrine function of the pancreas among Japanese alcoholics. *Pancreatology* 2005;5(4-5):422-31. DOI:10.1159/000086543.
 45. Jang J.Y., Kim S.W., Park S.J., Park Y.H. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy. *World J Surg* 2002;26(3):366-71. DOI:10.1007/s00268-001-0234-x.

46. Bruno M.J., Haverkort E.B., Tijssen G.P., Tytgat G.N., van Leeuwen D.J. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998;42(1):92-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9505892>.
47. Freelove R., Walling A.D. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Family Physician* 2006;73(3):485-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477897>.
48. Heber D., Tchekmedyian N.S. Pathophysiology of cancer: hormonal and metabolic abnormalities. *Oncology* 1992; 49 (Suppl 2):28-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1461623>.
49. Perez M.M., Newcomer A.D., Moertel C.G., Go V.L., DiMagno E.P. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer* 1983;52(2):346-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6305473>.
50. Smith R.C., Talley N.J., Dent O.F., Jones M., Waller S.L. Exocrine pancreatic function and chronic unexplained dyspepsia. A case-control study. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1991;8(3):253-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2051063>.
51. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L. The relationships between pancreatic ductal obstruction and pancreatic secretion in man. *Mayo Clinic Proceedings* 1979;54(3):157-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/431121>
52. Buxton B. Small bowel resection and gastric acid hypersecretion. *Gut* 1974;15(3):229-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4601524>.
53. D'Sa A.A., Buchanan K.D. Role of gastrointestinal hormones in the response to massive resection of the small bowel. *Gut* 1977;18(11):877-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/590847>.
54. Winborn W.B., Seelig L.L. Jr., Nakayama H., Weser E. Hyperplasia of the gastric glands after small bowel resection in the rat. *Gastroenterology* 1974;66(3):384-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4813504>.
55. Johnson L.R. The trophic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology* 1976;70(2):278-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/765181>.
56. Reber H.A., Johnson F., Deveney K., Montgomery C., Way L.W. Trophic effects of gastrin on the exocrine pancreas in rats. *J Surg Res* 1977;22(5):554-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/859315>.
57. Haegel P., Stock C., Marescaux J., Petit B., Grenier J.F. Hyperplasia of the exocrine pancreas after small bowel resection in the rat. *Gut* 1981;22(3):207-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7227855>.
58. Gelinis M.D., Morin C.L., Morisset J. Exocrine pancreatic function following proximal small bowel resection in rats. *J Physiol* 1982;322:71-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6121911>.
59. Regan P.T., DiMagno E.P. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: a cause of treatment failure. *Gastroenterology* 1980;78(3):484-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7351287>.
60. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Soresi M. et al. Pancreatic insufficiency in celiac disease is not dependent on nutritional status. *Dig Dis Sci* 1994;39(10):2235-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7924748>.
61. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Di Marco C., Balsamo V. et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet. *Gut* 1991;32(7):796-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855688>.
62. Perri F., Pastore M., Festa V., Clemente R., Quitadamo M., D'Altilia M.R. et al. Intraduodenal lipase activity in celiac disease assessed by means of ¹³C mixed-triglyceride breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(4):407-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779968>.
63. Carroccio A., Iacono G., Lerro P., Cavataio F., Malorgio E., Soresi M. et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 1997;112(6):1839-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178674>.
64. Carroccio A., Iacono G., Ippolito S., Verghi F., Cavataio F., Soresi M. et al. Usefulness of faecal elastase-1 assay in monitoring pancreatic function in childhood coeliac disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(5):500-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836106>.
65. Collins B.J., Bell P.M., Boyd S., Kerr J., Buchanan K.D., Love A.H. Endocrine and exocrine pancreatic function in treated coeliac disease. *Pancreas* 1986;1(2):143-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3554222>.
66. Fine K.D., Meyer R.L., Lee E.L. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997;112(6):1830-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178673>.
67. Abdulkarim A.S., Burgart L.J., See J., Murray J.A. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2016-21. DOI:10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x.
68. Papini-Berto S.J., Burini R.C. Causes of malnutrition in post-gastrectomy patient. *Arq Gastroenterol* 2001;38(4):272-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068539>.
69. Friess H., Bohm J., Muller M.W., Glasbrenner B., Riepl R.L., Malfrather P. et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91(2):341-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607504>.
70. Keller J., Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treatment Options Gastroenterol* 2003;6(5):369-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954143>.
71. Buchler M., Malfrather P., Glasbrenner B., Beger H.G. Rat exocrine pancreas following total gastrectomy. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1986;1(5-6):389-98. DOI:10.1007/BF02801871.
72. Malfrather P., Buchler M., Glasbrenner B., Schafmayer A., Ditschuneit H. Adaptive changes of the exocrine pancreas and plasma cholecystokinin release following subtotal gastric resection in rats. *Digestion* 1987;38(3):142-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2450798>.
73. Czako L., Hegyi P., Rakonczay Z., Jr., Wittmann T., Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology* 2009;9(4):351-9. DOI:10.1159/000181169.
74. Andren-Sandberg A., Hardt P.D. Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauschholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauschholzhausen), Germany. March 7-8, 2008. *J pancreas* 2008;9(4):541-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648151>.
75. Hardt P.D., Hauenschild A., Jaeger C., Teichmann J., Bretzel R.G., Kloer H.U. et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2003;48(9):1688-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560984>.
76. Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simonette A., Azadbakht N., Hoggard N. et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol: Official Clin Pract J Am Gastroenterol Ass* 2010;8(5):433-8. DOI:10.1016/j.cgh.2009.09.032.
77. DiMagno E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N*

- Engl J Med 1973;288(16):813-5. DOI:10.1056/NEJM197304192881603.
78. *Endlicher E., Volk M., Feuerbach S., Scholmerich J., Schaffler A., Messmann H.* Long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis treated by percutaneous necrosectomy. *Hepato-gastroenterology* 2003;50(54):2225-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14696503>.
 79. *Lankisch P.G., Droge M., Hofses S., Konig H., Lembecke B.* Steatorrhea: you cannot trust your eyes when it comes to diagnosis. *Lancet* 1996;347(9015):1620-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8667884>.
 80. *Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А.* Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека* 2011(2):32-9 [*Mayev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavy Yu.A.* Long-term pancreatic enzyme replacement therapy by various pancreatin-containing drugs in chronic pancreatitis with pancreatic exocrine insufficiency. *Farmateka* 2011(2):32-9].
 81. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Буеверов А.О., Буклис Э.Р., Гуревич К.Г.* Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Рук-во для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2003. 1046 p. [*Ivashkin V.T., Lapina T.L., Baranskaya Ye.K., Buyeverov A.O., Buklis E.R., Gurevich K.G.* Rational pharmacotherapy of digestive diseases: Manual for physicians. M.: Litterra; 2003. 1046 p.].
 82. *Gullo L., Costa P.L., Ventrucci M., Mattioli S., Viti G., Labo G.* Exocrine pancreatic function after total gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1979;14(4):401-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/482852>.
 83. *Griffiths A., Taylor R.H.* Postgastrectomy pancreatic malabsorption: is there a case for intervention? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):219-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333191>.
 84. *Saito A., Noguchi Y., Yoshikawa T., Doi C., Fukuzawa K., Matsumoto A.* et al. Gastroctomized patients are in a state of chronic protein malnutrition analyses of 23 amino acids. *Hepato-gastroenterology* 2001;48(38):585-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379360>.
 85. *Rathmann W., Haastert B., Icks A., Lowel H., Meisinger C., Holle R., et al.* High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003;46(2):182-9. DOI:10.1007/s00125-002-1025-0.
 86. *Hardt P.D., Krauss A., Bretz L., Porsch-Ozcurumez M., Schnell-Kretschmer H., Maser E.* et al. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000;37(3):105-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277309>.
 87. *Rathmann W., Haastert B., Icks A., Giani G., Hennings S., Mitchell J.* et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(10):1056-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589378>.
 88. *Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W.* Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol* 2001;39(10):823-30. DOI:10.1055/s-2001-17867.
 89. *Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J, Marzeion A.M., Jaeger C., Teichmann J.* et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatol* 2003;3(5):395-402. DOI:10.1159/000073655.
 90. *Ewald N., Bretzel R.G., Fantus I.G., Hollenhorst M., Kloer H.U., Hardt P.D.* et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multicentre trial. *Diabet/Metab Res Rev* 2007;23(5):386-91. DOI:10.1002/dmrr.708.
 91. *Dominguez-Munoz J.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Reports* 2007;9(2):116-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056>.
 92. *Montalto G., Soresi M., Carroccio A., Scafidi E., Barbagallo C.M., Ippolito S.* et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994;9(1):137-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8108368>.
 93. *Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J.* Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1350-4. DOI:10.1111/j.1572-0241.2004.30661.x.
 94. *Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В.* Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксп клин гастроэнтерол* 2012(7):10-6 [*Kucheryavy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V.* Nutritional status as risk factor of mobility in chronic pancreatitis and development of pancreatic exocrine insufficiency. *Eksp klin gastroenterol* 2012(7):10-6].
 95. *Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R.* et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis: Official J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liv* 2010;42 (Suppl 6):S381-406. DOI:10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
 96. *Haas S., Krins S., Knauerhase A., Lohr M.* Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *J Pancreas* 2015;16(1):58-62. DOI:10.6092/1590-8577/2898.
 97. *Van De Kamer J.H., Ten Bokkel Huinink H., Weyers H.A.* Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949;177(1):347-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18107439>.
 98. *Thompson J.B., Su C.K., Ringrose R.E., Welsh J.D.* Fecal triglycerides. II. Digestive versus absorptive steatorrhea. *J Lab Clin Med* 1969;73(3):521-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5766197>.
 99. *Colombo C., Maiavacca R., Ronchi M., Consalvo E., Amoretti M., Giunta A.* The steatocrit: a simple method for monitoring fat malabsorption in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6(6):926-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3681578>.
 100. *Van den Neucker A.M., Kerkvliet E.M., Theunissen P.M., Forget P.P.* Acid steatocrit: a reliable screening tool for steatorrhea. *Acta paediatr* 2001;90(8):873-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529533>.
 101. *Neucker A.V., Bijleveld C.M., Wolthers B.G., Swaanenburg J.C., Kester A.D., Kreel B.* et al. Comparison of near infrared reflectance analysis of fecal fat, nitrogen and water with conventional methods, and fecal energy content. *Clin Biochem* 2002;35(1):29-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937075>.
 102. *Amann S.T., Josephson S.A., Toskes P.P.* Acid steatocrit: a simple, rapid gravimetric method to determine steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12):2280-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9399770>.
 103. *Kaspar P., Moller G., Wahlefeld A.* New photometric assay for chymotrypsin in stool. *Clin Chem* 1984;30(11):1753-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6548423>.
 104. *Bonin A., Roy C.C., Lasalle R., Weber A., Morin C.L.* Fecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreatic function in children. *J Pediatr* 1973;83(4):594-600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4729982>.
 105. *Brown G.A., Sule D., Williams J., Puntis J.W., Booth I.W., McNeish A.S.* Faecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreatic function. *Arch Dis Childhood* 1988;63(7):785-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3415294>.
 106. *Walkowiak J., Herzig K.H., Strzykala K., Przyslawski J., Krawczynski M.* Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of

- pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1): e7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093988>.
107. *Loser C., Mollgaard A., Folsch U.R.* Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39(4):580-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944569>.
 108. *Glasbrenner B., Schon A., Klatt S., Beckh K., Adler G.* Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(11):1117-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944376>.
 109. *Newcomer A.D., Hofmann A.F., DiMagno E.P., Thomas P.J., Carlson G.L.* Triolein breath test: a sensitive and specific test for fat malabsorption. *Gastroenterology* 1979;76(1):6-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/758149>.
 110. *Pedersen N.T., Jorgensen B.B., Rannem T.* The [14C]-triolein breath test is not valid as a test of fat absorption. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51(8):699-703. DOI:10.3109/00365519109104583.
 111. *Mitchell C.J., Humphrey C.S., Bullen A.W., Kelleher J., Losowsky M.S.* Improved diagnostic accuracy of a modified oral pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1979;14(6):737-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/316915>.
 112. *Scharpe S., Iliano L.* Two indirect tests of exocrine pancreatic function evaluated. *Clin Chem* 1987;33(1):5-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3542296>.
 113. *Toskes P.P.* Bentiromide as a test of exocrine pancreatic function in adult patients with pancreatic exocrine insufficiency. Determination of appropriate dose and urinary collection interval. *Gastroenterology* 1983;85(3):565-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6603385>.
 114. *Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Requeira M., Castineiras-Alcarino M., Nieto-Garcia L., Iglesias-Garcia J.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012;12(4):305-10. DOI:10.1016/j.pan.2012.04.006.
 115. *Stevens T., Dumot J.A., Zuccaro G., Jr., Vargo J.J., Parsi M.A., Lopez R.* et al. Evaluation of duct-cell and acinar-cell function and endosonographic abnormalities in patients with suspected chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol: Official Clin Pract J Am Gastroenterol Ass* 2009;7(1):114-9. DOI:10.1016/j.cgh.2008.09.002.
 116. *Bali M.A., Sztantics A., Metens T., Arvanitakis M., Delhaye M., Deviere J.* et al. Quantification of pancreatic exocrine function with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: normal values and short-term effects of pancreatic duct drainage procedures in chronic pancreatitis. Initial results. *Eur Radiol* 2005;15(10):2110-21. DOI:10.1007/s00330-005-2819-5.
 117. *Bali M.A., Golstein P., Deviere J., Chatterjee N., Matos C.* Evaluation of somatostatin inhibitory effect on pancreatic exocrine function using secretin-enhanced dynamic magnetic resonance cholangiopancreatography: a crossover, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Pancreas* 2006;32(4):346-50. DOI:10.1097/01.mpa.0000220858.93496.a8.
 118. *Hellerhoff K.J., Helmlinger H., 3rd, Rosch T., Settles M.R., Link T.M., Rummeny E.J.* Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 2002;179(1):121-9. DOI:10.2214/ajr.179.1.1790121.
 119. *Balci N.C., Smith A., Momtahan A.J., Alkaade S., Fattahi R., Tariq S.* et al. MRI and S-MRCP findings in patients with suspected chronic pancreatitis: correlation with endoscopic pancreatic function testing (ePFT). *J Magn Res Imag* 2010;31(3):601-6. DOI:10.1002/jmri.22085.
 120. *Fomon S.J., Ziegler E.E., Thomas L.N., Jensen R.L., Filer L.J., Jr.* Excretion of fat by normal full-term infants fed various milks and formulas. *Am J Clin Nutr* 1970;23(10):1299-313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5536289>.
 121. *Ивашкин В.Т., Шевченко В.П.* Питание при болезнях органов пищеварения. *Военно-мед журн* 2006;327(1):54 [Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. Nutrition in digestive diseases. *Voyenno-med zhurn* 2006; 327(1):54].
 122. *Keller J., Meier V., Wolfram K.U., Rosien U., Layer P.* Sensitivity and specificity of an abbreviated (13) C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *Un Eur Gastroenterol J* 2014;2(4):288-94. DOI:10.1177/2050640614542496.
 123. *Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J., Marzeion A.M., Porsch-Ozcuremez M., Luley C.* et al. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol* 2003;41(9):903-6. DOI:10.1055/s-2003-41832.
 124. *Holtmann G., Kelly D.G., Sternby B., DiMagno E.P.* Survival of human pancreatic enzymes during small bowel transit: effect of nutrients, bile acids, and enzymes. *Am J Physiol* 1997;273(2 Pt 1): G553-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9277437>.
 125. *Thiruvengadam R., DiMagno E.P.* Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol* 1988;255(4Pt1): G476-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2459971>.
 126. *Suzuki A., Mizumoto A., Rerknimitr R., Sarr M.G., DiMango E.P.* Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology* 1999;116(2):431-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9922325>.
 127. *Safdi M., Bekal P.K., Martin S., Saeed Z.A., Burton F., Toskes P.P.* The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006;33(2):156-62. DOI:10.1097/01.mpa.0000226884.32957.5e.
 128. *Caliari S., Benini L., Sembenini C., Gregori B., Carnielli V., Vantini I.* Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(1):90-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8927947>.
 129. *Durie P.R., Newth C.J., Forstner G.G., Gall D.G.* Malabsorption of medium-chain triglycerides in infants with cystic fibrosis: correction with pancreatic enzyme supplement. *J Pediatr* 1980;96(5):862-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7365588>.
 130. *Caliari S., Benini L., Bonfante F., Brentegani M.T., Fioretta A., Vantini I.* Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric enteral diets in severe pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(8):749-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8210993>.
 131. *Begley C.G., Roberts-Thomson I.C.* Spontaneous improvement in pancreatic function in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1985;30(12):1117-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4064863>.
 132. *Garcia-Puges A.M., Navarro S., Ros E., Elena M., Ballesta A., Aused R.* et al. Reversibility of exocrine pancreatic failure in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1986;91(1):17-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3486791>.
 133. *Nagata A., Homma T., Oguchi H., Tamura Y., Hirabayashi H., Sasaki Y.* et al. Study of chronic alcoholic pancreatitis by means of serial pancreatico-secretin tests. *Digestion* 1986;33(3):135-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2419191>.
 134. *Gullo L., Barbara L., Labo G.* Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988;95(4):1063-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410221>.

135. *Охлобыстин А.В., Нямаа Б.* Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. Фарматека 2008(13):80-4 [*Okhlobystin A.V., Nyamaa Bayarmaa.* Efficacy enteric-coated microcapsulated enzymes in chronic pancreatitis. Farmateka 2008(13):80-4].
136. *Layer P., Keller J., Lankisch P.G.* Pancreatic enzyme replacement therapy. Curr Gastroenterol Reports 2001;3(2):101-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276376>.
137. *Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V., Dressman J., Amidon G.L.* Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. Gastroenterology 1988;94(6):1315-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3360258>.
138. *Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G.* Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity. Z Gastroenterol 1991;29(9):417-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1763562>.
139. *Bruno M.J., Borm J.J., Hoek F.J., Delzenne B., Hofmann A.F., de Goeij J.J.* 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508526>.
140. *Halm U., Loser C., Lohr M., Katschinski M., Mossner J.* A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. Alim Pharmacol Ther 1999;13(7):951-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10383531>.
141. *Patchell C.J., Desai M., Weller P.H., Macdonald A., Smyth R.L., Bush A.* et al. Creon 10,000 Minimicrospheres vs. Creon 8,000 microspheres – an open randomised crossover preference study. J Cyst Fibr: Official J Eur Cyst Fibr Soc 2002;1(4):287-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463829>.
142. *Gan K.H., Geus W.P., Bakker W., Lamers C.B., Heijerman H.G.* In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values. Alim Pharmacol Ther 1996;10(5):771-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8899086>.
143. *Case C.L., Henniges F., Barkin J.S.* Enzyme content and acid stability of enteric-coated pancreatic enzyme products in vitro. Pancreas 2005;30(2):180-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714141>.
144. *Littlewood J.M., Kelleher J., Walters M.P., Johnson A.W.* In vivo and in vitro studies of microsphere pancreatic supplements. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988;7 (Suppl 1): S22-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2457072>.
145. *Braga M., Cristallo M., De Franchis R., Mangiagalli A., Zerbi A., Agape D.* et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in post-pancreatectomy patients. Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol 1989; 5(Suppl):37-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702249>.
146. *Czako L., Takacs T., Hegyi P., Pronai L., Tulassay Z., Lakner L.* et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Canad J Gastroenterol = J Canad Gastroenterol 2003;17(10):597-603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14571298>.
147. *Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Munoz J.E.* Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. Pancreatology 2015;15(6):589-97. DOI:10.1016/j.pan.2015.07.001.
148. *Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Buchler M.W., Bufler P., Dathe K.* et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. Z Gastroenterol 2015;53(12):1447-95. DOI:10.1055/s-0041-107379.
149. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J.* Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? J Pancreas 2010;11(2):158-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20208327>.
150. *DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L., Moertel C.G.* Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. N Engl J Med 1977;296(23):1318-22. DOI:10.1056/NEJM197706092962304.
151. *Кучерявый Ю.А.* Опыт применения эзомеразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. Клинический журнал гастроэнтерологии и гепатологии 2005;(6):35-41 [*Kucheryavy Yu.A.* Experience of esomeprazole application in comprehensive treatment of relapse of chronic pancreatitis. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2005;(6):35-41].
152. *Кучерявый Ю.А.* Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. Рос журн гастроэнтерологии и гепатологии 2004;(2):78-83 [*Kucheryavy Yu.A.* Estimation of efficacy of combined antisecretory and enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2004(2):78-83].
153. *Heijerman H.G., Lamers C.B., Bakker W., Dijkman J.H.* Improvement of fecal fat excretion after addition of omeprazole to pancrease in cystic fibrosis is related to residual exocrine function of the pancreas. Dig Dis Sci 1993;38(1):1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420740>.
154. *Proesmans M., De Boeck K.* Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. Eur J Pediatr 2003;162(11):760-3. DOI:10.1007/s00431-003-1309-5.
155. *Baker S.S.* Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. Ther Clin Risk Management 2008;4(5):1079-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209287>.
156. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Figueiras A., Vilarino-Insua M.* Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. Alim Pharmacol Ther 2005;21(8):993-1000. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x.
157. *Patankar R.V., Chand R., Johnson C.D.* Pancreatic enzyme supplementation in acute pancreatitis. World J Hepatol Pancreat Biliary Surg 1995;8(3):159-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7547617>.
158. *Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А.* Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. М.: ЛитТерра; 2012 [*Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A.* Chronic pancreatitis and pancreatic steatosis. M.: Litterra; 2012].
159. *Pancreas Study Group CSog.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005). Chin J Dig Dis 2005;6(4):198-201. DOI:10.1111/j.1443-9573.2005.00232.x.
160. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В., Устинова Н.Н., Оганесян Т.С., Свиридова А.В.* и др. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности. Клинический журнал гастроэнтерологии и гепатологии 2011;(4):18-25 [*Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Troshina I.V., Ustinova N.N., Oganesyan T.S., Sviridova A.V.* et al. Pharmacoeconomical estimation of pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic exocrine insufficiency. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2011; (4):18-25].

161. O'Keefe S.J., Cariem A.K., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(4):319-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276275>.
162. Stern R.C., Eisenberg J.D., Wagener J.S., Ahrens R., Rock M., doPico G. et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):1932-8. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x.
163. 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. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2010;(6):29-37 [Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Sviridova A.V., Samsonov A.A., Oganesyanyan T.S., Kazulin A.N. et al. Efficacy of pancreatic exocrine insufficiency treatment by various pancreatin agents. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2010; (6):29-37].
164. Gupta V., Toskes P.P. Diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2005;81(958):491-7. DOI:10.1136/pgmj.2003.009761.
165. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2001;(2):38 [Okhlobystin A.V. Administration of digestive enzymes in gastroenterology. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2001; (2):38].
166. Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2009;(3):3-8 [Shifrin O.S., Ivashkin V.T. The role of digestive enzymes in painful form of chronic pancreatitis. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2009;(3):3-8].
167. Staff J., Jacobson D., Tillman C.R., Curington C., Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984;87(1):44-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6202586>.
168. Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Trypsin as a regulator of pancreatic secretion in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1979;14(7):873-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/94175>.
169. Winstead N.S., Wilcox C.M. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis — a review. *Pancreatol* 2009;9(4):344-50. DOI:10.1159/000212086.
170. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P.A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(11):2032-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362186>.
171. Warsaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115(3):765-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721175>.
172. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115(3):763-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721174>.
173. DiMagno E.P. A short, eclectic history of exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1993;104(5):1255-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482439>.
174. Ferrone M., Raimondo M., Scolapio J.S. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27(6):910-20. DOI:10.1592/phco.27.6.910.
175. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Трошина И.В., Москалева А.Б., Устинова Н.Н. и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью. *Фарматека* 2010(15):98-104 [Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S., Troshina I.V., Moskaleva A.B., Ustinova N.N. et al. Pharmacoeconomical analysis of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis combined to pancreatic exocrine insufficiency. *Farmateka* 2010(15):98-104].
176. Marotta F., O'Keefe S.J., Marks I.N., Girdwood A., Young G. Pancreatic enzyme replacement therapy. Importance of gastric acid secretion, H2-antagonists, and enteric coating. *Dig Dis Sci* 1989;34(3):456-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2563963>
177. Smyth R.L., van Velzen D., Smyth A.R., Lloyd D.A., Heaf D.P. Structures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994;343(8889):85-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7903780>.
178. Stevens J.C., Maguiness K.M., Hollingsworth J., Heilman D.K., Chong S.K. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(1):80-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9443125>.
179. Pawel B.R., de Chadarevian J.P., Franco M.E. The pathology of fibrosing colonopathy of cystic fibrosis: a study of 12 cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1997;28(4):395-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9104936>.
180. Prescott P., Bakowski M.T. Pathogenesis of fibrosing colonopathy: the role of methacrylic acid copolymer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8(6):377-84. DOI:10.1002/(SICI)1099-1557(199910/11)8:6<377::AID-PDS448>3.0.CO;2-C.
181. FitzSimmons S.C., Burkhart G.A., Borowitz D., Grand R.J., Hammerstrom T., Durie P.R. et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336(18):1283-9. DOI:10.1056/NEJM199705013361803.
182. Toyota N., Takada T., Yasuda H., Amano H., Yoshida M., Isaka T. et al. The effects of omeprazole, a proton pump inhibitor, on early gastric stagnation after a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a randomized study. *Hepato-gastroenterology* 1998;45(22):1005-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9755997>.
183. Morrow J.D. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Am J Med Sci* 1989;298(5):357-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2683774>.
184. Neoptolemos J.P., Ghaneh P., Andren-Sandberg A., Bramhall S., Patankar R., Kleibeuker J.H. et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1999;25(3):171-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10453419>.
185. Damerla V., Gotlieb V., Larson H., Saif M.W. Pancreatic enzyme supplementation in pancreatic cancer. *J Support Oncol* 2008;6(8):393-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149324>.
186. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J.E., Bakken L.J., DiMagno E.P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107(5):1481-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7926511>.
187. Matarese L.E., Steiger E. Dietary and medical management of short bowel syndrome in adult patients. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 (Suppl 2): S85-93. DOI:10.1097/01.mcg.0000212678.14172.7a.
188. Leeds J.S., Hopper A.D., Hurlstone D.P., Edwards S.J., McAlindon M.E., Lobo A.J. et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Alim Pharmacol Ther* 2007;25(3):265-71. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.03206.x.

189. *Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Greco L.* et al. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study. *Dig Dis Sci* 1995;40(12):2555-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8536512>.
190. *Sategna-Guidetti C., Bianco L.* Malnutrition and malabsorption after total gastrectomy. A pathophysiologic approach. *J Clin Gastroenterol* 1989;11(5):518-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2794431>.
191. *Bragelmann R., Armbrrecht U., Rosemeyer D., Schneider B., Zilly W., Stockbrugger R.W.* The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):231-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333193>.
192. *Armbrrecht U., Lundell L., Stockbrugger R.W.* The benefit of pancreatic enzyme substitution after total gastrectomy. *Alim Pharmacol Ther* 1988;2(6):493-500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2979271>.
193. *Friess H., Bohm J., Ebert M., Buchler M.* Enzyme treatment after gastrointestinal surgery. *Digestion* 1993;54 (Suppl 2):48-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8224572>.
194. *Glasbrenner B., Malfertheiner P., Kerner W., Scherbaum W.A., Ditschuneit H.* Effect of pancreatin on diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 1990;28(6):275-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2238755>.
195. *Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C.S.* Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1998;24(1):19-22. DOI:10.1007/BF02787526.
196. *Money M.E., Hofmann A.F., Hagey L.R., Walkowiak J., Talley N.J.* Treatment of irritable bowel syndrome-diarrhea with pancrealipase or colesvelam and association with steatorrhea. *Pancreas* 2009;38(2):232-3. DOI:10.1097/MPA.0b013e31817c1b36.
197. *Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б., Сайдуллаева М.Г., Цуканов В.В., Джаватханова Р.Т.* др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. 201;2(2):100-4 [*Kucheryavy Yu.A., Mayev I.V., Moskaleva A.B., Saydullayeva M.G., Tsukanov V.V., Dzhavatkhanova R.T.* et al. The impact of nutritional status on the course of chronic pancreatitis. 2001; 2(2):100-4].