

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

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

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

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

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

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

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

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

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², 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 The State Education Institution of Higher Professional Training «The First Sechenov Moscow State Medical University» under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ State educational government-financed institution of higher education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, the Russian Federation

⁴ The State educational institution of higher education «Siberian State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Tomsk, the Russian Federation

⁵ The State educational institution of higher education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

Цель публикации. Ознакомить практикующих врачей с современными представлениями о причинах развития и патогенезе экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), а также принятыми в настоящее время подходами к диагностике и лечению данного синдрома.

Основные положения. Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) развивается в том

The aim of publication. To present the modern concept of etiology and pathogenesis of exocrine pancreatic insufficiency to general practitioners as well as with the established approach to diagnostics and treatment of this syndrome.

Summary. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) develops if activity of the enzymes in duodenal lumen in response to meal stimulation is insufficient to main-

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: okhlobystin@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Okhlobystin Alexey V. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: okhlobystin@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 01.12.16 / Received: 01.12.16

случае, если активность ферментов, секретируемых в просвет двенадцатиперстной кишки в ответ на прием пищи, недостаточна для поддержания нормального переваривания пищи. Это состояние может развиваться как первично, вследствие различных заболеваний ПЖ (хронический панкреатит, рак ПЖ, муковисцидоз), так и вторично, вследствие нарушения стимуляции панкреатической секреции или нарушения условий для действия пищеварительных ферментов. Основные клинические проявления ЭПН — синдромы мальдигестии и мальабсорбции, приводящие к развитию трофологической недостаточности. Стандартизованные методы оценки экзокринной функции ПЖ не разработаны, поэтому не существует общепринятых критериев диагностики ЭПН. В клинической практике ЭПН диагностируют 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). За прошедшие 50 лет произошло существенное развитие ЗФТ, были разработаны многочисленные лекарственные формы панкреатина. Для ЗФТ необходимо использовать только препараты в виде капсул, содержащих микрочастицы, защищенные энтеросолюбильной оболочкой. Наибольшая доказательная база эффективности при ЭПН получена для мини-микросфер панкреатина в капсулах. Начальная доза панкреатических ферментов для взрослых составляет 25 тыс. ед. липазы на прием пищи, которую в последующем следует увеличивать до достижения полного эффекта, подтвержденного клиническими или лабораторными показателями. Ферменты следует принимать во время приема 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 разделять 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, боли, качество жизни, стеаторея, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, лечение.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеенко 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 2017; 27(2):54-80. DOI:

tain normal nutrient digestion. This state can develop primarily, due to various pancreatic diseases (chronic pancreatitis, pancreatic cancer, cystic fibrosis), and secondarily, due to impaired stimulation of pancreatic secretion or non-physiological conditions for activity of digestive enzymes. Basic manifestations of EPN - the syndromes of maldigestion and malabsorption leading to development of nutritional failure. At the present time there is no standardized diagnostic method for estimation of pancreatic exocrine function, therefore there are no standard diagnostic criteria for EPN. In clinical practice EPN is diagnosed according to decreased fecal elastase activity in patients with verified pancreatic disease, which can cause decrease of pancreatic exocrine function. The basic EPN treatment method is pancreatic enzyme replacement therapy (PERT). For last 50 years there was a significant progress in development of PERT, numerous pancreatin-containing preparations were developed. Treatment of PERT require prescription of capsules, containing pancreatin microparticles protected by enteric coating. The highest evidential base at EPN is accumulated for pancreatin mini-microspheres. The starting dose of pancreatic enzymes for adults is 25 000 units of lipase per meal, which should be subsequently increased up to achievement of complete response confirmed by both clinical and laboratory scores. Digestive enzymes should be taken at the beginning of food intake, to increase treatment efficacy PERT should be accompanied by prescription of proton pump inhibitors. Patient's diet quantity and content should be adjusted with participation of nutritionist. Patient should intake at least normal daily amount of fat and divide daily ration to at least six meals. Patients should be motivated to restrain from alcohol consumption and smoking as they can lead to further progression of pancreatic exocrine insufficiency and symptoms of pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, complications, radiology, ultrasound investigation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, visualization methods of diagnostics, 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 exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):54-80. DOI:

Код по МКБ-10*

K86.0 — Хронический панкреатит алкогольной этиологии

K86.1 — Другие хронические панкреатиты

K86.3 — Ложная киста поджелудочной железы

K87.1 — Поражение поджелудочной железы при болезнях, классифицированных в других рубриках

K86.9 — Болезнь поджелудочной железы неуточненная

Год утверждения: 2016 (пересмотр каждые 3 года)

Термины и определения

Хронический панкреатит (ХП) — длительно протекающее воспалительное заболевание *поджелудочной железы* (ПЖ), проявляющееся ее необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боли и/или стойкое снижение функции органа.

Функциональные пробы ПЖ — методы определения ее внешне- или внутрисекреторной функции.

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) — состояние, при котором количество секретируемых ферментов недостаточно для поддержания нормального пищеварения; обычно возникает при разрушении более 90% активной паренхимы поджелудочной железы.

1. Краткая информация

Цель рекомендаций — разработка практического руководства по диагностике и коррекции ЭПН для гастроэнтерологов и врачей общей практики на основе стандартного методологического подхода разработанного Министерством здравоохранения РФ.

1.1. Определение

Под ЭПН понимают нарушение функции ПЖ, которое выражается в снижении продукции *панкреатических ферментов* (ПФ) и/или бикарбонатов. Секретция ПФ может быть нарушена как вследствие разрушения самой ПЖ — первичная ЭПН, так и в результате нарушения нервной и/или гуморальной регуляции панкреатиче-

ской секреции — вторичная ЭПН, что приводит к недостаточности переваривания и всасывания пищевых веществ и в конечном итоге — к трофологической недостаточности.

Многие последствия нарушения питания и всасывания можно восстановить с помощью адекватной *заместительной ферментной терапии* (ЗФТ).

1.2. Этиология и патогенез**Экзокринная функция поджелудочной железы у здоровых людей**

ПФ, особенно липаза, амилаза, трипсин и химотрипсин, играют важную роль в переваривании макронутриентов. Секретцию ПФ после употребления пищи можно разделить на три фазы [1] (табл. 1). В I фазу секретция ПФ в просвет *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) быстро возрастает и достигает максимального уровня в течение 30–60 мин. Во II фазу темп секреции ПФ снижается и остается стабильным в течение 2–3 ч. В конце периода пищеварения, обычно через 3–4 ч после приема пищи, секретция ПФ возвращается к исходному уровню. Выраженность и длительность секреции ПФ зависит от энергетической ценности, соотношения основных пищевых веществ и физических свойств пищи.

ЭПН возникает в том случае, если количества ПФ, секретируемых в просвет ДПК в ответ на прием пищи, недостаточно для поддержания нормальных процессов пищеварения. Существует несколько основных механизмов, приводящих к уменьшению количества ПФ [1]:

- недостаточная способность ПЖ синтезировать ферменты вследствие разрушения или повреждения ее паренхимы;
- нарушение стимуляции секреции ПФ;
- асинхронное поступление ПФ и химуса в тонкую кишку;
- нарушение экскреции ПФ в просвет ДПК вследствие обструкции панкреатического протока.

Как правило, переваривание жира нарушается раньше, чем переваривание углеводов и белков, поскольку секретция липазы снижается на более ранних стадиях заболеваний ПЖ, чем секретция протеаз и амилазы [2]. Основное клиническое следствие ЭПН — нарушение переваривания

Таблица 1

Продукция панкреатических ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки в разные фазы пищеварения

ПФ, ед/мин	Фаза I — максимальная секреция	Фаза II — стабильная секреция	Фаза III — исходный уровень
Липаза	3000–6000	2000–4000	1000
Амилаза	500–1000	500	50–250
Трипсин	200–1000	150–500	50–100

(мальдигестия) и всасывания (мальабсорбция) жиров, что приводит к развитию стеатореи.

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 проведенных исследований трудно интерпретировать, поскольку в них включали пациентов с ОП различной степени тяжести и этиологии на разных этапах восстановления, а также использовали различные методики оценки экзокринной функции ПЖ. Большинство авторов сообщали о дисфункции на основании результатов использования непрямых методов исследования, следовательно, частота клинически значимой недостаточности неясна.

При совместном анализе данных установлено, что у некоторых пациентов после приступа ОП возникает преходящая экзокринная дисфункция ПЖ. ЭПН чаще развивается при панкреатите алкогольной этиологии, а также при его тяжелом течении, в том числе у пациентов с панкреонекрозом или псевдокистами [3, 4].

1.2.1.1. Ранняя фаза острого панкреатита

Данных об экзокринной функции ПЖ в ранней фазе ОП немного. Исследование секреции ПЖ с помощью перфузии ДПК через зонд у 8 пациентов с ОП низкой или умеренной степени тяжести в течение первых 72 ч показало, что экзокринная панкреатическая секреция в ранней фазе оставалась в пределах нормы [5]. При определении уровня эластазы в кале в день начала приема пищи (в среднем через 11,2 дня от начала приступа) выявлено снижение панкреатической секреции у 9 из 75 пациентов с первым приступом ОП [6], при этом 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 приступа, иногда она развивается отсроченно, в течение первого года.

Через 1 мес после первого приступа некротического панкреатита ЭПН отмечается у 70–100% больных. Слабовыраженную и умеренной степени тяжести ЭПН выявляют у 74% пациентов, тяжелое нарушение функции — у 26% [11]. После панкреонекроза экзокринная функция

ПЖ начинает восстанавливаться только через 1–1,5 года [9]. Спустя 12–18 мес недостаточность функции ПЖ отмечалась у 80–85% пациентов, при этом у 5–10% пациентов была выявлена тяжелая ЭПН [11].

После ОП экзокринная недостаточность ПЖ достоверно чаще (у 80% больных) возникает при алкогольной этиологии заболевания, реже (у 23%) — при билиарной [4, 12]. Кроме того, восстановление функции ПЖ при алкогольном панкреатите происходит в более поздние сроки по сравнению с билиарным: через 1 год ЭПН выявляют у 78% больных алкогольным ОП и у 15% больных билиарным ОП. Через 12 мес после некрэтомии стеаторея сохранялась у 25% больных билиарным ОП. Среди больных, которым хирургическое лечение не проводили, стеаторея не зафиксирована [13]. При билиарном ОП не выявлено нарушений 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 после приступа острого панкреатита

После приступа ОП наблюдается постепенное восстановление экзокринной функции ПЖ. Длительность периода восстановления зависит от тяжести приступа: при его более тяжелом течении этот период более длительный.

Через 4–7 лет после ОП средней степени тяжести нарушение экзокринной функции ПЖ выявляют почти у 1/3 пациентов [15, 16]. Согласно данным некоторых авторов, после тяжело протекавшего ОП признаки выраженной экзокринной дисфункции сохранялись у 10–25% больных в течение 2–7 лет [17–20]. По другим данным, в течение 4 лет после некротического панкреатита происходит полное восстановление экзокринной функции ПЖ [21, 22].

1.2.2. ЭПН при хроническом панкреатите

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

ЭПН при ХП является следствием нарушения различных механизмов регуляции переваривания и абсорбции питательных веществ [27]. Выраженность ЭПН зависит от этиологии ХП [24, 28–30]. При алкогольном, тропическом и идиопатическом панкреатите с поздним началом ЭПН развивается раньше, чем при идиопатическом панкреатите с ранним началом. При алкогольном панкреатите ЭПН возникает в течение 5–6 лет от начала заболевания [12]. Основные клинические проявления ЭПН — стеаторея и уменьшение массы тела (МТ), дискомфорт в животе и его

вздутие — обычно возникают только на поздней стадии ХП [31].

1.2.3. ЭПН после резекции поджелудочной железы

Заболевания, по поводу которых выполняют оперативное вмешательство, — ХП и опухоли ПЖ, — сами по себе могут быть причиной развития недостаточности ее экзокринной функции [32], а резекция органа сопровождается еще более значительно выраженными нарушениями эндокринной и экзокринной функций [33]. Тем не менее даже дренирующие операции, резекции с сохранением нормального пассажа пищи и экономные резекции (дистальная резекция ПЖ, привратниксохраняющая *панкреатодуоденальная резекция* — ПДР — и латеральная панкреатикоеюностомия) могут привести к значительному увеличению выраженности нарушений переваривания и всасывания пищи, трофологических расстройств [34]. Современные достижения хирургии ПЖ и успехи в послеоперационном ведении больных позволили снизить интраоперационную смертность и риск краткосрочных осложнений [35], что привело к увеличению числа пациентов, которым требуются длительный контроль трофологического статуса и нутриционная поддержка.

Задержка опорожнения желудка и энтерогастральный рефлюкс значительно снижают эффективность переваривания пищи даже у пациентов с частично сохранившейся экзокринной функцией ПЖ [36, 37]. Диарея и стеаторея приводят к прогрессирующей недостаточности питания и существенному ухудшению качества жизни [38, 39].

Степень изменения пищеварительной функции ПЖ после ее резекции зависит от объема удаленной паренхимы, функциональных резервов оставшейся части органа и характера анатомических изменений после операции [40]. Масса тела, экзокринная и эндокринная функции ПЖ коррелируют с объемом сохраненной паренхимы органа [41]. В отличие от пациентов, имеющих нормальную остаточную часть ПЖ (например, при опухолях), функция органа у больных ХП часто снижена еще до операции. У таких пациентов экзокринная и эндокринная функции ПЖ после ее обширной резекции продолжают прогрессивно ухудшаться и возникает необходимость в назначении более активной заместительной терапии [33].

При сочетании резекции ПЖ с резекцией желудка нарушаются синхронность поступления пищи и ферментов, а также регуляция секреции ПЖ гормонами, вырабатываемыми в стенке ДПК: секретинном, панкреатическим полипептидом и холецистокинином [32]. Еще одним фактором нарушения экзокринной функции ПЖ является ранняя инактивации ПФ кислотой желудка,

которая в наибольшей степени выражена у пациентов после классической ПДР [33, 42].

1.2.4. ЭПН при неоперабельном раке поджелудочной железы

Рак ПЖ — относительно редко возникающее заболевание, при котором смертность очень высока. Частота встречаемости заболевания и смертность практически идентичны [32]. Пятилетняя выживаемость составляет менее 5% [43]. Потенциально радикальная резекция возможна только у 10–20% всех пациентов с карциномой ПЖ, соответственно уже на момент первичной диагностики при лечении большинства пациентов могут быть использованы только паллиативные методы [44].

Цели паллиативного лечения пациентов с неоперабельным раком ПЖ — предотвращение или устранение механической желтухи, обструкции ДПК и уменьшение выраженности болей [45]. Многие врачи не уделяют должного внимания ЭПН, которая также способствует уменьшению продолжительности жизни больного. У 90% больных раком ПЖ к моменту выявления заболевания наблюдается уменьшение МТ [44, 46].

Уменьшение МТ и кахексия часто наблюдаются при многих формах рака, их генез имеет комплексный характер, включая первичные и вторичные опухолевые эффекты. Первичные метаболические нарушения — увеличение продукции глюкозы, усиление процессов распада белков, истощение запасов жира в организме [47]. Эти эффекты могут усиливаться вторичными расстройствами, такими как обструкция кишечника вследствие прогрессии опухоли, или побочными эффектами химиотерапии, например снижением аппетита и тошнотой. Нарушение выделения панкреатического сока вследствие механической обструкции протока ПЖ при локализации опухоли в ее головке значительно ускоряет развитие трофологической недостаточности [1, 44, 48].

1.2.5. ЭПН при синдроме короткой тонкой кишки

Резекцию тонкой кишки проводят 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, состояния здоровья пациента и длины удаленного сегмента кишки. Если после резекции сохранено менее 100 см тощей кишки, прием пищи часто сопровождается выраженной секреторной реакцией, что в сочетании с мальабсорбцией воды, электроли-

тов и микроэлементов обуславливает развитие не только дефицита питания, но и дегидратации.

После обширной резекции тонкой кишки происходят сложные, разнонаправленные изменения. Так, в оставшейся части пищеварительного тракта повышается продукция гастрина [49, 50], активируется пролиферация париетальных клеток желудка [51]. Гастрин оказывает трофическое действие на ПЖ и стимулирует ее экзокринную функцию [52, 53], но гиперсекреция кислоты способствует инактивации ферментов. Кроме того, в экспериментах на животных установлено, что после резекции кишечника содержание пищеварительных ферментов в ткани ПЖ уменьшается. Снижение ферментативной активности может компенсироваться гиперплазией ацинарных клеток [54].

После тотального или частичного удаления тонкой кишки нарушается сложное взаимодействие секреторной функции тонкой кишки, желудка и ПЖ, что может быть причиной развития вторичной ЭПН разной степени выраженности [55].

1.2.6. ЭПН при целиакии

У пациентов с нелеченой целиакией нередко выявляют ЭПН [56]. В значительной степени снижение секреции ПЖ обусловлено нарушением секреции гормонов, стимулирующих функцию ПЖ, из проксимальных отделов тонкой кишки [57]. Кроме того, недостаток поступления белков тормозит активный синтез пищеварительных ферментов ПЖ²⁻⁷ и способствует развитию атрофии ацинарных клеток и фиброза ПЖ [57].

ЭПН при целиакии обычно имеет преходящий характер, степень ее выраженности уменьшается после восстановления пораженной слизистой оболочки тонкой кишки [58]. Согласно результатам дыхательного теста с триглицеридами, мечеными ¹³C, активность липазы снижена у 23% пациентов [59]. У небольшой части пациентов нарушение экзокринной функции ПЖ сохраняется, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты в течение 2 мес [60, 61].

В то же время ЭПН может быть одной из причин более тяжелого течения и рецидивирования целиакии или неэффективности безглютеновой диеты [62–64].

1.2.7. ЭПН при постгастрорезекционном синдроме

Механические и химические процессы, происходящие в желудке, обуславливают его уникальную роль в переваривании пищи и биодоступности нутриентов [65]. Нарушение питания может быть связано с утратой желудочного резервуара. Гипоталамические факторы могут вызывать подавление аппетита [65]. Резекция желудка нередко сопровождается нарушением экзокринной функции ПЖ вследствие ее денервации после диссек-

ции лимфатических узлов и пересечения ветвей блуждающего нерва [66]. Усиление перистальтики и избыточный рост микрофлоры ускоряют транзит химуса по тонкой кишке. Кроме того, после частичной или тотальной резекции желудка снижается эндогенная стимуляция секреции ПЖ, уменьшается длительность контакта пищи и ферментов, возникает асинхрония между поступлением нутриентов из культуры желудка, желчи и ПФ в просвет тонкой кишки [1, 67]. После резекции желудка обнаружено снижение содержания липазы в ацинарных клетках ПЖ [68, 69]. В результате этих изменений 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 заболевание, при котором поражена одна часть органа, способно повлиять и на другую [70]. Тем не менее по-прежнему неясно, ЭПН — следствие или причина эндокринной дисфункции либо результат действия некоего общего патологического процесса, оказывающего влияние на всю ПЖ [71, 72].

1.2.9. ЭПН при синдроме раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — распространенное заболевание, которое имеется у 20% населения земного шара. Оно характеризуется нарушением транзита по кишечнику, что может служить одной из причин нарушения переваривания и абсорбции жира. В то же время СРК может быть ошибочно диагностирован при субклинической ЭПН [73].

Исследование, проведенное в 1986 г. по методу «случай—контроль» [125], показало снижение показателей дыхательного теста с ¹⁴C-триолеином у 20% пациентов с СРК. При диарейном варианте СРК признаки тяжелой ЭПН (уровень фекальной эластазы менее 100 мкг/г) обнаружены у 19 (6,1%) пациентов [107].

Эпидемиология

Чаще всего ЭПН возникает у больных панкреатитом, со злокачественными опухолями ПЖ и после резекции органа. Реже причинами ее развития служат резекция желудка или тонкой кишки, муковисцидоз, синдром Швахмана—Даймонда, синдром Йоханссона—Близзарда, врож-

денный дефицит трипсиногена, энтерокиназы, α_1 -антитрипсина.

В связи с высокими компенсаторными возможностями ПЖ и наличием механизмов, которые частично компенсируют недостаточное количество ПФ, клинические симптомы ЭПН обычно не проявляются до тех пор, пока уровень липазы в просвете ДПК не составит менее 5–10% от уровня, определяемого после приема пищи у здоровых людей [1, 74].

Частота развития ЭПН после инфицированно-го панкреонекроза существенно не отличается от таковой у больных с некротическим панкреатитом. Из 9 пациентов с инфицированным некрозом ПЖ, которым проводили только дренирование и некрэктомию, через 30 мес слабовыраженную и средней степени тяжести ЭПН диагностировали у 5 пациентов, тяжелую — у 2, а нормальная функция ПЖ сохранилась у 1 пациента [75].

В то же время, при объеме некроза 27% выявляли нормальную функцию ПЖ, что свидетельствует о возможной связи между обширностью некроза и степенью тяжести панкреатической недостаточности.

Стеаторея отмечается примерно у 30% пациентов с ХП [76]. Однако при тропическом панкреатите экзокринную и эндокринную панкреатическую недостаточность на момент установления диагноза выявляют у 70% больных [77].

Согласно статистике, целиакия встречается примерно у 1 из 100 человек [78]. По разным данным, на момент установления диагноза целиакии у 40% пациентов имеется ЭПН различной степени тяжести [56–58].

В послеоперационном периоде ЭПН развивается приблизительно у 70% пациентов, перенесших частичную резекцию желудка, и почти у всех пациентов после тотальной резекции желудка [79]. Риск развития ЭПН мало зависит от типа выполненной резекции желудка [80, 81].

ЭПН развивается у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов (СД-1 и СД-2) [32, 72, 82]. Согласно результатам эластазного теста, частота возникновения ЭПН составляет среди больных СД-1 45–55%, СД-2 30–35% [83–87] (табл. 2).

2. Диагностика

2.1. Опрос больного и сбор анамнеза

Основной клинический симптом ЭПН — стеаторея (увеличение содержания жира в кале), которая в тяжелых случаях проявляется макроскопическими изменениями: зловонным или плавающим в воде калом большого объема. В клинической практике диагностика ЭПН нередко основывается на жалобах больных на панкреатическую стеаторею и похудание либо задержку роста у детей.

Из других симптомов ЭПН могут встречаться боли в животе, 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 циркулирующих макронутриентов, жирорастворимых витаминов и липопротеидов, что сопровождается высокой смертностью вследствие инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений [88, 89].

2.2. Физикальное обследование

Нарушение переваривания и всасывания жира нередко приводит к трофологической недостаточности [90], при этом выявляют клинические симптомы дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), в частности остеопороз [31].

Оценка трофологического статуса. Причиной уменьшения МТ у больных ХП служат не только нарушения переваривания и/или всасывания, но и боязнь пациента употреблять пищу из-за болей, поэтому уменьшение МТ обычно отмечается на 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 [47]. У взрослых наиболее распространенный метод оценки трофологического статуса — определение *индекса массы тела* (ИМТ). Применение ИМТ имеет ограничения вследствие вариабельности массы нежировой ткани и скелетной массы. Оценка исходной МТ пациента и определение ИМТ в динамике позво-

Таблица 2

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

Авторы	СД-1		СД-2		Контроль	
	<200*	<100	<200	<100	<200	<100
P.D. Hardt и соавт. [83]	56,7	30,0	35,0	16,9	18,1	4,8
W. Rathmann и соавт. [84]	—	—	30,3	11,9	14,3	3,7
A. Icks и соавт. [85]	45,5	25,9	—	—	13,8	5,2
P.D. Hardt и соавт. [86]	51,1	28,5	35,4	19,9	—	—
N. Ewald и соавт. [87]	—	21,1	—	—	—	—

* — в мг/г.

ляют установить обоснованную целевую МТ для 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 в различных частях тела отражает изменения массы жировой ткани [91].

Определение мышечной массы и белкового статуса проводят посредством измерения *окружности мышц на уровне середины плеча* (ОМСП). При измерении ОМСП требуется определить обхват плеча и толщину кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча. Округлость мышц плеча рассчитывают по формуле, а результат сравнивают с показателями в таблице должных значений. ОМСП целесообразно определять в тех случаях, когда МТ может неадекватно отражать трофологический статус, например при заболеваниях печени, сопровождающихся асцитом. При ЭПН чаще возникает дефицит жировой, а не мышечной ткани [34].

Эффективность заместительной терапии ПФ (нормализация трофологического статуса) можно использовать как косвенное подтверждение диагноза ЭПН.

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 исследования включают сбор панкреатического секрета при интубации панкреатического протока или 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 (секретин-панкреозиминный тест) инвазивный, дорогой и сложный. 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. По результатам прямых исследований невозможно различить ХП и недостаточность функции ПЖ без ХП.

2.3.2. Непрямые методы

Непрямые тесты дешевле и проще, однако характеризуются низкой чувствительностью

и специфичностью, поскольку изначально были разработаны только для выявления нарушений мальдигестии вследствие поражения ПЖ.

2.3.2.1. Исследования кала

Микроскопическое исследование кала на содержание капелек жира может быть использовано в качестве скринингового теста на наличие мальабсорбции. В этой простой и качественной методике применяют краситель судан III, с помощью которого визуализируют капельки нейтрального жира. Методика характеризуется низкой воспроизводимостью, поэтому полученные данные необходимо подтвердить с помощью других методов.

Количественное определение содержания жира в 3-дневном кале считают «золотым стандартом» диагностики и количественной стратификации стеатореи, хотя с его помощью нельзя дифференцировать панкреатические и непанкреатические причины ее развития. Наиболее часто применяют метод, разработанный van de Kramer и соавт. [92]. Пациент в течение 3–5 дней должен принимать пищу, содержащую 100 г жира [93]. В течение 72–96 ч проводят сбор образцов кала для анализа. Если пациент теряет более 15% принятого жира, стеаторею считают доказанной [93, 94]. Неудобства, обусловленные техникой проведения, как для пациентов, так и для сотрудников лабораторий сделали этот тест малоприменимым.

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 [95]. 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 [96]. Результаты теста для определения кислотного стеатокрита хорошо коррелируют с результатами определения содержания жира в 3-дневном кале [97, 98].

Фотометрическое измерение содержания химотрипсина в кале проводят после растворения химотрипсина посредством добавления детергента [99]. Этот тест удобен, хорошо воспроизводим и обладает удовлетворительной чувствительностью, а также позволяет оценить эффективность заместительной терапии, поскольку оценивает активность как человеческого, так и животного химотрипсина. Результаты теста коррелируют с результатами тестов прямой оценки секреции после гуморальной стимуляции холецистокинином-секретином [100, 101].

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 в кале [102–104]. Более того, специфичность по отношению к человеческой эластазе позволяет проводить исследование без отмены ферментной терапии, поэтому в клинической практике этот анализ получил большее распространение. Уровень активности эластазы в кале менее 200 мкг/г свидетельствует о наличии слабовыраженной ЭПН, менее 100 мкг/г — тяжелой, тогда как показание к определению химотрипсина в кале — контроль за соблюдением назначенной терапии.

2.3.2.2. Определение метаболитов жира в выдыхаемом воздухе

Методы диагностики с определением радиоактивных или нерадиоактивных изотопов в выдыхаемом 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 — триоктаноин, трипальмитат и триолеин. Триолеиновый дыхательный тест считают более специфичным по сравнению с остальными [105], однако он не прошел полной валидации как метод диагностики стеатореи в отличие от количественного определения жира в кале [90, 106]. Кроме того, эти тесты не позволяют дифференцировать панкреатические и непанкреатические причины мальабсорбции жира. Дыхательные пробы с мечеными жирами для диагностики ЭПН выполняют только в крупных специализированных центрах вследствие высокой стоимости и нестабильности субстратов, а также из-за дли-

тельности процедуры с забором многочисленных проб.

2.3.2.3. Определение продуктов гидролиза в моче

При исследовании мочи используют невсасывающиеся субстраты, которые специфически разрушаются ПФ. 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 [107–109]. После приема субстрата внутрь пациент в течение определённого времени собирает образцы мочи. Тест повторяют на 2-й день для внесения поправки на почечный клиренс. Исследования метаболитов в моче в настоящее время вытеснены более простыми анализами, которые имеют сравнимую специфичность и чувствительность.

2.3.2.4. 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 пищевой статус больного ХП [110]. Нарушение всасывания жира также приводит к дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) [91]. У пациентов с ЭПН содержание этих витаминов в крови рекомендуют определять при установлении диа-

Таблица 3
Чувствительность и специфичность основных методов диагностики ЭПН (в %)

Метод	Слабовыраженная ЭПН	ЭПН средней степени тяжести	Тяжелая ЭПН		УДД
	чувствительность		чувствительность	чувствительность	
Определение активности эластазы-1 в кале с помощью ИФА	54	75	95	85 (96/79) ¹	1a/b
Определение содержания жира в кале	0	0	78	70 ²	
Оценка активности химотрипсина в кале	<50	ок. 60	80–90	80–90	1a/b
Дыхательный тест с жирами, мечеными ¹³ C	62–100		90–100	80–90	1b/2b

¹ Приведена средняя специфичность, в скобках — специфичность для здоровых и пациентов с заболеваниями ПЖ.

² Чувствительность и специфичность рассчитывали относительно результатов количественного определения жира в кале.
Примечание. УДД — уровень достоверности доказательств.

гноза и контролировать ежегодно. Пониженный уровень жирорастворимых витаминов является самостоятельным показанием к проведению *заместительной ферментной терапии* (ЗФТ), даже в отсутствие клинически выраженной стеатореи, при доказанном поражении ПЖ (ХП, перенесенный ОП, резекция, опухоль) [111].

Возможно возникновение дефицита витамина В₁₂, поскольку нарушается его высвобождение из связи с внутренним фактором Кастла эндопептидазами ПЖ.

Кроме того, наличие ЭПН может проявляться дефицитом железа, особенно после операций на ПЖ, при которых ДПК, где в основном всасывается железо, выключают из пассажа пищи. Вследствие снижения желудочной секреции после резекции желудка или при длительном приеме *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) нарушается восстановление трехвалентного иона железа в более доступную для абсорбции двухвалентную форму.

2.4. Инструментальная диагностика

Проведение **магнитно-резонансной панкреато-холангиографии после стимуляции панкреатической секреции** для полуколичественной оценки функции ПЖ по объему панкреатического сока, поступающего в ДПК, показало свою эффективность в клинической практике [112, 113]. Однако этот метод исследования не доступен в РФ, поскольку секретин не зарегистрирован как препарат для применения в медицине.

Совершенствование методики **эндоскопического ультразвукового исследования со стимуляцией панкреатической секреции секретинном** позволяет, помимо осмотра протоков ПЖ, осуществлять повременную эвакуацию содержимого ДПК после введения секретина, воспроизводя таким образом классический секретинный тест с помощью эндоскопии. Проблемой является небольшой опыт применения этого метода и отсутствие валидации, вследствие чего он не включен в национальные зарубежные рекомендации по диагностике панкреатической недостаточности. В России основным фактором, ограничивающим использование этого метода, является отсутствие регистрации секретина.

Наиболее точным методом определения соотношений компонентов МТ является **двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия**, однако эта методика дорога и инвазивна.

Рекомендации по диагностике ЭПН

- ЗФТ показана больным при повышении выделения жира с калом (более 15 г/сут). Если количественная оценка стеатореи невозможна, то ЗФТ назначают в тех случаях, когда снижение функции ПЖ, установленное с помощью лабораторных или инструментальных проб,

сопровождается клинической симптоматикой мальдигестии и/или мальабсорбции (**УДД 1б, СУР А**).

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

- В клинической практике для диагностики ЭПН показано проведение неинвазивного теста для определения активности эластазы-1 в кале с использованием ИФА (**УДД 5, СУР В**).

- При появлении или увеличении выраженности симптоматики, которая может быть обусловлена ЭПН, необходимо повторно выполнить лабораторные исследования функции ПЖ для своевременной коррекции терапии (**УДД 2б, СУР В**).

3. Лечение

3.1. Консервативная терапия

Основная цель терапии ЭПН – устранение синдрома мальдигестии/мальабсорбции и поддержание адекватного трофологического статуса. В идеале лечение должно в точности имитировать ритм экзокринной секреции нормальной ПЖ по таким параметрам, как количество и состав ферментов, время начала их действия и продолжительность активности в желудочно-кишечном тракте.

3.1.1. Диетотерапия и модификация 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 адекватного количества витаминов и микроэлементов [111]. Диетолог также может участвовать в дальнейшем ведении пациента, контролируя соблюдение им диетических рекомендаций, прием ферментных препаратов и оценивая степень дефицита питательных веществ.

Употребление жиров

Нередко пациентам с заболеваниями ПЖ рекомендуют диету с потреблением жира 20 г в сутки [88]. Чаще всего основанием для ограничения употребления жиров с пищей является минимизация панкреатической секреции, абдоминальной боли и прогрессирования панкреатита. Кроме того, больные с ЭПН и мальабсорбцией нередко самостоятельно еще больше ограничивают прием жира для уменьшения выраженности симптомов стеатореи: вздутия живота и болей, связанных с нарушением процессов пищеварения в тонкой кишке. Диета с низким содержанием жиров включает меньшее количество энергетических веществ, а вследствие ограничения употре-

блени жира уменьшается поступление жирорастворимых витаминов, всасывание которых уже снижено на фоне ЭПН [111]. Более того, для сохранения активности липазы во время прохождения пищи по тонкой кишке требуется присутствие триглицеридов [114, 115]. При исследовании экспериментальной модели ЭПН установлено, что в тех случаях, когда прием ферментных препаратов сочетали с диетой, обогащенной жирами, переваривание и всасывание жира были более активными, чем при использовании диеты с пониженным содержанием жира [116].

В клинических исследованиях использование диет с высоким содержанием жиров и адекватной ЗФТ давало хорошие результаты. В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования было установлено, что пациентам с ХП и ЭПН не требуется ограничение потребления жира, если им назначают адекватную ферментную терапию [117]. В этом исследовании пациенты потребляли 100 г жира в сутки и более. В другом РКИ оценивали эффективность диетотерапии в сочетании с ЗФТ при неоперабельном раке ПЖ [43]. Пациентам рекомендовали употреблять столько жира, сколько они могут перенести, и разделять суточный рацион на 6 приемов. Энергетическая ценность пищи пациентов, которым назначали ферментную терапию, составила 8,42 МДж в сутки, тогда как в группе пациентов, получавших плацебо, — 6,66 МДж в сутки.

Таким образом, пациентам с ЭПН не рекомендуется ограничивать потребление жиров. После определения количества жиров в рационе показан прием нормального количества жира (за счет жиров должно обеспечиваться примерно 30% калорийности пищи) [111]. Некоторым пациентам, например при прогрессирующем уменьшении МТ, может быть рекомендовано более высокое содержание жиров в пище. Адекватное потребление жира приводит к увеличению общей энергетической ёмкости пищи и нормализации поступления жирорастворимых витаминов.

Вопрос о целесообразности применения *среднецепочечных триглицеридов* (СЦТ) в диетотерапии пациентов с ЭПН по-прежнему вызывает споры. СЦТ обладают важными свойствами, которые теоретически могут быть полезны при лечении ЭПН. Во-первых, для их всасывания не требуется присутствие ПФ или желчи; во-вторых, они не стимулируют экзокринную панкреатическую секрецию. Оценка терапевтической эффективности СЦТ проведена в нескольких РКИ.

В перекрёстном исследовании с участием 6 больных ХП с тяжелой ЭПН не выявлено преимуществ назначения СЦТ как в отсутствие, так и на фоне ЗФТ [118]. При этом ЗФТ улучшает абсорбцию СЦТ у детей с муковисцидозом и пациентов, находящихся на элементной диете после тотальной панкреатэктомии [119, 120].

Многие пациенты плохо переносят СЦТ, они могут вызывать у них такие побочные эффекты, как боли в животе, тошнота и диарея. Кроме того, масло с СЦТ чувствительно к нагреванию, поэтому его нельзя использовать для жарки или выпечки. Лучше всего добавлять такое масло в салаты и уже приготовленную пищу или намазывать на что-либо. СЦТ как источник дополнительных калорий, могут быть полезны больным с тяжелой трофологической недостаточностью.

При достаточной переносимости пищи можно повышать ее энергетическую ценность, используя следующие рекомендации:

- использовать молочные продукты с нормальной жирностью вместо обезжиренных;
- использовать мягкие жиры (например, сливочное масло, маргарин, арахисовое масло, сливочный сыр), при достаточной переносимости — вместе с крекерами, овощами, картофельным пюре. Моно- или полиненасыщенные жиры предпочтительнее, чем насыщенные;
- употреблять продукты с высоким содержанием жира: орехи, семечки, сыр, крекеры и печенье;
- после приема 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 потреблении продуктов с пониженным содержанием жира (свежие и сушеные фрукты, овощи, хлеб) дополнительно потреблять жиры: маргарин, орехи, сливки или масло;
- обогащать молоко (добавлять к свежему молоку сухое обезжиренное молоко) для повышения содержания белка и энергетической емкости, добавлять его к сухим завтракам, чаю и кофе, при изготовлении крема и десертов и т.д.;
- использовать доступные пищевые добавки, если по-прежнему не удастся добиться увеличения МТ.

Частота приема пищи и размер порций

Поступление питательных веществ следует равномерно распределять в течение дня, разделив потребляемую пищу на 6 порций небольшого размера. При использовании порций меньшего размера с соответствующей ферментной терапией снижается потеря жира вследствие нарушения всасывания. Пациенты с ЭПН хуже переносят большие порции пищи из-за тошноты или снижения аппетита, кроме того, при большем объеме пищи требуется больше времени для перемешивания ее с ферментами в желудке.

Пациенты обычно лучше переносят дробное питание, что способствует более быстрому восстановлению энергетического, белкового и микроэлементного баланса.

Воздержание от алкоголя

Алкоголь подавляет секрецию желудочной липазы и ухудшает всасывание жира [88], поэтому при любой форме ЭПН важно строгое воздержание от алкоголя [111]. Данные о возможности восстановления экзокринной функции ПЖ после прекращения приема алкоголя противоречивы. Согласно результатам некоторых исследований, ЭПН может быть обратима [121, 122], другие исследования показывают, что ЭПН прогрессирует, несмотря на отказ от алкоголя [123], тем не менее у пациентов, которые продолжают употреблять алкоголь, ЭПН прогрессирует быстрее [124].

3.1.2. Заместительная терапия панкреатическими ферментами

ЗФТ — основной компонент терапии ЭПН. Важно обеспечить 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, интактные ферменты поступают в ДПК, где в щелочной среде покрытие быстро растворяется и ферменты высвобождаются в просвет кишки [125].

Эффективность ЗФТ зависит от нескольких факторов:

- содержания ферментов;
- размера частиц препарата;
- способности энтеросолюбивой оболочки растворяться в среде, оптимальной для действия ферментов.

Эти факторы следует учитывать при выборе режима дозирования. Они также оказывают влияние на биоэквивалентность различных лекарственных композиций.

В разных странах приняты различные единицы измерения содержания ПФ и их активности. Коэффициенты перевода единиц активности ПФ представлены в табл. 4. Качество препарата и содержание ПФ в нем или лекарственной композиции должны соответствовать описанию,

приведенному 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.

В случае неадекватного ответа на терапию доза должна быть повышена в 2–3 раза или дополнительно назначены препараты для подавления желудочной секреции — ИПП. Если ответ на терапию по-прежнему отсутствует, следует исключить другие возможные причины (например, нарушение всасывания или избыточный рост микрофлоры).

Согласно данным J.H. Meuer и соавт. [127], размер частиц ферментного препарата является более значимым фактором транзита из желудка по сравнению с объемом пищи. Продолжительность желудочного транзита находилась в обратной пропорциональной зависимости от размера частиц. Частицы диаметром 1 мм проходили желудок быстрее, чем сферы диаметром 2,4 или 3,2 мм, при приеме вместе с порциями куриной печени массой 420 или 100 г. Идеальный диаметр сферы, который позволял проходить желудок с той же скоростью, что и пробная порция пищи, составил $1,4 \pm 0,3$ мм. При одновременном поступлении пищевых веществ и ферментов в просвет ДПК может значительно снизиться эффективность ЗФТ [125].

Рекомендации

Для лечения мальабсорбции рекомендуется использовать капсулированный панкреатин** в форме микро таблеток и мини-микросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (УДД1b, СУР А).

Комментарии. *Микро таблетки и мини-микросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку улучшена их фармакокинетика, обеспечивающая более высокую вероятность и большую площадь контакта ферментов с химусом [128]. Мини-микросферы диаметром 1,0–1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по*

Таблица 4

Коэффициенты пересчета единиц активности ферментов [126]

Ферменты	Европейская фармакопeia (Eur Ph)	Международная фармацевтическая федерация (FIP)	Британская фармакопeia (BP)	Фармакопeia США (US Ph)
Липаза	1	1	1	1
Амилаза	1	1	1	4.15
Протеаза	1	1	1*	62,5

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

сравнению с таковой микросфер и микротаблеток размером 1,8–2,0 мм [88, 129].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что частицы диаметром до 1,7 мм ($1,4 \pm 0,3$) 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 pH 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 pH в норме составляет 6,0–7,0, однако после приема пищи он снижается до значений около 5,5. По данным исследований *in vitro*, покрытие большинства препаратов растворяется в течение различного времени при pH 5,0–6,0 [130–132]. Большинство препаратов растворяется более чем на 90% в течение 30 мин при pH выше 6,0. Так, мини-микросферы панкреатина через 15 мин обеспечивают максимальное высвобождение липазы до 82%. Эти данные свидетельствуют о том, что даже препараты, содержащие одинаковую дозу ферментов, могут различаться по клиническому эффекту в зависимости от скорости начала действия и динамики активности ферментов.

Ферментные препараты следует принимать с каждым приемом пищи, которая содержит по меньшей мере небольшое количество жира. Однако 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 пациента и улучшает качество жизни [133, 134].

3.1.3. Применение антисекреторных препаратов

Вследствие нарушения продукции бикарбонатов при заболеваниях ПЖ pH в просвете ДПК у пациентов с ХП может быть существенно ниже нормы [1]. У некоторых пациентов с ЭПН, развившейся вследствие ХП, через 100 мин после приема пищи pH в ДПК снижается ниже 4,0 [135]. В кислой среде может нарушиться высвобождение ПФ, заключенных в энтеросолюбильную оболочку, и соответственно ухудшается их эффективность. Таким образом, подавление кислотности может способствовать улучшению абсорбции жиров благодаря созданию более бла-

гоприятной среды для ферментной активности в просвете ДПК.

Для оценки роли антисекреторной терапии в лечении ЭПН были использованы несколько препаратов из группы ИПП [136]. В целом не все результаты исследований подтверждают улучшение переваривания и всасывания жира у больных с ЭПН на фоне антисекреторной терапии [137]. Однако эти препараты могут оказаться полезными при лечении тех пациентов, у которых сохраняются симптомы ЭПН, чаще всего стеаторея, на фоне монотерапии ферментами.

Эти данные согласуются с результатами другого исследования, включавшего 11 пациентов с муковисцидозом, у которых на фоне ферментной терапии экскреция жира с калом составляла более 10% [138]. В ходе этого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования проводили оценку степени подавления желудочной кислотности на фоне приема омепразола. Добавление 20 мг омепразола к проводимой терапии вызвало достоверное уменьшение потери жира с калом.

Эффективность омепразола также оценивали в другом рандомизированном перекрестном исследовании с участием 15 пациентов с муковисцидозом, у которых отмечалась остаточная стеаторея, несмотря на проведение высокодозной ЗФТ (≥ 10 тыс. ед. липазы/кг/сут) [139]. В ходе этого исследования было установлено, что омепразол приводит к значимому улучшению переваривания и абсорбции жиров. Средняя потеря жира с калом за день снизилась с 13 до 5,5 г, отмечено также улучшение всасывания жира. Коэффициент абсорбции жира составил 87% в случае отсутствия антисекреторной терапии и 94% на фоне приема омепразола.

У здоровых лиц количество пищеварительных ферментов, высвобождающихся после приема пищи, намного превышает их количество, необходимое для нормального пищеварения [125]. При ЭПН количества ферментов, составляющего 5–10% от их нормального суммарного объема, может оказаться вполне достаточно для улучшения пищеварения и уменьшения выраженности клинической симптоматики [140].

Зависимость между дозировкой ПФ и сохранением мальабсорбции и мальдигестии не является линейной, необходим индивидуальный подбор эффективной дозы.

У взрослых начальная рекомендуемая доза составляет 25–50 тыс. ед. липазы с каждым приемом пищи [88, 126]. Далее ее можно титровать до достижения максимальной дозы в 75–80 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 25–50 тыс. ед. — на промежуточный.

Время приема ферментов относительно времени употребления пищи может влиять на их эффективность. Результаты перекрестного исследования, в ходе которого пациенты после-

довательно получали по 40 тыс. ед. липазы на прием пищи в течение 1 недели непосредственно перед, во время или сразу после приема пищи свидетельствуют, что переваривание жира более эффективно, если ферменты принимают во время или сразу после еды [141].

Особенности ЗФТ при отдельных состояниях описаны в последующих разделах.

ЗФТ является основой медикаментозного лечения ЭПН. Современные препараты содержат экстракт ПЖ в виде мини-микросфер или микротаблеток с рН-чувствительным энтеросолюбильным покрытием, заключенных в капсулы. В желудке ферменты перемешиваются с химусом, однако при этом они защищены от инактивации энтеросолюбильной оболочкой. После этого ферменты одновременно с химусом попадают из желудка в ДПК, более высокий рН в которой обуславливает растворение покрытия, в результате чего освобождаются ферменты, которые должны обеспечивать переваривание и последующее всасывание пищи в начальных отделах тощей кишки. Не все препараты, используемые для ЗФТ, равноценны, хотя для оценки клинического значения этих различий требуется дальнейшее проведение исследований.

Лечение пациентов с ЭПН следует начинать с применения ПФ в наименьших рекомендуемых дозах и далее постепенно повышать дозу, титруя ее до наименьшей эффективной. У взрослых максимальная рекомендуемая доза составляет 75–80 тыс. ед. липазы на одну порцию пищи. При лечении пациентов, у которых симптомы ЭПН сохраняются, несмотря на прием ферментов в высоких дозах, к ферментной терапии можно добавить антисекреторные препараты.

Рекомендации по ведению пациентов с ЭПН

- Пациентам с ЭПН необходима консультация диетолога для подбора оптимальной диеты (**УДД 5, СУР В**).

- Пациенты с ЭПН должны воздерживаться от употребления алкоголя (**УДД 3а, СУР А**).

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

- Показан дробный прием пищи: малыми порциями и часто (**УДД 5, СУР В**).

- Препараты пищеварительных ферментов следует принимать во время или сразу после приема пищи (**УДД 2б, СУР В**).

- Пациентам с длительно сохраняющейся трофологической недостаточностью можно назначить СЦТ в качестве дополнительного источника энергии (**УДД 5, СУР В**).

- Эффективность ЗФТ оценивают прежде всего по клиническим показателям: ИМТ, клинические симптомы дефицита жирорастворимых витаминов и абдоминальные симптомы (**УДД 2б, СУР В**).

- Для лечения мальабсорбции рекомендуют использовать капсулированный панкреатин** с минимальным размером частиц, имеющих кишечнорастворимую оболочку.

3.1.4. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при остром панкреатите

У большинства пациентов в течение первого года после ОП развивается ЭПН. В связи с этим следует исследовать функцию ПЖ в первые 6–12 мес после приступа, а при выявлении ЭПН необходимо контролировать показатели переваривания пищи и трофологический статус пациента в течение 7 лет.

Проведено только одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором была проведена оценка эффективности ПФ при ОП [142]. Пациенты получали по 3 капсулы 4 раза в день (общая суточная доза 96 тыс. ед. липазы) в течение 5 дней и более. В результате не было выявлено значимых различий в оценках по шкале боли, потребности в анальгетиках, длительности госпитализации или частоты развития осложнений по сравнению с аналогичными показателями при лечении плацебо.

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

Поскольку длительность восстановления экзокринной функции ПЖ зависит от тяжести ОП, целесообразно назначать ферменты больным, перенесшим приступ острого некротического панкреатита, сразу после восстановления нормально-го приема пищи, затем контролировать восстановление экзокринной функции в восстановительном периоде.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при остром панкреатите

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

- Пациентам, перенесшим приступ острого некротического панкреатита, следует назначать прием ПФ внутрь и затем контролировать экзокринную функцию в восстановительном периоде (**УДД 5, СУР В**).

3.1.5. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при хроническом панкреатите

ХП — наиболее частая причина развития ЭПН [143]. 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 — купирование симптомов, диетотерапия и лечение осложнений [144]. К пациентам с ХП применимы общие диетические рекомендации для пациентов с ЭПН (частое дробное питание, потребление достаточного количества жира с пищей). Они позволяют не только уменьшить выраженность стеатореи и болей, но также существенно повысить качество жизни [145]. ЗФТ улучшает абсорбцию жира, однако при недостаточной дозе может сохраняться стеаторея [117, 146, 147].

В небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РКИ), включавшем 29 пациентов с ХП [146], не выявлено 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 [148]. Проведение ЗФТ больным ХП в многоцентровом РКИ обеспечило достоверное снижение выраженности стеатореи, нормализацию консистенции кала и уменьшение частоты дефекаций [117].

Использование протеаз для купирования болей основывается на концепции подавления экзокринной панкреатической секреции по механизму обратной связи [149]. Снижение протеолитической активности в ДПК при ХП может быть причиной непрерывной стимуляции секреции ПЖ [150]. Существует предположение, что препараты панкреатина могут стимулировать рецепторы в проксимальном отделе тонкой кишки и запускать механизм отрицательной обратной связи, который подавляет базовую панкреатическую секрецию [151], что ведет к снижению внутрипротокового давления и уменьшению болей [150, 152, 153]. Кроме того, ЗФТ может способствовать устранению нарушения моторики толстой кишки, возникшего как следствие стеатореи и мальабсорбции [154].

В 1997 г. был проведен мета-анализ, согласно результатам которого существенного уменьшения болей при ХП на фоне ферментной терапии не отмечено [155], однако в проспективном многоцентровом исследовании наблюдалось достоверное улучшение качества жизни на фоне приема ферментных препаратов [134]. Таким образом,

в настоящее время нет однозначного представления о влиянии ферментной терапии на выраженность болей при ХП [156]. Тем не менее в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации по лечению пациентов с болевой формой ХП имеется положение о проведении пробной терапии ПФ в высокой дозе в сочетании с антисекреторными препаратами перед тем, как перейти к эндоскопическому или хирургическому лечению [157].

Свидетельств эффективности зарегистрированного в России таблетированного панкреатина, покрытого энтеросолюбильной оболочкой, нет, так как он не апробирован ни в одном плацебо-контролируемом исследовании. В большинстве исследований не установлено также преимуществ применения микротаблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, для купирования панкреатической боли. Для сравнения отметим, что в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено уменьшение выраженности болей в отличие от исследований с применением плацебо. При этом следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение препаратов, подавляющих продукцию кислоты (H_2 -блокаторы или ИППП), которые, вероятно, способны оказывать влияние на выраженность панкреатической боли [137] и повышать эффективность панкреатина.

Опубликованы большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения панкреатина только в виде микротаблеток или минимикросфер в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [35, 77, 158], а также перекрестное исследование, в котором выявлены преимущества минимикросфер панкреатина над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [148]. Кроме того, имеются убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ (включая анализ и по купированию боли) использования современных минимикросфер и микротаблеток по сравнению с таблетированным энтеросолюбильным панкреатином.

Рекомендации

Ферментная терапия при ХП у пациентов с доминирующей болью в животе рекомендуется при отсутствии дилатации протоков или минимальных изменениях в паренхиме ПЖ [150, 159].

Комментарии. В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций [23, 144, 156, 160] о проведении пробной терапии ферментами ПЖ (в форме табле-

ток без защитной оболочки) в высоких дозах длительностью 6 нед [156, 161] ввиду отсутствия таких лекарственных средств на отечественном фармацевтическом рынке. При этом в контролируемых исследованиях получено недостоверно доказательств эффективности подобной терапии [155], главным образом из-за противоречивости результатов [151], отчасти обусловленной коротким периодом наблюдения. Результаты рандомизированных исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о достоверном уменьшении выраженности абдоминальной боли у больных, принимавших минимикросферы панкреатина в суточной дозе более 240 тыс. ед. липазы в течение 1 нед [162] и 50 нед [163].

Прямой зависимости между дозой ПФ и эффективностью ЗФТ нет [77]. Минимальной дозой, которая может обеспечить нормальное переваривание пищи, считают 5% от нормального количества секретируемых пищеварительных ферментов [164], т.е. 25–50 тыс. ед. липазы на прием пищи [165]. Основным фактором, снижающим биодоступность пищеварительных ферментов при ХП, является их инактивация под воздействием кислоты, чему способствует снижение продукции бикарбонатов ПЖ [88]. В настоящее время на фармацевтическом рынке доступно несколько видов препаратов ПФ в форме капсул, содержащих микрочастицы (минимикросферы или минитаблетки) в энтеросолюбильной оболочке [166].

Проведение антисекреторной терапии повышает эффективность ЗФТ, даже если пациент принимает ферменты в виде микрочастиц в энтеросолюбильной оболочке, предотвращая преципитацию желчных кислот и обеспечивая нормальную эмульгацию жира [167].

В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии требуются дополнительное обследование и, возможно, пересмотр диагноза [166], исключение других причин развития ЭПН [190]. Также необходимо проверить приверженность пациента терапии по активности химотрипсина кала [67]. Если пациент действительно принимает препараты в назначенной дозе, показано постепенное увеличение начальной дозы в 2–3 раза [148].

Применение препаратов, содержащих кополимеры метакриловой кислоты в составе энтеросолюбильной оболочки микротаблеток, может способствовать развитию фиброзирующей колонопатии [168–170], при этом риск ее возникновения не связан с дозировкой препаратов, в частности содержанием липазы [171].

Для замедления прогрессирования ЭПН важно добиться полного отказа от употребления алкоголя.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при хроническом панкреатите

- ЭПН развивается у большинства пациентов с ХП, хотя ее симптоматика часто проявляется на поздних стадиях заболевания (**УДД 3а, СУР В**).
- ЗФТ купирует симптомы мальдигестии/мальабсорбции при ХП (**УДД 3а, СУР А**).
- ЗФТ улучшает качество жизни пациентов с ХП (**УДД 4, СУР А**).
- Начальная доза панкреатина составляет от 25 000 до 50 000 липолитических ед. на прием пищи (**УДД 5, СУР А**).
- При недостаточной эффективности ЗФТ показано дополнительное назначение антисекреторных препаратов (**УДД 4/5, СУР В**).
- Пациенты с ХП должны воздерживаться от употребления алкоголя (**УДД 3а, СУР А**).

3.1.6. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции поджелудочной железы

После резекции ПЖ больным показано назначение антисекреторной терапии в ранние сроки [172]. Поскольку у пациента после операции невозможно прогнозировать сочетанное влияние различных факторов на эффективность переваривания пищи, дозу ПФ следует подбирать индивидуально в зависимости от симптоматического ответа (титрование дозы) [126, 133, 173]. 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) [133].

Результаты РКИ свидетельствуют, что прием панкреатина в течение 4 нед после резекции ПЖ достоверно улучшает общее усвоение энергетических субстратов и увеличивает абсорбцию жира. Кроме того, исследование продемонстрировало целесообразность продолжения терапии [34].

У пациентов с ЭПН после резекции ПЖ или тотальной панкреатэктомии обнаружена равная эффективность как высокодозной, так и стандартной ЗФТ [174]. Для большинства пациентов достаточно поступления в тонкую кишку 25–50 тыс. ед. липазы с каждой порцией пищи [67, 133, 165]. Антисекреторные препараты, как и у неоперированных больных ХП, повышают эффективность ЗФТ и рекомендованы при сохранении тяжелой стеатореи на фоне адекватных доз панкреатина [133, 165, 167].

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции поджелудочной железы

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

рации на ПЖ даже пациентов без клинических симптомов необходимо активно обследовать для своевременного выявления ЭПН (УДД 3а, СУР А).

- После операции со временем экзокринная функция ПЖ может как ухудшаться, так и восстанавливаться. Пациентам необходимо проводить ежегодное динамическое обследование для коррекции терапии (УДД 4, СУР В).

- Дозу препаратов для ЗФТ следует подбирать индивидуально. Начальная доза 25–50 тыс. ед. на прием пищи (УДД 5, СУР В).

- Длительная (пожизненная) ЗФТ повышает качество жизни пациентов с ЭПН (УДД 4, СУР В).

- При сохранении стеатореи на фоне ЗФТ показано назначение антисекреторных препаратов (УДД 4/5, СУР 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, болями и при уменьшении МТ должны принимать участие как гастроэнтеролог, так и онколог. ЗФТ — важный компонент лечения пациентов, у которых на фоне рака ПЖ начинает уменьшаться МТ [175]. ЗФТ способна уменьшить выраженность симптомов, обусловленных панкреатической недостаточностью, и восстановить трофологический статус [117].

Проспективное клиническое исследование, включавшее 21 пациента с неоперабельным раком головки ПЖ, показало, что умеренно выраженная и тяжелая мальабсорбция жира и белка, диарея и похудание могут быть устранены с помощью высокодозной ЗФТ в сочетании с коррекцией диеты [44]. Эффект от ЗФТ при мальабсорбции жира и белка легкой степени при раке ПЖ не получен [175].

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при неоперабельном раке поджелудочной железы

- ЗФТ необходимо применять при лечении ЭПН у пациентов с неоперабельным раком ПЖ, для того чтобы поддерживать МТ, улучшать качество жизни и увеличить ее продолжительность (УДД 2а, СУР 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, доказывающих эффективность ферментов при

лечении этой группы пациентов, не проводили [1]. Рекомендуется назначать липазу в стандартных дозах — 25–40 тыс. ед. на основные приемы пищи [176], при употреблении порций пищи меньшего размера достаточно 10 тыс. ед. [67]. Если эффективного купирования симптоматики достичь не удается, дозу можно увеличить до 75 тыс. ед. на прием пищи [126].

Подбор диеты необходимо проводить индивидуально с учетом анатомии желудочно-кишечного тракта, первичного заболевания и образа жизни пациента [177]. Рекомендуется направлять пациентов к диетологу.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами после операций на тонкой/толстой кишке

- После резекции тонкой кишки снижается секреция ПФ (УДД 2а, СУР В).

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

- Дозы ферментов при проведении ЗФТ нужно подбирать индивидуально. Начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. на основные приемы пищи и 10 тыс. ед. при употреблении небольших порций (УДД 5, СУР А).

- Сочетание ЗФТ с антисекреторной терапией способствует оптимизации пищеварения в начальных отделах пищеварительного тракта (УДД 5, СУР В).

- Диетотерапию необходимо подбирать индивидуально с учетом особенностей послеоперационной анатомии желудочно-кишечного тракта, основного заболевания и образа жизни больного. Рекомендуется направлять пациентов к диетологу (УДД 5, СУР А).

3.1.9. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при целиакии

Адекватная терапия целиакии способствует нормализации функции ПЖ. Так, на фоне проводимого лечения ЭПН возникает у 30% больных с целиакией в сочетании с диареей и только у 6% пациентов без клинических симптомов [178]. ЗФТ может уменьшить выраженность симптоматики у пациентов с целиакией, которая сохраняется на фоне безглютеновой диеты [62, 63]. У большинства больных с целиакией, сочетающейся с диареей и низким уровнем эластазы в кале, ЗФТ приводит к нормализации частоты дефекаций и консистенции кала [178]. Проведенные РКИ показывают, что ЗФТ обеспечивает достоверно более значительное увеличение МТ по сравнению с плацебо [179]. При целиакии ЗФТ показана в том случае, если ее симптомы сохраняются, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при целиакии

- У всех пациентов с целиакией при сохранении ее симптомов на фоне соблюдения безглютеновой диеты необходимо исследовать состояние экзокринной функции ПЖ (**УДД 2b, СУР В**).

- ЗФТ показана всем пациентам с целиакией, у которых на фоне соблюдения безглютеновой диеты сохраняются ее симптомы и снижена функция ПЖ (**УДД 2b, СУР В**).

3.1.10. Особенности заместительной терапии ферментными препаратами 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, раннее насыщение), улучшению качества жизни и трофологического статуса [126, 180–183].

Несмотря на недостаточное количество РКИ, ЗФТ следует рассматривать как неотъемлемую часть послеоперационного ведения таких пациентов [183]. Показаны капсулированные формы панкреатина [67] (поскольку для разрушения желатиновой оболочки не требуется соляная кислота, нет необходимости высypать содержимое из капсул даже пациентам после тотальной гастрэктомии). Необходимую дозу ферментов подбирают индивидуально [183]. Начинают со стандартных доз препаратов панкреатина: 25–40 тыс. ед. липазы на основные приемы пищи [176], 10 тыс. ед. — на промежуточные [67]. В случае отсутствия клинического ответа дозу увеличивают в 2–3 раза. После резекции желудка не происходит полного выключения желудочной секреции, поэтому для повышения эффективности ЗФТ следует применять антисекреторные препараты. Рекомендуется начать с проведения пробной ЗФТ и продолжить ее, если получен симптоматический ответ. Дозу необходимо подбирать индивидуально и корректировать не реже 1 раза в 6 мес. Также следует проводить адекватную нутриционную поддержку, особенно в отношении потребления жира, витамина В₁₂ и препаратов железа.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции желудка

- После резекции желудка у большинства пациентов развивается ЭПН разной степени тяжести, в связи с чем им показана ЗФТ (**УДД 2a, СУР В**).

- Дозу ферментов необходимо подбирать индивидуально. Начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы на основные приемы пищи, 10 тыс. ед. — на промежуточные (**УДД 5, СУР В**).

- В случае отсутствия клинического ответа (уменьшение выраженности стеатореи) дозу увеличивают в 2–3 раза (максимально до 75 тыс. ед. липазы на один прием пищи) (**УДД 5, СУР В**).

- Для повышения эффективности ЗФТ также можно применять антисекреторные препараты (**УДД 5, СУР В**).

- Пациентам, у которых отмечается ускоренное опорожнение желудка, следует назначать капсулированные формы панкреатина (**УДД 5, СУР С**).

- В том случае, если выраженность симптомов ЭПН и субъективных ощущений на фоне лечения не уменьшается, ЗФТ нужно прекратить (**УДД 5, СУР С**).

3.1.11. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при сахарном диабете

У больных ХП и инсулинзависимым СД ЗФТ не вызывает достоверного повышения уровня гликемии или потребности в инсулине по сравнению с лечением плацебо [184]. 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 [146]. В то же время у пациентов с тропическим калькулезным ХП и СД проведение ЗФТ в течение 6 мес привело к значительному снижению уровня гликемии после приема пищи и уровня гликозилированного гемоглобина [185].

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при сахарном диабете

- При наличии у больного СД симптоматики, которая может быть обусловлена ЭПН, необходимо провести лабораторные исследования экзокринной функции ПЖ (**УДД 2b, СУР В**).

- Пациентам с СД и подтвержденным нарушением экзокринной функции ПЖ необходимо проводить ЗФТ (**УДД 4/5, СУР В**).

3.1.12. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при синдроме раздраженного кишечника

Терапия ПФ способствует достоверному уменьшению частоты дефекаций, нормализации консистенции кала и уменьшению выраженности болей в животе у большинства пациентов с диарейным вариантом СРК, особенно при низком уровне эластазы в кале (менее 100 мг/г), по сравнению с контрольной группой [73, 186]. Имеется

опыт успешного лечения таких больных препаратами ПФ в течение по крайней мере 4 лет.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при синдроме раздраженного кишечника

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

- ЗФТ может привести к клинически значимым улучшениям при СРК с преобладанием диареи и признаками ЭПН (УДД 3b, СУР В).

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение ЭПН отсутствует.

4. Реабилитация

Оценка трофологического статуса пациентов важна, поскольку мальабсорбция может оказывать существенное влияние на трофологический статус. 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 приема, оценки потребности в дополнительном питании [187]. Рекомендации по питанию необходимо согласовывать с диетологом. Важны полное прекращение употребления алкоголя и прием пищи небольшими порциями, диета должна содержать по крайней мере нормальное количество жира, ферменты нужно принимать во время или сразу после приема пищи. Пациентам, у которых мальабсорбция сохраняется, несмотря на терапию ферментами, и отмечается прогрессирующее похудание или недостаточное увеличение МТ можно дополнительно назначить СЦТ. Следует ежегодно проводить контроль клинических и лабораторных показателей дефицита витаминов и при необходимости назначать заместительную витаминотерапию.

После резекции тонкой кишки развивается вторичная ЭПН, в связи с чем требуется 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 данных, полученных в когортных эпидемиологических исследованиях, согласно результатам которых можно предполагать, что ограничение употребления алкоголя и табакокурения может быть фактором, способствующим снижению риска прогрессирования внешнесекреторной недостаточности

ПЖ (УДД 3, СУР С). У пациентов с симптоматической желчнокаменной болезнью, хроническим калькулезным холециститом и билиарным ОП методом профилактики ЭПН можно считать своевременно выполненную холецистэктомию (УДД 1b, СУР А).

Эмпирические рекомендации по диетической профилактике, необходимости отказа от многих продуктов, включая кофе, шоколад, жиры любого происхождения, на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно доказательств), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием: ожирение, переедание и гипокinezия после приема 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 некурящие) соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных приступов панкреатита, в результате чего у них развивается нутритивная недостаточность с явлениями поливитаминозного дефицита, квашиоркора, анемии и др.

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

6. Критерии качества оказания медицинской помощи больным хроническим панкреатитом

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

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

- Оценка экзокринной функции ПЖ с помощью эластазного теста — активность эластазы-1 в кале установлена.

- Форма препаратов панкреатина, используемых для проведения ЗФТ, — капсулы.

- При проведении ЗФТ назначение панкреатина в капсулах в дозе от 25 тыс. ед. липазы на прием пищи не менее 5 раз в сутки.
- Назначение ИПП.

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

• Трофологический статус стабилизирован или улучшился.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Keller J., Luyer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 (Suppl 6): vi1-28. 10.1136/gut.2005.065946
2. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *An N Y 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., Pezzilli 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. Pezzilli R., Simoni P., Casadei R., Morselli-Labate A.M. Exocrine pancreatic function during the early recovery phase of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat 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. *Hepatogastroenterology* 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: Бюлл Сиб отд РАМН 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 Sib otd RAMN 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. *Mat med Polona 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. Appellos S., Lindgren S., Borgstrom A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg = Acta chirurgica* 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. 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 necrotizing 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. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 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., Seleznyov Yu.K., Nikitin V.G.* On chronic pancreatitis classification. *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., Соколина И.А., Леонович А.Е., Ашитко М.Л., Лемина Т.Л.* et al. 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 a chronic pancreatitis at calcific atherosclerosis of mesenteric blood vessels. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 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. *ЭиКГ* 2011(7):7-12. [*Kucheryavy Yu.A., Petrova N. V., Tibilova Z.F.* Pancreatic secretory trypsin inhibitor gene N34S mutations at chronic idiopathic pancreatitis. *EIKG* 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. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Болезни поджелудочной железы. В 2-х т. М.: Медицина, Шико; 2008. 976 с. [*Maev I.V., Kucheryavy Yu.A.* Diseases of the pancreas. 2 vol. set. M.: Medicine, Shiko; 2008. 976 p.].
33. *Kahl S., Malferttheiner P.* Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(5):947-55. DOI: 10.1016/j.bpg.2004.06.028
34. *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>.
35. *Ивашкин В.Т.* Горизонты клинической гастроэнтерологии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1993(1):6-12. [*Ivashkin V.T.* Horizons of clinical gastroenterology. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 1993(1):6-12].
36. *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>
37. *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>
38. *McLeod R.S.* Quality of life, nutritional status and gastrointestinal hormone profile following the Whipple procedure. *Ann Oncol: Official J Eur Soc Med Oncol/ESMO* 1999;10(Suppl 4):281-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436841>
39. *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>
40. *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. 10.1002/bjs.5652
41. *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
42. *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
43. *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>
44. *Freelove R., Walling A.D.* Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Phys* 2006;73(3):485-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477897>
45. *Heber D., Tchekmedyan N.S.* Pathophysiology of cancer: hormonal and metabolic abnormalities. *Oncology* 1992;49 (Suppl 2):28-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1461623>
46. *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>
47. *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>
48. *DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L.* The relationships between pancreatic ductal obstruction and pancreatic secretion in man. *Mayo Clinic Proc* 1979;54(3):157-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/431121>
49. *Buxton B.* Small bowel resection and gastric acid hypersecretion. *Gut* 1974;15(3):229-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4601524>
50. *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>
51. *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>
52. *Johnson L.R.* The trophic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology* 1976;70(2):278-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/765181>
53. *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>
54. *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>
55. *Gelinas 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>
56. *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>
57. *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>
58. 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>
 59. 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>
 60. 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>
 61. 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>
 62. 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>
 63. 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>
 64. 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
 65. 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>
 66. Friess H., Bohm J., Muller M.W., Glasbrenner B., Riepl R.L., Malfertheiner 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>
 67. Keller J., Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6(5):369-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954143>
 68. Buchler M., Malfertheiner 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
 69. Malfertheiner 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>
 70. 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
 71. Andren-Sandberg A., Hardt P.D. Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7-8, 2008. *J Pancr* 2008;9(4):541-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648151>
 72. 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>
 73. Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simmonette 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
 74. 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
 75. 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. *Hepatogastroenterology* 2003;50(54):2225-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14696503>
 76. Lankisch P.G., Droge M., Hofses S., Konig H., Lembcke 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>
 77. 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 agents at chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. *Farmateka* 2011(2):32-9].
 78. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Бувеев А.О., Буклис Э.Р., Гуревич К.Г. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей: Литтерра; 2003. 1046 с. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Baranskaya Ye.K., Buyeverov A.O., Buklis E.R., Guryevich K.G. Rational pharmacotherapy of digestive organs: manual for physicians: Litterra; 2003. 1046 p.]
 79. Gullo L., Costa P.L., Ventrucchi 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>
 80. 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>
 81. Saito A., Noguchi Y., Yoshikawa T., Doi C., Fukuzawa K., Matsumoto A. et al. Gastrectomized patients are in a state of chronic protein malnutrition analyses of 23 amino acids. *Hepatogastroenterology* 2001;48(38):585-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379360>
 82. 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
 83. 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>
 84. 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>
 85. 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

86. *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. *Pancreatology* 2003;3(5):395-402. DOI: 10.1159/000073655
87. *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/Metabol Res Rev* 2007;23(5):386-91. DOI: 10.1002/dmrr.708
88. *Dominguez-Munoz J.E.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9(2):116-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056>
89. *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>
90. *Dumas 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
91. *Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В.* Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *ЭиКГ* 2012(7):10-6. [*Kucheryavy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V.* Nutritional status as risk factor of chronic pancreatitis complications and development of pancreatic insufficiency. *EIKG* 2012(7):10-6].
92. *Van de Kramer 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>
93. *Thompson J.B., Su C.K., Ringrose R.E., Welsh J.D.* Fecal triglycerides. II. Digestive versus absorptive steatorrhea. *J Labor Clin Med* 1969;73(3):521-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5766197>
94. *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>
95. *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>
96. *VandenNeucker 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>
97. *Neucker A.V., Bijleveld C.M., Wolthers B.G., Swaaneburg 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>
98. *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>
99. *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>
100. *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>
101. *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 Child* 1988;63(7):785-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3415294>
102. *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>
103. *Losser 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>
104. *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>
105. *Newcomer A.D., Hofmann A.F., DiMagna 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>
106. *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 Labor Invest* 1991;51(8):699-703. DOI: 10.3109/00365519109104583
107. *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>
108. *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>
109. *Toskes P.P.* Bentriomide 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>
110. *Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Regueira M., Castineiras-Alvarino 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
111. *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. *Voyen-med zhurn* 2006; 327(1):54].
112. *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
113. *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
114. *Holtmann G., Kelly D.G., Sternby B., DiMagna 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>
115. *Thiruvengadam R., DiMagna E.P.* Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol* 1988; 255(4 Pt 1): G476-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2459971>

116. 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>
117. 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
118. Caliri S., Benini L., Sembenini C., Gregori B., Ciarulli 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>
119. 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>
120. Caliri 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>
121. 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>
122. 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>
123. Nagata A., Homma T., Oguchi H., Tamura Y., Hirabayashi H., Sasaki Y. et al. Study of chronic alcoholic pancreatitis by means of serial pancreatico-enzymic secretin tests. *Digestion* 1986;33(3):135-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2419191>
124. 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>
125. Охлобыстин А.В., Нямаа Б. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. *Фарматека* 2008(13):80-4 [Okhlobystin A.V., Nyamaa B. Efficacy of microcapsulated enzymes with enteric coating at chronic pancreatitis. *Farmateka* 2008(13):80-4].
126. Layer P., Keller J., Lankisch P.G. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3(2):101-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276376>
127. 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>
128. Krishnamurthy D.M., Rabiee A., Jagannath S.B., Andersen D.K. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5(3):507-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707261>
129. Halm U., Loser C., Lohr M., Katschinski M., Mossner J. A double-blind, randomized, multicenter, 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>
130. 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>
131. 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>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. 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
136. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2005(6):35-41. [Kucheryavy Yu.A. Experience of esomeprazole application at complex treatment of chronic pancreatitis relapse. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2005(6):35-41].
137. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2004(2):78-83. [Kucheryavy Yu.A. Assessment of efficacy of the combined antisecretory and polyenzyme therapy at chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2004(2):78-83].
138. 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>
139. 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
140. Baker S.S. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(5):1079-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209287>
141. 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. 10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x
142. Patankar R.V., Chand R., Johnson C.D. Pancreatic enzyme supplementation in acute pancreatitis. *World J Hepat Pancreat Biliary Surg* 1995;8(3):159-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7547617>
143. 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

- steatosis of the pancreas. M.: Litterra; 2012].
144. 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
 145. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В., Устинова Н.Н., Оганесян Т.С., Свиридова А.В.* др. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2011(4):18-25 [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Troshina I.V., Ustinova N.N., Oganesyana T.S., Sviridova A.V. et al. Pharmacoeconomical scores of pancreatic enzyme replacement therapy at exocrine pancreatic insufficiency. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2011(4):18-25].
 146. 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>
 147. 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
 148. *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., Kucheryavy Yu.A., Sviridova A.V., Samsonov A.A., Oganesyana T.S., Kazulin A.N. et al. Efficacy of different pancreatin-containing drugs at supplementation therapy. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2010(6):29-37].
 149. 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
 150. *Охлобыстин А.В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2001(2):38 [Okhlobystin A.V. Digestive enzymes in gastroenterology. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2001(2):38].
 151. *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 the treatment of painful chronic pancreatitis. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2009(3):3-8].
 152. Slaff 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>.
 153. 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>.
 154. Winstead N.S., Wilcox C.M. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis – a review. *Pancreatology* 2009;9(4):344-50. DOI: 10.1159/000212086.
 155. 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>.
 156. *Warshaw 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>.
 157. 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>.
 158. *Белюсова Е.А., Никитина Н.В., Цодиков Г.В.* Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. *Фарматека* 2008(13):103-8 [Belousova Ye.A., Nikitina N.V., Tsodikov G.V. Improvement of pancreatic enzyme supplementation therapy for chronic pancreatitis. *Farmateka* 2008(13):103-8].
 159. Lieb J.G., 2nd, Forsmark C.E. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Alim Pharmacol Ther* 2009;29(7):706-19. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03931.x
 160. *Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A.* et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *South Afr Med J = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 2010;100(12 Pt 2):845-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414280>
 161. *Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L., Choe K.A., Gelrud A., Howington J.A.* et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. *Curr Probl Surg* 2006;43(3):127-238. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2005.12.005
 162. *Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G., Malecka-Panas E., Gubergrits N., Shen Y.* et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105(10):2276-86. DOI: 10.1038/ajg.2010.201
 163. *Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J.S., Bapaye A., Kini D.* et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13(2):133-9. DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.009
 164. 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>
 165. Ferrone M., Raimondo M., Scolapio J.S. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2007;27(6):910-20. DOI: 10.1592/phco.27.6.910
 166. *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., Kucheryavy Yu.A., Oganesyana T.S., Troshina I.V., Moskaleva A.B., Ustinova N.N. et al. Pharmacoeconomical efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy at chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. *Farmateka* 2010(15):98-104].
 167. *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>
 168. *Smyth R.L., van Velzen D., Smyth A.R., Lloyd D.A., Heaf D.P.* Strictures 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>
 169. *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>
 170. *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>
171. *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
 172. *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. *Hepatogastroenterology* 1998;45(22):1005-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9755997>
 173. *Morrow J.D.* Pancreatic enzyme replacement therapy. *Am J Med Sci* 1989;298(5):357-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2683774>
 174. *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>
 175. *Damerla V., Gotlieb V., Larson H., Saif M.W.* Pancreatic enzyme supplementation in pancreatic cancer. *J Supp Oncol* 2008;6(8):393-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149324>
 176. *Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J.E., Bakken L.J., DiMagna 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>
 177. *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
 178. *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
 179. *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>
 180. *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>
 181. *Bragelmann R., Armbrecht 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>
 182. *Armbrecht 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>
 183. *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>
 184. *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>
 185. *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
 186. *Money M.E., Hofmann A.F., Hagey L.R., Walkowiak J., Talley N.J.* Treatment of irritable bowel syndrome-diarrhea with pancrealipase or colessevelam and association with steatorrhea. *Pancreas* 2009;38(2):232-3. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31817c1b36
 187. *Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б., Сайдуллаева М.Г., Цуканов В.В., Джаватханова Р.Т.* et al. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита 2012(2):100-4 [*Kucheryavy Yu.A., Maev 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. *Med sovet* 2012(2):100-4].

Приложения

Приложение А1. Состав рабочей группы.

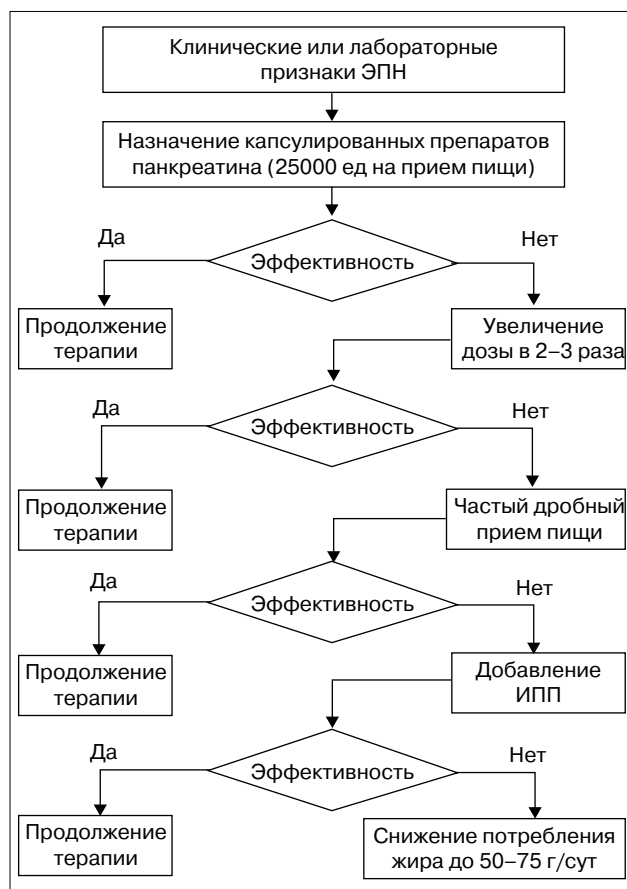
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций (см. на сайте Российской гастроэнтерологической ассоциации).

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля»

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

При ЭПН показаны дробное питание (4–5 раз в день равномерными порциями с одинаковым распределением жиродержащих продуктов в рационе), отказ от переедания, употребление разнообразной пищи с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина (количество нерафинированных растительных жиров несколько ограничивают только в рационе лиц с избыточной массой тела), выбор продуктов, содержащих достаточное количество пищевых волокон (зерновые, овощи, фрукты). Диету следует подбирать индивидуально с учётом степени тяжести ЭПН, особенностей анатомии желудочно-кишечного тракта (если была выполнена операция), основного заболевания и образа жизни. Следует соблюдать баланс между количеством принимаемой пищи и физической активностью (для стабилизации массы тела, стремясь к идеальной массе тела с учетом возраста).