BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-58-67

Клинический случай / Clinical case

Клинико-фармакологические подходы к лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите

В.Н. Дроздов[1], Е.В. Ших[1], А.А. Астаповский[1], Ю.В. Котлячкова[3], Л.Е. Добровольская[4], А.К. Стародубцев[1], И.А. Комиссаренко[5], С.Ю. Сереброва[1,2]✉, svetaserebrova@mail.ru

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

[3] Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21

[4] Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

[5] Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Хронический панкреатит — многофакторное заболевание, при котором повторяющиеся эпизоды воспаления поджелудочной железы способствуют развитию фиброзной ткани, что приводит к возникновению хронической боли, а также экзокринной и эндокринной недостаточности. Заболеваемость и распространенность хронического панкреатита в мире растут, о чем свидетельствуют актуальные статистические данные. Кроме того, растут и ежегодные расходы, связанные с лечением экзокринной и эндокринной недостаточности. Только в США ежегодные расходы на лечение данных осложнений составляют 75,1 млн долл. Экзокринная недостаточность — одно из частых осложнений, которое характеризуется дефицитом ферментов поджелудочной железы, приводящим к развитию синдрома мальабсорбции (нарушению всасывания питательных веществ, витаминов и минералов). Из-за увеличения заболеваемости и ухудшения качества жизни, связанного с данным состоянием, целью лечения является восполнение дефицита экзокринных ферментов с помощью пероральной заместительной терапии панкреатическими энзимами. Основа данной терапии состоит в том, чтобы доставить активированные, неразрушенные ферменты непосредственно в тонкий кишечник во время приема пищи. Во многих исследованиях было показано, что назначение заместительной ферментативной терапии улучшает симптомы, связанные с экзокринной недостаточностью, способствует снижению прогрессирования остеопении и улучшает выживаемость таких пациентов. Применение панкреатина способствует коррекции экзокринной недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом. Представленные в статье данные свидетельствуют о том, что препарат является безопасным и эффективным средством, отвечает всем современным стандартам и требованиям и может использоваться для коррекции ферментативной недостаточности поджелудочной железы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная недостаточность, заместительная ферментная терапия, панкреатин, стеаторея, липаза, мальабсорбция

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Котлячкова Ю.В., Добровольская Л.Е., Стародубцев А.К., Комиссаренко И.А., Сереброва С.Ю. Клинико-фармакологические подходы к лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Медицинский совет.* 2021;(15):58–67. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-58-67.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and pharmacological approaches to the management of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis

Vladimir N. Drozdov[1], Evgenia V. Shikh[1], Alexander A. Astapovskiy[1], Yulia V. Kotlyachkova[3], Lada E. Dobrovolskaya[3], Alexey K. Starodubtsev[1], Irina A. Komissarenko[5], Svetlana Y. Serebrova[1,2]✉, svetaserebrova@mail.ru

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051

[3] Spasokukotsky City Clinical Hospital; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia

[4] Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

[5] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Chronic pancreatitis is a multifactorial disease in which repeated episodes of inflammation of the pancreas contribute to the development of fibrous tissue, leading to chronic pain, as well as exocrine and endocrine insufficiency. The incidence and prevalence

© Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Котлячкова Ю.В., Добровольская Л.Е., Стародубцев А.К. и др., 2021

of chronic pancreatitis in the world are growing, as evidenced by current statistics. In addition, the annual costs associated with the treatment of exocrine and endocrine insufficiency are also increasing. In the United States alone, the annual cost of treating these complications is $ 75.1 million. Exocrine insufficiency is one of the most frequent complications, which is characterized by a deficiency of pancreatic enzymes, leading to the development of malabsorption syndrome (impaired absorption of nutrients, vitamins and minerals). Due to the increased incidence and deterioration of the quality of life associated with this condition, the goal of treatment is to compensate for the deficiency of exocrine enzymes with oral pancreatic enzyme replacement therapy. The core of this therapy is to deliver activated, unbroken enzymes directly to the small intestine during a meal. Many studies have shown that prescribing enzyme replacement therapy improves symptoms associated with exocrine insufficiency, reduces the progression of osteopenia, and improves survival in such patients. The use of pancreatin contributes to the correction of exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. The data presented in the article indicate that the drug is a safe and effective agent, meets all modern standards and requirements, and can be used to correct enzymatic pancreatic insufficiency.

Keywords: chronic pancreatitis, exocrine insufficiency, enzyme replacement therapy, pancreatin, steatorrhea, lipase, malabsorption

For citation: Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskiy A.A., Kotlyachkova Y.V., Dobrovolskaya L.E., Starodubtsev A.K., Komissarenko I.A., Serebrova S.Y. Clinical and pharmacological approaches to the management of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(15):58–67. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-58-67.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит – это многофакторный воспалительный синдром, при котором повторяющиеся эпизоды воспаления поджелудочной железы приводят к тому, что нормальная железистая ткань замещается фиброзной, что в конечном итоге приводит к атрофии железы, деформации и кальцификации протоков, развитию хронической боли, экзокринной и эндокринной недостаточности, снижению качества и продолжительности жизни [1]. Хронический панкреатит чаще всего возникает в результате кумулятивного по этиологии и патогенезу продолжительного повреждения поджелудочной железы, характеризуется внезапным началом и чаще всего обратимым характером острого панкреатита, который возникает, как правило, после четко идентифицируемого побуждающего фактора [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Актуальные статистические данные демонстрируют, что заболеваемость хроническим панкреатитом в мире колеблется от 4,4 до 14 на 100 000 населения с распространенностью 36,9–52,4 на 100 000 человек, с преобладанием мужчин в 1,5–4,6 раза [3]. В США распространенность в 2001–2013 гг. среди взрослых американцев, имеющих медицинскую страховку, была несколько выше и составляла 25,4-98,7 на 100 000 человек. Средний возраст пациентов составлял 44–55 лет [4]. Анализ данных медицинских регистров США, опубликованный в 2019 г., показал, что панкреатит (острый и хронический) входит в тройку наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, и с 2006 г. на него приходились 12% всех обращений за неотложной медицинской помощью [5]. В России распространенность составляет 27,4–50 случаев на 100 000 населения. Повсеместно наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости хроническим панкреатитом: за последние 30 лет – более чем в два раза [6]. Экономическое бремя хронического панкреатита огромно. Так, например, в США ежегодные расходы на лечение экзокринной и эндокринной дисфункции поджелудочной железы составляют 75,1 млн долл., а на обезболивание тратится дополнительно 638 млн долл. [7]. Летальность составляет почти 50% в течение 20–25 лет после постановки диагноза [8].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Современные сведения о рассматриваемой патологии свидетельствуют о множественности факторов риска, отраженных в классификации TIGAR-O [Whitcomb & North American Pancreatitis Study Group 2019], где хронический панкреатит по этиологии определяют как:

- T – Toxic-metabolic (токсический/метаболический), связанный с злоупотреблением алкоголя, табакокурением, гиперкальциемией и т. д.;
- I–Idiopathic (идиопатический);
- G – Genetic (наследственный), связанный с мутациями гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — ген трансмембранного регулятора муковисцидоза), мутациями SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1 — панкреатический секреторный ингибитор трипсина) и т. д. [9];
- A – Autoimmune (аутоиммунный);
- R – Recurrent acute or severe acute pancreatitis (рецидивирующий острый или тяжелый острый панкреатит);
- O – Obstructive (обструктивный) — стеноз сфинктера Одди, механическая обструкция протока pancreas divisum и т. д.

Алкоголь и табак являются наиболее значимыми этиологическими факторами хронического панкреатита, обладающими синергичным действием. У пациентов

с хроническим употреблением алкоголя одновременное табакокурение связано с пятикратным повышением риска развития хронического панкреатита [10]. Однако у подавляющего большинства лиц, употребляющих алкоголь и табак, хронический панкреатит не возникает, что свидетельствует о важности генетической предрасположенности к развитию заболевания. Хронический панкреатит развивается медленно, начиная с клеточного повреждения, за которым следует воспаление и фиброз. Ацинарные клетки, составляющие большую часть объема поджелудочной железы, синтезируют и секретируют пищеварительные ферменты в протоковую систему. Алкоголь напрямую вызывает повреждение ацинарных клеток своими метаболитами [11]. Неблагоприятное воздействие алкоголя на протоковые и звездчатые клетки также вносит свой вклад в патогенез хронического панкреатита [12]. Кроме того, спирт этиловый вызывает спазм сфинктера Одди, что приводит к развитию внутрипотоковой гипертензии, в результате чего стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов, при активации которых происходит аутолиз («самопереваривание») паренхимы поджелудочной железы [12]. Курение способствует повреждению ацинарных клеток благодаря производному никотина нитрозамин-кетону [13]. Мутации в некоторых генах (например, в гене SPINK1) приводят к преждевременной повышенной активации трипсиногена с повреждением клеток железы из-за аутолиза [14].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Существует нескольких основных гипотез о механизмах возникновения хронического панкреатита. Первая утверждает, что хронический панкреатит развивается после нескольких эпизодов тяжелого острого панкреатита [15]. С течением времени после повторных эпизодов острого панкреатита регенерация поврежденных участков паренхимы, которая происходит при участии воспалительных и звездчатых клеток, становится невозможной, и некротизированная ткань замещается фиброзной [16]. Другая гипотеза включает модель т. н. двух ударов: единичный эпизод острого панкреатита вызывает инфильтрацию поджелудочной железы воспалительными клетками и активирует звездчатые, а продолжающееся повреждение (например, алкоголем) или стресс приводят к развитию фиброза при участии уже активированных звездчатых и иммунных клеток [17]. Теория окислительного стресса предполагает, что во время окисления мембранных липидов происходит экспрессия факторов транскрипции (например, ядерного фаткора kB (NFκB)), что приводит к внутрипузырной активации протеаз с последующим некрозом ацинарных клеток, воспалению и фиброзу [18]. Еще одним возможным механизмом развития хронического панкреатита считается формирование белковых пробок в протоках поджелудочной железы в результате дисбаланса между жидкой и белковой частью панкреатического сока (например, при мутации в гене CFTR клетки, выстилающие внутридольковые протоки, не способны синтезировать достаточное количество щелочной жидкости, содержащей бикарбонат). Эти пробки вызывают обструкцию протоков, что в итоге, как было сказано выше, приводит к развитию внутрипотоковой гипертензии и ранней активации ферментов с последующим аутолизом железы [19].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Боль в животе является основным симптомом хронического панкреатита. Она присутствует примерно у 80% пациентов, страдающих этим заболеванием [20]. Чаще всего боль локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливается после приема пищи. Наличие и характер боли не всегда коррелируют со степенью тяжести хронического панкреатита. Пациенты также могут испытывать тошноту, рвоту, особенно во время приступов боли [21]. Развитие эндокринной недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом начинается примерно через 10–20 лет после постановки диагноза и в среднем затрагивает 25–80% пациентов [22]. В результате развивается панкреатогенный диабет, также называемый сахарный диабет 3c-типа, связанный с внешнесекреторным повреждением поджелудочной железы различного генеза [23]. Различать сахарный диабет 3c-типа и 1-го, 2-го типов является актуальной клинической проблемой. Диагностика панкреатогенного диабета должна включать в себя оценку экзокринной функции поджелудочной железы, обязательную визуализацию, а также тестирование на наличие аутоантител, характерных для диабета 1-го типа [24]. Утрата функциональных ацинарных клеток, дисфункция протокового эпителия, обструкция протоков или нарушение активации ферментов — все это приводит к развитию экзокринной недостаточности поджелудочной железы у 30–52% пациентов с хроническим панкреатитом. Данное состояние обычно возникает при разрушении более 90% активной паренхимы. Экзокринная недостаточность определяется как состояние, при котором происходит снижение активности ферментов поджелудочной железы в просвете кишечника ниже порогового уровня, необходимого для поддержания нормального пищеварения [25]. Экзокринная недостаточность проявляется стеатореей (избыток жира в кале), диареей, метеоризмом, потерей веса, недоеданием, метаболическими заболеваниями костей, дефицитом витаминов и минералов [26]. Длительная мальабсорбция жиров может привести к дефициту жирорастворимых витаминов (A, Д, E, K). В результате пониженного всасывания витамина Д пациенты с экзокринной недостаточностью подвергаются высокому риску развития остеопении, остеопороза и саркопении, при этом количество подкожного и висцерального жира не уменьшается [27]. S.S. Olesen et al. в своем недавнем исследовании 2019 г. продемонстрировали, что среди 182 пациентов с экзокринной недостаточностью распространенность саркопении составила 17%, а 74% больных с саркопенией имели ИМТ в нормальном или избыточном диапазоне. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы являлась независимым фактором риска развития сарко-

пении (ОШ 3,8 95% ДИ [1,2–12,5]; p = 0,03) [28]. В другом исследовании оценивалось, влияет ли наличие экзокринной недостаточности на летальность пациентов с хроническим панкреатитом. Всего 430 пациентов с хроническим панкреатитом приняли участие в этом исследовании, из них у 126 была диагностирована экзокринная недостаточность. Наиболее частыми причинами смерти были: онкология (40,4%), инфекция (21,3%) и острое сердечно-сосудистое событие (14,9%). Многофакторный анализ показал связь между повышенной смертностью и наличием экзокринной недостаточности (ОР 2,59 95% ДИ [1,42—4,71]; p < 0,003. Авторы данного исследования пришли к выводу, что экзокринная недостаточность была независимым значимым фактором риска летальности у пациентов с хроническим панкреатитом. Эти результаты подтверждают необходимость как можно более ранних диагностики и лечения экзокринной недостаточности для снижения летальности у пациентов с хроническим панкреатитом [29].

Одно из самых частых осложнений хронического панкреатита – формирование псевдокист. Они образуются на месте некроза, могут быть бессимптомными или вызывать боль путем сдавления соседних органов в брюшной полости [30]. Наиболее грозным осложнением хронического панкреатита является повышенный риск развития аденокарциномы поджелудочной железы. Она чаще возникает у курящих пациентов, у больных с длительным анамнезом заболевания, а также с наследственной предрасположенностью [31]. Аденокарцинома развивается примерно в 4—5% случаев на протяжении всей жизни пациентов с хроническим панкреатитом. В то же время при наследственной предрасположенности к панкреатитам (например, при мутации в гене PRSS1 – ген, кодирующий катионный трипсиноген) этот риск возрастает до 40% [31].

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Во многих случаях постановка диагноза «хронический панкреатит» остается клинически сложной задачей. В 2009 г. (с пересмотром в 2015 г.) в Японии было предложено первое клиническое руководство по хроническому панкреатиту, признанное авторитетным медицинскими сообществами многих стран мира [32]. В 2017 г. в крупном метаанализе была рассмотрена диагностическая эффективность компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндоскопического ультразвукового исследования (УЗИ), эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и трасабдоминального УЗИ при хроническом панкреатите [33]. Эндоскопическое УЗИ и ЭРХПГ имели самую высокую чувствительность (81—95% ДИ [70–89%] и 82—95% ДИ [76–87%] соответственно), а трансабдоминальное УЗИ — самую низкую (67% ДИ [53–78%]). Специфичность же составила примерно 90% или выше для всех упомянутых методов исследования [33]. На сегодняшний день отечественные и иностранные клинические рекомендации предлагают в первую очередь использовать лучевые методы диагностики, которые дают изображения поперечного сечения (мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), МРТ) [34, 35]. В тех случаях, когда МСКТ или МРТ не дают четких результатов, следует проводить эндоскопическое УЗИ [36]. Оно сопоставимо по чувствительности с КТ, однако этот метод требует высокой квалификации специалиста и строго стандартизированного подхода [35]. Магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРПХГ) со стимуляцией секретином является лучшим методом визуализации для диагностики изменений паренхимы и протоков. Кроме того, этот метод позволяет обнаружить внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы путем полуколичественного измерения наполнения двенадцатиперстной кишки [37]. ЭРХПГ — инвазивная процедура с высоким риском осложнений, которую применяют в том случае, когда эндоскопическое УЗИ или МРХПГ недоступно, а результаты, полученные по МСКТ или МРТ, недостаточно информативны.

ДИАГНОСТИКА ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Существуют прямые и непрямые методы диагностики внешнесекреторной недостаточности. Прямые зондовые методы непосредственно оценивают объем панкреатического сока, концентрацию в нем ферментов, бикарбонатов. Однако, несмотря на хорошую чувствительность, их применение в настоящий момент практически не осуществляется ввиду того, что они являются инвазивными, дорогостоящими, трудоемкими, а также плохо переносятся пациентами. Более того, методы не стандартизированы из-за отсутствия соответствующих протоколов и не являются общедоступными [38]. В настоящий момент для оценки внешнесекреторной недостаточности широкое применение нашли косвенные тесты. Эти тесты экономически выгодны, их легче выполнить, и они легко переносятся пациентами. Определение активности эластазы-1 в кале чаще иммуноферментным методом является наиболее часто используемым непрямым тестом [39]. Эластаза-1 — протеолитический фермент, продуцируемый ацинарными клетками, который связывается с солями желчных кислот и проходит через кишечник практически в неизменном виде, поэтому его можно обнаружить в кале. Концентрация < 200мкг/г считается ненормальной и может свидетельствовать о первичной экзокринной недостаточности [40]. Определение жира в кале является стандартным копрологическим исследованием, которое было разработано еще в 1949 г. [41]. Впоследствии этот тест стали использовать для определения коэффициента абсорбции жира. Данное исследование предполагает 72-часовой сбор фекалий для определения концентрации в них жира на фоне 5-дневной диеты с содержанием в пище жира в количестве 80–120 г/сут. Диагноз «стеаторея» может быть поставлен, если в стуле содержится более 7 г жира/100 г стула в сутки, а коэффициент его абсорбции меньше 93% считается патологическим. Кроме того, это единственный тест, одобренный FDA и EMA для

использования в клинических исследованиях оценки эффективности препаратов заместительной терапии [42]. Дыхательный тест требует перорального приема различных ^{13}C-меченных субстратов. После внутридуоденального гидролиза субстрата специфическими ферментами поджелудочной железы метаболиты, меченные ^{13}C, высвобождаются, абсорбируются в кишечнике и метаболизируются в печени. В результате образуется $^{13}CO_2$ – газ, выделяющийся с выдыхаемым воздухом [43]. Субстраты, используемые в панкреатологических дыхательных тестах (^{13}C-смешанные триглицериды, 13C-гиолеин и т. д.), гидролизуются липазами поджелудочной железы. Содержание $^{13}CO_2$ в выдыхаемом воздухе ниже 23‰ от должного за 6 ч указывает на нарушение переваривания жиров [44].

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коррекцию экзокринной недостаточности поджелудочной железы начинают с изменения рациона питания. Раньше считалось, что данной категории пациентов следует снизить количество потребляемых жиров до 20 г/сут. Однако доказано, что сочетание заместительной ферментной терапии и диеты с достаточным количеством жиров приводит к более эффективному перевариванию и всасыванию липидов, чем применение диеты со сниженным количеством жиров [45]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что пациентам с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью не требуется ограничение жиров, если им назначена адекватная заместительная ферментная терапия [46]. При экзокринной недостаточности рекомендовано разделять прием пищи в течение дня на 6 порций небольших размеров, а также следует полностью отказаться от употребления алкоголя [47].

Заместительная ферментная терапия считается основным методом терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы. В метаанализе 17 исследований было показано, что применение ферментных препаратов значительно улучшает коэффициент абсорбции жиров по сравнению с исходным уровнем (83,7 ± 6,0 vs 63,1 ± 15,0, p < 0,00001; I^2 = 89%) и плацебо (83,2 ± 5,5 vs 67,4 ± 7,0, p = 0,0001; I^2 = 86%). Кроме того, было обнаружено, что препараты с высоким содержанием ферментов и с энтеросолюбильной оболочкой показывают тенденцию к большей эффективности, чем препараты с низким содержанием и без оболочки [48]. До 2010 г. FDA не регулировала и не предъявляла требования к препаратам, содержащим ферменты поджелудочной железы. Все это приводило к тому, что препараты довольно сильно отличались по качественно-количественному составу и, следовательно, обладали разной активностью. В результате в 2010 г. FDA санкционировало утверждение единого состава препаратов, используемых для заместительной ферментной терапии. Было представлено руководство по минимальным стандартам, касающимся количества и стабильности ферментов, а также по исследованиям, необходимым для установления эффективности [49]. Все ферментативные препараты для заместительной терапии получают из поджелудочной железы свиньи. Они содержат все энзимы поджелудочной железы (амилазу, протеазы и липазу), но именно липаза играет наиболее важную роль в терапии. В настоящий момент ферментные препараты должны отвечать следующим требованиям:

- содержать в своем составе определенное количество ферментов;
- иметь диаметр частиц ⩽ 2 мм [50];
- быть покрыты энтеросолюбильной оболочкой, которая препятствует растворению препарата в кислой среде желудка, благодаря чему интактные энзимы поступают в двенадцатиперстную кишку, где в щелочной среде покрытие быстро растворяется и ферменты высвобождаются и начинают действовать в просвете кишечника.

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы, для лечения мальабсорбции рекомендуется использовать капсулированный панкреатин в форме микротаблеток или мини-микросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ЕД на промежуточный [51]. Цель лечения – воспроизвести физиологический процесс пищеварения, который обеспечивает адекватную концентрацию активных ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстной кишке наряду с наличием питательных веществ. Именно по этой причине препараты необходимо принимать во время еды [51]. Пациентам, у которых сохраняются симптомы, несмотря на примем ферментных препаратов, следует удвоить дозировку либо назначить средства, подавляющие кислотную продукцию желудка (например, ингибиторы протонной помпы) [52].

В настоящий момент выделяют несколько разновидностей ферментативных препаратов:

- таблетированные препараты панкреатина;
- препараты панкреатина с включением компонентов желчи;
- препараты панкреатина, содержащие адсорбенты, симетикон и т. д.;
- капсулы, содержащие микросферы/мини-таблетки панкреатина, покрытые энтеросолюбильной оболочкой.

Именно к последней группе относится препарат Мезим® нео 10000 (ранее Пангрол® 10000). Препарат представляет собой капсулы, которые содержат мини-таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. После попадания в желудок капсула быстро растворяется, высвобождая мини-таблетки, которые благодаря своим размерам перемешиваются с химусом и одновременно поступают в двенадцатиперстную кишку, где в слабощелочной среде происходит растворение оболочки и активация ферментов. Таким образом, лекарственная форма Мезима нео 10000 обеспечивает более высокую эффективность препарата по сравнению с фермент-содержащими средствами, производимыми в форме защищенных кишечнорастворимых таблеток (последние из-за своих размеров не могут обеспечить

одновременное поступление и перемешивание ферментов с пищей в кишечник, в результате чего снижается эффективность содержащихся в них энзимов) [52]. Благодаря наличию энтеросолюбильной оболочки у мини-таблеток их можно высыпать из капсулы в стакан или жидкую пищу и при необходимости давать пациентам, которым сложно проглотить целую капсулу (например, маленькие дети или пожилые пациенты), чего не получится сделать с обычной таблеткой, ведь в таком случае нарушится целостность оболочки и ферменты подвергнутся денатурации в кислой среде желудка. Согласно Инструкции по медицинскому применению препарата Мезим® нео 10000 рекомендуется принимать по 2–4 капсулы во время каждого приема пищи, проглатывая капсулы, запивая их достаточным количеством воды[1]. Благодаря тому, что в каждой капсуле содержится примерно одинаковое количество мини-таблеток, возможно индивидуально подобрать дозировку для пациента (особенно это актуально в педиатрии). J.M. Löhr et al. в 2017 г. в своей работе сравнивали доступные ферментативные средства in-vitro, среди которых был Пангрол® 10000 (в настоящий момент Мезим® нео 10000). После оценки результатов исследования авторы пришли к выводу, что лекарственные формы всех препаратов, включая Пангрол® 10000, были устойчивы в кислой среде желудка, а измеренная активность содержащихся в них ферментов (в расчете на липазу) соответствовала заявленной активности [53]. Мезим® нео 10000 продемонстрировал свою эффективность в нескольких исследованиях. В одном из таких С.М. Ткач и соавт. оценивали эффективность препарата с использованием дыхательного теста. В исследование были включены 45 пациентов: 30 с хроническим панкреатитом и экзокринной недостаточностью и 15 здоровых добровольцев. Всем пациентам для исходной оценки интрадуоденальной активности панкреатической липазы проводили дыхательный тест. В качестве нормальных показателей панкреатической функции считали суммарную концентрацию $^{13}CO_2$ на 360-й мин более 23‰ С учетом данных предыдущих исследований, выполненных среди пациентов с хроническим панкреатитом со стеатореей и без нее, установлено, что суммарная концентрация $^{13}CO_2$ менее 23‰ свидетельствует о мальдигестии жира [43]. В качестве первичного курса всем пациентам назначали 25000—50000 ЕД липазы в форме кишечнорастворимых мини-таблеток в течение двух недель во время каждого приема пищи. У всех пациентов опытной группы до начала терапии были аномальные показатели суммарной концентрации $^{13}CO_2$ на 360-й мин (14,9 ± 7,1‰), свидетельствующие о недостаточной активности интрадуоденальной липазы. У всех здоровых добровольцев активность панкреатической липазы была нормальной, о чем свидетельствовали нормальные показатели ^{13}С-триглицеридного дыхательного теста (суммарная концентрация $^{13}CO_2$ составила 34,3 ± 8,1‰). При проведении повторного дыхательного теста после приема одной капсулы препарата средний показатель суммарной концентрации $^{13}CO_2$ возрос в среднем до 55,3 ± 10,5‰ ($p < 0,001$). После индивидуально подобранной дозировки 26 из 30 пациентов добились клинического улучшения суммарной концентрация $^{13}CO_2$, а через 6 мес. такого лечения диарея и стеаторея у них отсутствовали, увеличилась масса тела [54].

Успешность применения препарата Мезим® нео 10000 может быть продемонстрирована следующим клиническим случаем.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К гастроэнтерологу обратился мужчина 54 лет с жалобами на боли в верхней половине живота ноющего характера, усиливающиеся после приема пищи, частый жидкий стул до 4–5 раз в сутки (тип 6–7 по Бристольской шкале), похудание на 15 кг за последний год. Симптомы появились 2 года назад и постепенно нарастают.

Из анамнеза известно, что злоупотреблял алкоголем (из расчета 100 г этанола не менее двух раз в неделю), дважды был госпитализирован в связи с острым панкреатитом. Со слов больного, в течение последних 5 лет алкоголь не употребляет.

При осмотре: мужчина пониженного питания, худощавого телосложения, ИМТ 17,7 кг/м^2. Кожные покровы сухие, эластичность снижена, на правой ладони контрактура Дюпюитрена. Живот при пальпации болезненный в эпигастрии и в левом подреберье.

При обследовании: ЭГДС – эрозивный гастрит, дуоденит.

МРХПГ – головка поджелудочной железы увеличена до 42 мм с наличием мелких кист и конкрементов. Главный панкреатический проток 14–17 мм в диаметре, обрывается в дистальном отделе. Ткань поджелудочной железы фиброзно изменена, суживается на границе тела и хвоста.

В общем анализе крови: гемоглобин 118 г/л, эритроциты 4,4 × 10^{12}/л, лейкоциты 7,8 × 10^9/л.

При биохимическом исследовании крови: общий белок 61 г/л, альбумин 29 г/л, глюкоза 6,1 ммоль/л, общий билирубин 23,0 мкмоль/л, креатинин 121 мкмоль/л, холестерин 4,3 ммоль/л, триглицериды 0,31 ммоль/л, АСТ 54 МЕ/Л, АЛТ 62 МЕ/Л, ЩФ 301 МЕ/Л, амилаза 61 МЕ/Л, липаза 71 МЕ/Л, железо 7,1 мкмоль/л, насыщение трансферина железом 12%.

Анализ кала на эластазу – 93 мкг/г, кислотный стеатокрит 34%.

На основании проведенного обследования больному был установлен диагноз «Хронический фиброзно-склеротический панкреатит, сочетанный клинический вариант, с постоянно присутствующей симптоматикой. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Синдром нарушенного всасывания 1-й ст. Железодефицитная анемия».

Назначены: диета (дробный прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков

[1] Инструкция по применению препарата для медицинского применения Мезим® нео 10000. Регистрационный номер: ЛП 001292-170820. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ecbf1818-338e-49a2-b6a0-3b31360568a4&t=.

и углеводов), омепразол 20 мг/сут, обезболивающая терапия (парацетамол до 3 г/сут), ферментозаместительная терапия (Мезим® нео 10000 4 таблетки на основной прием пищи и по 2 таблетки на промежуточные приемы пищи).

При повторном посещении через 1 мес. больной отмечает уменьшение болей, отказался в течение последней недели от приема парацетамола. Стул 2–3 раза в день (тип 4 по Бристольской шкале). Больной прибавил в весе, ИМТ на день приема 20,1 кг/м^2.

Данный клинический пример демонстрирует, что адекватная ферментозаместительная терапия позволяет значительно уменьшить диспептический и болевой синдром при хроническом панкреатите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в базисной терапии экзокринной недостаточности заместительная ферментная терапия играет ключевую роль. Эффективность данной терапии зависит не только от адекватно подобранной дозы и правильного приема, но и от формы лекарственного средства, которая соответствует всем необходимым требованиям и стандартам. Мезим® нео 10000 сочетает в себе все необходимые качества, чтобы стать препаратом выбора для лечения пациентов с экзокринной недостаточность поджелудочной железы.

Поступила / Received 20.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2021
Принята в печать / Accepted 08.09.2021

Список литературы

1. Beyer G., Habtezion A., Werner J., Lerch M., Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499–512. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31318-0.
2. Kichler A., Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs.* 2020;80(12):1155—1168. https://doi.org/10.1007/s40265-020-01360-6.
3. Lévy P., Domínguez-Muñoz E., Imrie C., Löhr M., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345—354. https://doi.org/10.1177/2050640614548208.
4. Machicado J., Dudekula A., Tang G., Xu H., Wu B., Forsmark C., Yadav D. Period prevalence of chronic pancreatitis diagnosis from 2001–2013 in the commercially insured population of the United States. *Pancreatology.* 2019;19(6):813–818. https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.07.003.
5. Peery A., Crockett S., Murphy C., Lund J., Dellon E., Williams J. et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019;156(1):254–272.e11. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. *Болезни поджелудочной железы.* В 2 т. М.: Медицина, Шико; 2008.
7. Hall T., Garcea G., Webb M., Al-Leswas D., Metcalfe M., Dennison A. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(3):203–207. https://doi.org/10.1111/jep.12117.
8. Jupp J., Fine D., Johnson C. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastr.* 2010;24(3):219–231. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.005.
9. Shelton C., LaRusch J., Whitcomb D.C. Pancreatitis Overview. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A. (eds.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24624459.
10. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Müllhaupt B., Cavallini G., Lankisch P.G., Andersen J.R. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2005;54(4):510–514. https://doi.org/10.1136/gut.2004.039263.
11. Apte M., Pirola R., Wilson J. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastr Hepat.* 2010;25(12):1816–1826. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06445.x.
12. Maléth J., Balázs A., Pallagi P., Balla Z., Kui B., Katona M. et al. Alcohol Disrupts Levels and Function of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator to Promote Development of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):427–439.e16. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.002.
13. Alahmari A., Sreekumar B., Patel V., Ashat M., Alexandre M., Uduman A. et al. Cigarette toxin 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) induces experimental pancreatitis through α7 nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in mice. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0197362. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197362.
14. Mayerle J., Sendler M., Hegyi E., Beyer G., Lerch M., Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1951–1968.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081.
15. Klöppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;420(1):1–4. https://doi.org/10.1007/BF01605976.
16. Bhanot U., Möller P. Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectatic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis. *Lab Inves.* 2009;89(5):489–497. https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.19.
17. Yadav D., Whitcomb D. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gas Hepat.* 2010;7(3):131–145. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.6.
18. Norton I., Apte M., Lux O., Haber P., Pirola R., Wilson J. Chronic ethanol administration causes oxidative stress in the rat pancreas. *J Lab Clin Med.* 1998;131(5):442–446. https://doi.org/10.1016/s0022-2143(98)90145-7.
19. Yamaguchi M., Steward M., Smallbone K., Sohma Y., Yamamoto A., Ko S. et al. Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig pancreatic duct epithelium. *J Phys.* 2017;595(6):1947–1972. https://doi.org/10.1113/JP273306.
20. Wilcox C., Yadav D., Ye T., Gardner T., Gelrud A., Sandhu B. et al. Chronic Pancreatitis Pain Pattern and Severity Are Independent of Abdominal Imaging Findings. *Clin Gast and Hepatology.* 2015;13(3):552–560. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.015.
21. Frøkjær J., Olesen S., Drewes A. Fibrosis, Atrophy, and Ductal Pathology in Chronic Pancreatitis Are Associated With Pancreatic Function but Independent of Symptoms. *Pancreas.* 2013;42(7):1182–1187. https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31829628f4.
22. Bellin M., Whitcomb D., Abberbock J., Sherman S., Sandhu B., Gardner T. et al. Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis in the United States. *Amer J Gast.* 2017;112(9):1457–1465. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.181.
23. Duggan S., Ewald N., Kelleher L., Griffin O., Gibney J., Conlon K. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nut.* 2017;71(1):3–8. https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.127.
24. Duggan S., Smyth N., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P., Conlon K. The Prevalence of Malnutrition and Fat-Soluble Vitamin Deficiencies in Chronic Pancreatitis. *Nut Clin Prac.* 2014;29(3):348–354. https://doi.org/10.1177/0884533614528361.
25. Witt H., Apte M., Keim V., Wilson J. Chronic Pancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1557–1573. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.001.
26. Duggan S., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P., Conlon K. Nutrition Treatment of Deficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis. *Nutr Clin Prac.* 2010;25(4):362–370. https://doi.org/10.1177/0884533610373772.
27. Shintakuya R., Uemura K., Murakami Y., Kondo N., Nakagawa N., Urabe K. et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology.* 2017;17(1):70–75. https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.005.
28. Olesen S., Büyükuslu A., Køhler M., Rasmussen H., Drewes A. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2019;19(2):245–251. https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.006.
29. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J., López--López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With

Chronic Pancreatitis. *J Clin Gast.* 2018;52(8):e63-e72. https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000917.
30. Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M., Sielenkämper A., Heidecke C., Lerch M. Diagnosis and Treatment of Pancreatic Pseudocysts in Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2008;36(2):105–112. https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31815a8887.
31. Raimondi S., Lowenfels A., Morselli-Labate A., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Prac Res Clin Gastr.* 2010;24(3):349–358. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.02.007.
32. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., Sata N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gast.* 2016;51(2):85–92. https://doi.org/10.1007/s00535-015-1149-x.
33. Issa Y., Kempeneers M., van Santvoort H., Bollen T., Bipat S., Boermeester M. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(9):3820–3844. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4720-9.
34. Löhr J., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *U Eur Gastr J.* 2017;5(2):153–199. https://doi.org/10.1177/2050640616684695.
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Клинические рекомендации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;(4):70–97. Режим доступа: http://www.gastro.ru/userfiles/RHronPank14.pdf.
36. Frøkjær J., Akisik F., Farooq A., Akpinar B., Dasyam A., Drewes A. et al. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(7):764–773. https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.08.012.
37. Madzak A., Olesen S., Haldorsen I., Drewes A., Frøkjær J. Secretin--stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2017;17(2):228–236. https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.009.
38. Domínguez Muñoz J. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gast.* 2010;24(3):233–241. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.008.
39. Chowdhury R., Forsmark C. Pancreatic function testing. *Alim Phar Ther.* 2003;17(6):733–750. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x.
40. Beharry S., Ellis L., Corey M., Marcon M., Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Ped.* 2002;141(1):84–90. https://doi.org/10.1067/mpd.2002.124829.
41. van de Kamer J., Huinink H., Weyers H. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem.* 1949;177(1):347–355. https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)57092-7.
42. Calvo-Lerma J., Martínez-Barona S., Masip E., Fornés V., Ribes-Koninckx C. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: dose, variability and coefficient of fat absorption. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(10):684–689. https://doi.org/10.17235/reed.2017.4951/2017.
43. Ritz M., Fraser R., Di Matteo A., Greville H., Butler R., Cmielewski P., Davidson G. Evaluation of the 13C-triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis. *J Gastr Hep.* 2004;19(4):448–453. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2003.03310.x.
44. Domínguez–Muñoz J., Iglesias–García J., Vilariño-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastr Hepat.* 2007;5(4):484–488. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.004.
45. Suzuki A., Mizumoto A., Rerknimitr R., Sarr M., DiMagno E. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology.* 1999;116(2):431–437. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70141-1.
46. Safdi M., Bekal P., Martin S., Saeed Z., Burton F., Toskes 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):156–162. https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000226884.32957.5e.
47. Domínguez-Muñoz J. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *J Gast Hep.* 2011;26(2):12–16. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.
48. De la Iglesia García D., Huang W., Szatmary P., Bastón-Rey I., González--López J., Prada-Ramallal G. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016;16(3_1 Suppl.):S94. https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.05.317.
49. Trang T., Chan J., Graham D. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11467–11485. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11467.
50. Pancreatic Enzyme Replacement Products. *JAMA.* 2017;318(19):1929. https://doi.org/10.1001/jama.2017.17384.
51. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеенко С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(2):54–80. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-54-80.
52. Krishnamurty 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):507–520. https://doi.org/10.2147/tcrm.s3196.
53. Löhr J., Hummel F., Pirilis K., Steinkamp G., Körner A., Henniges F. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(9):1024–1031. https://doi.org/10.1097/meg.0b013e328328f414.
54. Ткач С.М., Швец О.В. Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности. *Гастроентерологія.* 2014;(1):49–54. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2014_1_11.

References

1. Beyer G., Habtezion A., Werner J., Lerch M., Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499–512. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31318-0.
2. Kichler A., Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs.* 2020;80(12):1155—1168. https://doi.org/10.1007/s40265-020-01360-6.
3. Lévy P., Domínguez-Muñoz E., Imrie C., Löhr M., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345—354. https://doi.org/10.1177/2050640614548208.
4. Machicado J., Dudekula A., Tang G., Xu H., Wu B., Forsmark C., Yadav D. Period prevalence of chronic pancreatitis diagnosis from 2001–2013 in the commercially insured population of the United States. *Pancreatology.* 2019;19(6):813–818. https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.07.003.
5. Peery A., Crockett S., Murphy C., Lund J., Dellon E., Williams J. et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019;156(1):254–272.e11. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063.
6. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Disease of the pancreas.* 2 vol. Moscow: Meditsina, Shiko; 2008. (In Russ.)
7. Hall T., Garcea G., Webb M., Al-Leswas D., Metcalfe M., Dennison A. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(3):203–207. https://doi.org/10.1111/jep.12117.
8. Jupp J., Fine D., Johnson C. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastr.* 2010;24(3):219–231. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.005.
9. Shelton C., LaRusch J., Whitcomb D.C. Pancreatitis Overview. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A. (eds.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24624459.
10. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Müllhaupt B., Cavallini G., Lankisch P.G., Andersen J.R. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2005;54(4):510–514. https://doi.org/10.1136/gut.2004.039263.
11. Apte M., Pirola R., Wilson J. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastr Hepat.* 2010;25(12):1816–1826. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06445.x.
12. Maléth J., Balázs A., Pallagi P., Balla Z., Kui B., Katona M. et al. Alcohol Disrupts Levels and Function of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator to Promote Development of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):427–439.e16. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.002.
13. Alahmari A., Sreekumar B., Patel V., Ashat M., Alexandre M., Uduman A. et al. Cigarette toxin 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) induces experimental pancreatitis through α7 nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in mice. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0197362. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197362.
14. Mayerle J., Sendler M., Hegyi E., Beyer G., Lerch M., Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1951–1968.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081.
15. Klöppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;420(1):1–4. https://doi.org/10.1007/BF01605976.

16. Bhanot U., Möller P. Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectatic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis. *Lab Inves.* 2009;89(5):489–497. https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.19.
17. Yadav D., Whitcomb D. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gas Hepat.* 2010;7(3):131–145. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.6.
18. Norton I., Apte M., Lux O., Haber P., Pirola R., Wilson J. Chronic ethanol administration causes oxidative stress in the rat pancreas. *J Lab Clin Med.* 1998;131(5):442–446. https://doi.org/10.1016/s0022-2143(98)90145-7.
19. Yamaguchi M., Steward M., Smallbone K., Sohma Y., Yamamoto A., Ko S. et al. Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig pancreatic duct epithelium. *J Phys.* 2017;595(6):1947–1972. https://doi.org/10.1113/JP273306.
20. Wilcox C., Yadav D., Ye T., Gardner T., Gelrud A., Sandhu B. et al. Chronic Pancreatitis Pain Pattern and Severity Are Independent of Abdominal Imaging Findings. *Clin Gast and Hepatology.* 2015;13(3):552–560. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.015.
21. Frøkjær J., Olesen S., Drewes A. Fibrosis, Atrophy, and Ductal Pathology in Chronic Pancreatitis Are Associated With Pancreatic Function but Independent of Symptoms. *Pancreas.* 2013;42(7):1182–1187. https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31829628f4.
22. Bellin M., Whitcomb D., Abberbock J., Sherman S., Sandhu B., Gardner T. et al. Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis in the United States. *Amer J Gast.* 2017;112(9):1457–1465. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.181.
23. Duggan S., Ewald N., Kelleher L., Griffin O., Gibney J., Conlon K. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nut.* 2017;71(1):3–8. https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.127.
24. Duggan S., Smyth N., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P., Conlon K. The Prevalence of Malnutrition and Fat-Soluble Vitamin Deficiencies in Chronic Pancreatitis. *Nut Clin Prac.* 2014;29(3):348–354. https://doi.org/10.1177/0884533614528361.
25. Witt H., Apte M., Keim V., Wilson J. Chronic Pancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1557–1573. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.001.
26. Duggan S., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P., Conlon K. Nutrition Treatment of Deficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis. *Nutr Clin Prac.* 2010;25(4):362–370. https://doi.org/10.1177/0884533610373772.
27. Shintakuya R., Uemura K., Murakami Y., Kondo N., Nakagawa N., Urabe K. et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology.* 2017;17(1):70–75. https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.005.
28. Olesen S., Büyükuslu A., Køhler M., Rasmussen H., Drewes A. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2019;19(2):245–251. https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.006.
29. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gast.* 2018;52(8):e63-e72. https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000917.
30. Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M., Sielenkämper A., Heidecke C., Lerch M. Diagnosis and Treatment of Pancreatic Pseudocysts in Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2008;36(2):105–112. https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31815a8887.
31. Raimondi S., Lowenfels A., Morselli-Labate A., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Prac Res Clin Gastr.* 2010;24(3):349–358. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.02.007.
32. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., Sata N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gast.* 2016;51(2):85–92. https://doi.org/10.1007/s00535-015-1149-x.
33. Issa Y., Kempeneers M., van Santvoort H., Bollen T., Bipat S., Boermeester M. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(9):3820–3844. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4720-9.
34. Löhr J., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *U Eur Gastr J.* 2017;5(2):153–199. https://doi.org/10.1177/2050640616684695.
35. Ivashkin V.T., Maev I.V., Ohlobystin A.V., Kucheryavyj Yu.A., Truhmanov A.S., SHeptulin A.A. et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. Clinical guidelines *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;(4):70–97. Available at: http://www.gastro.ru/userfiles/RHronPank14.pdf.
36. Frøkjær J., Akisik F., Farooq A., Akpinar B., Dasyam A., Drewes A. et al. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(7):764–773. https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.08.012.
37. Madzak A., Olesen S., Haldorsen I., Drewes A., Frøkjær J. Secretin--stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2017;17(2):228–236. https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.009.
38. Domínguez Muñoz J. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gast.* 2010;24(3):233–241. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.008.
39. Chowdhury R., Forsmark C. Pancreatic function testing. *Alim Phar Ther.* 2003;17(6):733–750. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x.
40. Beharry S., Ellis L., Corey M., Marcon M., Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Ped.* 2002;141(1):84–90. https://doi.org/10.1067/mpd.2002.124829.
41. van de Kamer J., Huinink H., Weyers H. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem.* 1949;177(1):347–355. https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)57092-7.
42. Calvo-Lerma J., Martínez-Barona S., Masip E., Fornés V., Ribes-Koninckx C. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: dose, variability and coefficient of fat absorption. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(10):684–689. https://doi.org/10.17235/reed.2017.4951/2017.
43. Ritz M., Fraser R., Di Matteo A., Greville H., Butler R., Cmielewski P., Davidson G. Evaluation of the 13C-triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis. *J Gastr Hep.* 2004;19(4):448–453. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2003.03310.x.
44. Domínguez–Muñoz J., Iglesias–García J., Vilariño-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastr Hepat.* 2007;5(4):484–488. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.004.
45. Suzuki A., Mizumoto A., Rerknimitr R., Sarr M., DiMagno E. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology.* 1999;116(2):431–437. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70141-1.
46. Safdi M., Bekal P., Martin S., Saeed Z., Burton F., Toskes 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):156–162. https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000226884.32957.5e.
47. Domínguez-Muñoz J. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *J Gast Hep.* 2011;26(2):12–16. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.
48. De la Iglesia García D., Huang W., Szatmary P., Bastón-Rey I., González--López J., Prada-Ramallal G. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016;16(3_1 Suppl.):S94. https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.05.317.
49. Trang T., Chan J., Graham D. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11467–11485. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11467.
50. Pancreatic Enzyme Replacement Products. *JAMA.* 2017;318(19):1929. https://doi.org/10.1001/jama.2017.17384.
51. Ivashkin V., Okhlobystin A., Lapina T., Trukhmanov A., Sheptulin A., Shifrin O. et al. Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(2):54–80. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-54-80.
52. Krishnamurty 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):507–520. https://doi.org/10.2147/tcrm.s3196.
53. Löhr J., Hummel F., Pirilis K., Steinkamp G., Körner A., Henniges F. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(9):1024–1031. https://doi.org/10.1097/meg.0b013e328328f414.
54. Tkach S.M., Shvec O.V. Modern approaches to optimization of diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology.* 2014;(1):49–54. (In Russ.) Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2014_1_11.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; http://orcid.org/0000-0002-0535-2916; vndrozdov@yandex.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; http://orcid.org/0000-0001-6589-7654; chih@mail.ru

Астаповский Александр Алексеевич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://doi.org/0000-0002-7430-3341; al.astapovskii@gmail.com

Котлячкова Юлия Владимировна, врач, Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21; https://doi.org/0000-0001-5670-4750; kotlyachhkova@mail.ru

Добровольская Лада Евгеньевна, заведующая неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра №2, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; https://doi.org/0000-0001-6669-2650; dobrovolsky@mail.ru

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://doi.org/0000-0001-9842-4503; 9152340@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико--стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://doi.org/0000-0001-5621-2721; komisarenko@mail.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник центра клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://doi.org/0000-0002-7163-7119; svetaserebrova@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; http://orcid.org/0000-0002-0535-2916; vndrozdov@yandex.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; http://orcid.org/0000-0001-6589-7654; chih@mail.ru

Alexander A. Astapovskiy, Graduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://doi.org/0000-0002-7430-3341; al.astapovskii@gmail.com

Yulia V. Kotlyachkova, Medical Officer, Spasokukotsky City Clinical Hospital; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; https://doi.org/0000-0001-5670-4750; kotlyachhkova@mail.ru

Lada E. Dobrovolskaya, Head of the Neurological Department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; https://doi.org/0000-0001-6669-2650; dobrovolsky@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://doi.org/0000-0001-9842-4503; 9152340@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://doi.org/0000-0001-5621-2721; komisarenko@mail.ru

Svetlana Y. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Chief Researcher, Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; https://doi.org/0000-0002-7163-7119; svetaserebrova@mail.ru