[1] Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

[3] Российский университет медицины, Москва

[4] Тверской государственный медицинский университет

Современные принципы диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы: обзор последних Европейских рекомендаций

Е.А. Дубцова, д.м.н.[1], А.В. Охлобыстин, к.м.н.[2], Ю.В. Осипенко[1], Д.С. Бордин, д.м.н., проф.[1, 3, 4]

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Дубцова, e.dubtsova@mknc.ru

Для цитирования: Дубцова Е.А., Охлобыстин А.В., Осипенко Ю.В., Бордин Д.С. Современные принципы диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы: обзор последних Европейских рекомендаций. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 20–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-20-27

Долгое время считалось, что экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является результатом недостаточности секреции ферментов и/или бикарбонатов поджелудочной железой. При этом ЭНПЖ оценивали у пациентов почти исключительно в контексте заболеваний поджелудочной железы: первоначально – хронического панкреатита и муковисцидоза, а позднее – рака поджелудочной железы и перенесенных резекционных операций на поджелудочной железе. К настоящему времени сформировалось понимание, что ЭНПЖ следует рассматривать не как изолированную патологию органа, а как синдром нарушения пищеварения. В этой связи диагностика и лечение ЭНПЖ должны выходить за рамки патологии поджелудочной железы. Поэтому ЭНПЖ определяется не только как недостаточность секреции ферментов, но и как недостаточность процессов переваривания и всасывания пищи, приводящая к недостаточности питания. Новая концепция диагностики и лечения ЭНПЖ представлена в опубликованных в 2024 г. Европейских междисциплинарных рекомендациях по диагностике и лечению ЭНПЖ. В статье рассматриваются ключевые принципы диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Ключевые слова: *поджелудочная железа, экзокринная недостаточность*

Определение понятия экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ)

Согласно Панъевропейскому консенсусу 2017 г., под ЭНПЖ принято понимать недостаточную секрецию ферментов поджелудочной железы (функция ацинарных клеток) и/или бикарбоната натрия (функция протокового эпителия) [1]. В Европейских рекомендациях 2024 г. было расширено понятие ЭНПЖ, которую предлагается рассматривать как снижение внешней секреции поджелудочной железы и/или внутрипросветной активности панкреатических ферментов ниже уровня, обеспечивающего нормальное переваривание питательных веществ. ЭНПЖ сочетается с нарушением всасывания питательных веществ и может приводить к возникновению симптомов со стороны кишечника и/или дефициту питательных веществ [2].

Основным фактором, определяющим наличие ЭНПЖ, является неспособность экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ) доставлять в просвет кишки необходимое для пищеварения количество ферментов. На клинические проявления ЭНПЖ влияют и другие факторы, которые необходимо учитывать. Распространенными причинами снижения секреции являются потеря функционально-активной экзокринной паренхимы ПЖ, к которой приво-

дят такие заболевания, как хронический панкреатит (ХП), муковисцидоз, острый деструктивный панкреатит, резекция ПЖ, а также обструкция протоков ПЖ, например при раке поджелудочной железы (РПЖ) [3–6]. К развитию ЭНПЖ также могут приводить снижение постпрандиальной вагусной (вегетативный нервный отдел) и гормональной (низкий уровень холецистокинина и секретина) стимуляции секреции ПЖ после панкреатодуоденальной резекции, гастрэктомии или шунтирования желудка [7–10]. Таким образом, новые рекомендации детализировали утверждение Панъевропейского консенсуса о причинах ЭНПЖ.

В клинической манифестации ЭНПЖ, кроме снижения секреции ПЖ, могут принимать участие и другие факторы: анатомия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), внутрипросветный pH, компенсаторная активность непанкреатических пищеварительных ферментов, функция кишечника, пищевые привычки и потребности в питании [7, 8, 11]. Изменения верхних отделов ЖКТ вследствие хирургического вмешательства могут нарушать активацию протеаз (вследствие низкой секреции кишечной эндопептидазы) в просвете кишечника и смешивание панкреатических ферментов с химусом. При значении pH ниже 4 панкреатические ферменты инактивируются. Амилаза слюны, желудочный пепсин и липаза, кишечные дисахариды и пептидазы могут лишь частично компенсировать панкреатическую мальдигестию. На развитие симптомов и дефицита питательных веществ также могут влиять функция тонкой кишки, пищевые привычки и потребности в питании.

Клиническое значение ЭНПЖ

Клиническое значение ЭНПЖ состоит в развитии кишечных симптомов и дефиците питательных веществ, что существенно влияет на качество жизни и увеличивает риск долговременных осложнений, связанных с неполноценностью питания.

Кишечные симптомы, возникающие вследствие ЭНПЖ, включают диарею, стеаторею, метеоризм, спастические боли и вздутие живота [12]. Дефицит питательных веществ обычно наиболее ярко проявляется в отношении белков, жирорастворимых витаминов и микроэлементов, что в тяжелых случаях приводит к потере веса, остеопорозу и саркопении [12–14]. У пациентов развивается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и другие нарушения кишечного микробиома [15–17]. Из-за многообразия влияющих факторов наблюдается высокая вариабельность симптомов и последствий ЭНПЖ у разных пациентов.

Диагностика ЭНПЖ

Большинство заболеваний ПЖ приводит к развитию ЭНПЖ той или иной степени. Соответственно, наличие панкреатической патологии является показанием для выявления ЭНПЖ. Среди всех заболеваний наибольшая вероятность развития ЭНПЖ наблюдается при муковисцидозе, ХП, РПЖ, а также у пациентов, перенесших острый деструктивный панкреатит и оперативные вмешательства на ПЖ. Кроме того, если есть симптомы мальабсорбции и мальдигестии, особенно в случаях стеатореи или хронической диареи, при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность клинических проявлений ЭНПЖ [2].

Рекомендации по ЭНПЖ подтверждают известные наблюдения, что помимо заболеваний, связанных непосредственно с ПЖ, определенную роль в развитии ЭНПЖ может играть снижение эндогенной стимуляции при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, после операций на ЖКТ, в частности резекции желудка или гастрэктомии. Кроме того, ЭНПЖ была выявлена примерно у 50% пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (1-го типа) и у 30–50% пациентов с инсулиннезависимым диабетом [1] вследствие атрофии экзокринной части ПЖ [18]. Причиной ЭНПЖ может быть редкая врожденная патология, в частности синдромы Швахмана – Даймонда и Йохансона – Близзарда, врожденная ферментная недостаточность трипсиногена или энтеропептидазы (энтерокиназы), а также изолированный дефицит амилазы, липазы или других протеаз [1].

Диагностика ЭНПЖ должна основываться на комплексной оценке анамнеза, клинических симптомов, трофологического статуса и функции ПЖ. По мнению экспертов, при диагнозе ЭНПЖ не всегда требуется проведение функциональных исследований ПЖ у пациентов с раком головки ПЖ либо перенесших панкреатодуоденальную резекцию или тотальную панкреатэктомию. В этих случаях вероятность ЭНПЖ превышает 90% [5, 19, 20]. Поэтому назначение ферментозаместительной терапии (ФЗТ) таким пациентам возможно после оценки симптомов и нутритивного статуса без определения функции ПЖ.

Клинические проявления ЭНПЖ представляют собой преимущественно симптомы мальабсорбции, но они не являются специфичными для ЭНПЖ, что осложняет ее диагностику, особенно у пациентов с невыявленным заболеванием ПЖ. К наиболее частым симптомам ЭНПЖ относят стеаторею, полифекалию с неприятным запахом, диарею, метеоризм, вздутие живота, дискомфорт в животе и снижение веса. Дополнительно проводится оценка нутритивного статуса и исследование функции ПЖ [2].

Поскольку ЭНПЖ приводит к дефициту нутриентов, оценка нутритивного статуса, хоть и не носит специфического характера, может помочь в ее диагностике. Для этого используются антропометрические параметры и ряд показателей крови. К антропометрическим параметрам относят массу, индекс массы и потерю массы тела, безжировую и мышечную массу тела. Однако эти параметры не являются достаточно чувствительными, поэтому их рекомендовано оценивать в динамике. Некоторые показатели крови, такие как уровни жирорастворимых витаминов, микроэлементов (магний, селен и цинк) сыворотки и белков плазмы крови (ретинол-связывающий белок, альбумин и преальбумин),

могут иметь диагностическую ценность при ЭНПЖ [21–23]. Но поскольку доказательная база в их отношении ограниченна, четкие рекомендации на текущий момент предоставить невозможно.

Существует несколько методов для определения секреции ПЖ, среди которых имеются прямые и косвенные, инвазивные и неинвазивные.

Прямые инвазивные тесты позволяют точно оценить стимулированную секрецию ПЖ методом количественного определения бикарбонатов и ферментов в дуоденальном содержимом, полученном при помощи назодуоденального зонда или эндоскопа после внутривенного введения секретина и холецистокинина [1, 24, 25]. Однако они не определяют способность выделяемых ферментов переваривать поступающую в организм пищу, что наряду с их инвазивностью и сложностью воспроизведения не позволяет применять их в клинической практике. Таким образом, в рекомендациях признано нецелесообразным использование прямых инвазивных методов диагностики ЭНПЖ.

Большинство консенсусов [1, 2, 26, 27] рекомендует оценку активности фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) в качестве основного неинвазивного метода количественного определения секреции ПЖ. Но этот метод имеет ряд недостатков, которые необходимо учитывать при его применении. Во-первых, низкая специфичность приводит к низкой диагностической точности. Во-вторых, не существует четких пороговых значений для определения ЭНПЖ, хотя часто используется уровень в 200 мкг/г [28]. Общепринятым является утверждение, что чем ниже концентрация ФЭ-1, тем выше вероятность ЭНПЖ. В-третьих, существует риск получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Особенно важно учитывать вероятность ложноположительных результатов у пациентов с диареей из-за разжижения фекалий [29]. Кроме того, метод не позволяет оценить эффективность ФЗТ. Фекальная эластаза-1 является маркером ЭНПЖ при первичном поражении паренхимы поджелудочной железы. При этом данный показатель может быть в норме при вторичной ЭНПЖ. В этом случае для подтверждения панкреатической недостаточности следует опираться на клиническую картину и нутритивные маркеры.

Для диагностики стеатореи золотым стандартом является определение коэффициента абсорбции жира (КАЖ). Суть метода состоит в количественном определении потери жиров с калом в течение 72 часов. Анализ требует от пациентов соблюдения строгой диеты, содержащей 100 г жира в день, в течение пяти дней, и сбора общего количества фекалий, выведенных из организма в течение последних трех дней из этого пятидневного периода. Патологическим считается показатель КАЖ < 93% [30]. Этот метод является сложным в исполнении, неудобным и не позволяет дифференцировать стеаторею, вызванную ЭНПЖ, от других причин мальабсорбции жиров.

Дыхательный тест с использованием смешанных ^{13}С-триглицеридов считают приемлемой альтернативой КАЖ для диагностики ЭНПЖ и оценки эффективности ФЗТ в клинической практике [31, 32]. Однако этот метод не является широкодоступным и может давать ложноположительные результаты у пациентов с непанкреатическими причинами мальабсорбции жиров.

Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ большинство исследователей рекомендуют использовать в клинической практике неинвазивные методы исследования, такие как ФЭ-1- и дыхательный тест с использованием смешанных ^{13}С-триглицеридов [1, 26, 27], в том числе и консенсус по ЭНПЖ 2024 г. [2].

Помимо перечисленных, существует методика оценки внешнесекреторной функции ПЖ, основанная на выполнении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии со стимуляцией секретином. Метод позволяет оценить как структурные, так и функциональные изменения ПЖ и заключается в оценке наполнения двенадцатиперстной кишки, протоковой секреции и кровотока ПЖ до и после внутривенного введения секретина [33]. Данный метод позволяет качественно и количественно оценить экзокринную секрецию ПЖ [34, 35], однако его применение ограничено из-за недоступности секретина во многих странах, включая РФ.

В ряде случаев, когда отсутствует возможность определить наличие ЭНПЖ на основании оценки клинических проявлений, нутритивного статуса и функции ПЖ, эксперты предлагают оценивать ответ на эмпирическую ФЗТ. Так, в Панъевропейском консенсусе предлагается назначить ФЗТ ex juvantibus на 4–6 недель [1]. У пациентов с подтвержденным заболеванием ПЖ уменьшение клинических проявлений и улучшение пищевого статуса на фоне ФЗТ может помочь в диагностике ЭНПЖ, однако доказательных данных, подтверждающих этот подход, недостаточно [2].

Лечение ЭНПЖ

Согласно подавляющему большинству исследований, показаниями к лечению ЭНПЖ является необходимость купирования клинической симптоматики и предотвращение дефицита питательных веществ из-за мальдигестии, мальабсорбции и нарушения обмена нутриентов [36–38]. Применение ФЗТ способствует увеличению абсорбции жиров и белков, поэтому ее назначение показано всем пациентам с ЭНПЖ, развившейся после острого панкреатита и вследствие ХП, РПЖ, муковисцидоза, после операций на ПЖ и, вероятно, при других метаболических или гастроэнтерологических состояниях. ФЗТ уменьшает экскрецию жиров с калом и улучшает КАЖ и коэффициент абсорбции азота по сравнению с исходным уровнем и плацебо [3, 39]. Кроме того, ФЗТ уменьшает потерю веса после острого панкреатита [40], способствует нормализации веса, трофологического статуса и качества жизни при ХП [41–43], а также увеличивает массу тела и уменьшает симптомы мальдигестии при РПЖ [3, 5]. На настоящее время нет рандомизированных клинических исследований, выполненных в течение продолжительного времени, достаточного, чтобы оценить влияние ФЗТ на риск осложнений

и смертность пациентов с ЭНПЖ. Однако поскольку основным клиническим последствием ЭНПЖ является мальнутриция, которая связана с неблагоприятными исходами при различных заболеваниях ПЖ, целесообразно рассматривать ФЗТ как способ снижения риска развития осложнений и смертности, ассоциированных с ЭНПЖ [5, 44–46].

Для лечения больных, страдающих ЭНПЖ, в качестве препарата первой линии используют панкреатин свиного происхождения. Для пациентов, придерживающихся специальной диеты, например вегетарианской, или не употребляющих свинину по религиозным соображениям, разрабатываются препараты растительного или грибкового происхождения. Однако их эффективность не доказана должным образом. Консенсус рекомендует перед началом лечения информировать пациентов о свином происхождении панкреатина.

Считается, что для достижения оптимального клинического эффекта препараты ФЗТ должны хорошо смешиваться с химусом, противостоять инактивации желудочным соком, выводиться из желудка вместе с питательными веществами и быстро высвобождать ферменты в проксимальном отделе тонкой кишки [47, 48]. Доказано, что размер частиц панкреатина влияет на его клиническую эффективность [49–51]. Лучшее диспергирование и одновременная эвакуация с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку достигается при размере частиц менее 2 мм [1, 52–56]. Важно отметить, что препараты панкреатических ферментов чувствительны к pH. Поэтому подавляющее большинство экспертов считает, что наиболее эффективной формой панкреатина при ЭНПЖ являются гранулы маленького размера, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. На сегодняшний день только минимикросферы панкреатина соответствуют данному требованию к размеру частиц (Креон®) [47]. Таблетированный панкреатин обладает крайне низкой эффективностью и не рекомендован к применению.

Доступные на сегодня препараты панкреатина могут различаться по содержанию липаз, амилаз и протеаз, но классифицируются в зависимости именно от их липазной активности [47, 52, 57]. Дозировка ФЗТ основывается на активности липазы. Согласно Панъевропейскому консенсусу 2017 г. [1], начальная доза липазы в двенадцатиперстной кишке должна составлять примерно 10% от физиологически секретируемой. Однако рандомизированных исследований, касающихся сравнения доз ФЗТ, не проводилось. Новый консенсус [2] констатирует, что начальные дозы ФЗТ различаются в зависимости от возраста пациента (взрослый или ребенок), степени тяжести ЭНПЖ и содержания жиров в пище. Некоторые консенсусы [58, 59], в том числе и Российский [26], рекомендуют начинать с дозы 25 000–40 000 ЕД липазы за один прием пищи, однако доказательств эффективности доз ниже 40 000 ЕД недостаточно. При этом доказано, что у взрослых пациентов, особенно у пациентов с тяжелой ЭНПЖ, эффективным является применение минимальной дозы 40 000–50 000 ЕД липазы во время основных приемов пищи и половины этой дозы (20 000–25 000 ЕД) во время перекусов [60, 61].

Начальная доза липазы для детей рассчитывается, исходя из массы тела (500–2500 ЕД липазы/кг/еды) или содержания жиров в пище (500–4000 ЕД липазы/граммов жиров/сутки). Начальная доза ФЗТ для младенцев базируется на консенсусе экспертов, поскольку имеющихся данных недостаточно. Рекомендуется вводить 5000 ЕД липазы на одно грудное кормление или 100–120 мл детской смеси [59, 62–64].

Препараты ФЗТ следует принимать во время основных приемов пищи и перекусов, что обеспечивает смешивание ферментов и химуса и повышает их эффективность, поскольку достигается имитация действия эндогенных ферментов ПЖ [65]. В рандомизированном перекрестном исследовании было проведено сравнение трех схем приема ферментов: перед едой, после еды и во время еды. Исследование показало наибольший эффект при приеме ферментов во время еды [66]. Последние руководства рекомендуют принимать панкреатические ферменты с пищей, включая перекусы, содержащей жиры, белки и полисахариды, но не продукты на основе дисахаридов, таких как сахарные кондитерские изделия и большинство фруктов [1, 67].

Критерием эффективности ФЗТ является устранение дефицита питательных веществ и облегчение симптомов, связанных с ЭНПЖ. Если некоторые симптомы или дефицит питательных веществ устраняются или уменьшаются в клинически значимой степени, эффект расценивается как частичный.

ФЗТ способствует повышению сывороточных уровней питательных веществ и уменьшению желудочно-кишечных симптомов, а также улучшает качество жизни пациентов [5]. Так, основным показателем эффективности лечения пациентов с муковисцидозом явилось улучшение трофологического статуса [47]. Долгосрочные исследования ФЗТ показали клинически и статистически значимое улучшение параметров трофологического статуса, в частности массы тела и симптомов, связанных с ЭНПЖ, через 6–12 месяцев после начала лечения [41, 68, 69]. У некоторых пациентов могут сохраняться симптомы мальдигестии при применении ФЗТ, но при этом наблюдается значительное уменьшение диареи/стеатореи, потери веса, периодических болей и улучшение общего качества жизни [41, 42]. У больных РПЖ ФЗТ может увеличивать выживаемость и улучшить качество жизни [5, 70].

При полном или частичном отсутствии ответа на ФЗТ рекомендуется в первую очередь определить приверженность лечению и правильность назначения ферментных препаратов. В дальнейшем рекомендуется увеличение начальной дозы в 2–3 раза и/или назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) для достижения соответствующего терапевтического ответа [1, 42]. Максимальная доза ферментов не установлена. ИПП можно добавлять для оптимизации высвобождения ферментов и улучшения их активности в условиях

низкого внутрипросветного pH [71]. При отсутствии эффекта ФЗТ необходимо исключить сопутствующие заболевания органов пищеварения, которые могут имитировать ЭНПЖ: такие как избыточный рост кишечных бактерий, целиакия, пищевая непереносимость, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, лямблиоз, медикаментозная диарея, мальабсорбция желчных кислот, микроскопический колит и рак толстой кишки [15, 72, 73].

Применение ФЗТ обычно не вызывает серьезных побочных реакций. При применении высоких доз панкреатина могут отмечаться тошнота, запор и диарея, которые связаны с транзиторными кишечными расстройствами [74].

ФЗТ не имеет серьезных побочных реакций, а большинство зарегистрированных симптомов связаны с первичным заболеванием. Другие симптомы регистрировались крайне редко. Предполагается, что они могут быть связаны с индивидуальной гиперчувствительностью к лекарственным средствам [75]. Большинство исследований с использованием ФЗТ показали, что побочные реакции, возникающие на фоне лечения, сопоставимы с реакциями на применение плацебо и обычно согласуются с первичным заболеванием [3, 76, 77], лекарственных взаимодействий не выявлено [78]. Также не предполагается угнетения функции поджелудочной железы, даже на фоне длительного применения [79]. У детей с муковисцидозом описаны случаи дозозависимой гиперурикозурии из-за высокого содержания пуринов в препарате. В связи с этим рекомендуется с осторожностью применять ФЗТ у пациентов с подагрой, гиперурикемией или почечной недостаточностью [74]. Применение высоких доз препаратов панкреатических ферментов предыдущих поколений повышало риск развития фиброзной колонопатии [78, 80], однако это было связано с оболочками лекарственных форм, содержащих сополимер метакриловой кислоты, и также описано у пациентов, принимавших другие лекарственные препараты [74, 77, 81].

Заключение

Таким образом, ЭНПЖ следует рассматривать не как изолированную патологию органа, а как синдром нарушения пищеварения. ЭНПЖ – это не только недостаточность секреции ферментов, но и недостаточность процессов переваривания и всасывания пищи, приводящая к недостаточности питания. Поэтому диагностика и лечение ЭНПЖ должны выходить за рамки поджелудочной железы. Диагностика ЭНПЖ требует комплексного подхода и основывается на оценке анамнеза, клинических симптомов, трофологического статуса и функции ПЖ. Своевременная диагностика ЭНПЖ и адекватная ферментозаместительная терапия являются профилактикой нарушения трофологического статуса, а современные препараты панкреатина, представляющие собой гранулы размерами менее 2 мм, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, являются эффективными и безопасными средствами для коррекции экзокринной функции поджелудочной железы.

Литература

1. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017; 5 (2): 153–199.
2. Dominguez-Muñoz J.E., Vujasinovic M., de la Iglesia D., et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2025; 13 (1): 125–172.
3. De la Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P., et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Gut. 2017; 66 (8): 1354–1355.
4. Huang W., de la Iglesia-Garcia D., Baston-Rey I., et al. exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2019; 64 (7): 1985–2005.
5. Iglesia D., Avci B., Kiriukova M., et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2020; 8 (9): 1115–1125.
6. Scholten L., Stoop T.F., Del Chiaro M., et al. Systematic review of functional outcome and quality of life after total pancreatectomy. Br. J. Surg. 2019; 106 (13): 1735–1746.
7. Chaudhary A., Domínguez-Muñoz J.E., Layer P., Lerch M.M. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. Dig. Dis. 2020; 38 (1): 53–68.
8. Beger H.G., Mayer B., Poch B. Resection of the duodenum causes long-term endocrine and exocrine dysfunction after Whipple procedure for benign tumors – results of a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2020; 22 (6): 809–820.
9. Straatman J., Wiegel J., van der Wielen N., et al. Systematic review of exocrine pancreatic insufficiency after gastrectomy for cancer. Dig. Surg. 2017; 34 (5): 364–370.
10. Uribarri-Gonzalez L., Nieto-Garcia L., Martis-Sueiro A., Dominguez-Munoz J.E. Exocrine pancreatic function and dynamic of digestion after restrictive and malabsorptive bariatric surgery: a prospective, cross-sectional, and comparative study. Surg. Obes. Relat. Dis. 2021; 17 (10): 1766–1772.
11. Layer P., Keller J. Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease. J. Clin. Gastroenterol. 1999; 28 (1): 3–10.

12. Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Munoz J.E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. Pancreatology. 2015; 15 (6): 589–597.
13. Kuan L.L., Dennison A.R., Garcea G. Prevalence and impact of sarcopenia in chronic pancreatitis: a review of the literature. World J. Surg. 2021; 45 (2): 590–597.
14. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A., et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2016; 16 (6): 988–94.
15. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L., et al. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. United European Gastroenterol J. 2016; 4 (5): 697–705.
16. El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M., et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Clin. Transl. Gastroenterol. 2019; 10 (9): e00072.
17. Frost F., Kacprowski T., Ruhlemann M., et al. Long-term instability of the intestinal microbiome is associated with metabolic liver disease, low microbiota diversity, diabetes mellitus and impaired exocrine pancreatic function. Gut. 2021; 70 (3): 522–530.
18. Lohr M., Kloppel G. The pancreas in chronic type 1 diabetes: Beta cell content, exocrine atrophy and angiopathy. Verh. Dtsch. Ges Pathol. 1987; 71: 114–119.
19. Tseng D.S., Molenaar I.Q., Besselink M.G., et al. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: a systematic review. Pancreas. 2016; 45 (3): 325–330.
20. Kroon V.J., Daamen L.A., Tseng D.S.J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatoduodenectomy: a prospective bi-center study. Pancreatology. 2022; 22 (7): 1020–1027.
21. Jalal M., Campbell J.A., Tesfaye S., et al. Yield of testing for micronutrient deficiencies associated with pancreatic exocrine insufficiency in a clinical setting: an observational study. World j. Clin. Cases. 2021; 9 (36): 11320–11329.
22. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. Pancreatology. 2012; 12 (4): 305–310.
23. Vujasinovic M., Hedström A., Maisonneuve P., et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. World J. Gastroenterol. 2019; 25 (5): 600–607.
24. Del Rosario M.A., Fitzgerald J.F., Gupta S.K., Croffie J.M. Direct measurement of pancreatic enzymes after stimulation with secretin versus secretin plus cholecystokinin. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; 31 (1): 28–32.
25. Stevens T., Conwell D.L., Zuccaro G., et al. The efficiency of endoscopic pancreatic function testing is optimized using duodenal aspirates at 30 and 45 minutes after intravenous secretin. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102 (2): 297–301.
26. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017; 2: 105–113.
27. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб». Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. Терапевтический архив. 2018; 90 (8): 13–26.
28. Dominguez-Munoz J.E., Hard P.D., Lerch M.M., Löhr M.J. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. Dig. Dis. Sci. 2017; 62 (5): 1119–1130.
29. Fischer B., Hoh S., Wehler M., et al. Faecal elastase-1: Lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. Scand. J. Gastroenterol. 2001; 36: 771–774.
30. DiMagno E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme ouputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N. Eng. J. Med. 1973; 288: 813–815.
31. Keller J., Hammer H.F., Afolabi P.R., et al. European guideline on indications, performance and clinical impact of (13) C-breath tests in adult and pediatric patients: an EAGEN, ESNM, and ESPGHAN consensus, supported by EPC. United European Gastroenterol J. 2021; 9 (5): 598–625.
32. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5: 484–488.
33. Sanyal R., Stevens T., Novak E., et al. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function. AJR Am. J. Roentgenol. 2012; 198: 124–132.
34. Bali M.A., Sztantics A., Metens T., 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): 2110–2121.
35. Manfredi R., Brizi M.G., Tancioni V., et al. Magnetic resonance pancreatography (MRP): morphology and function. Rays. 2001; 26 (2): 127–133.
36. Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2013; 144 (6): 1282–1291.e3.
37. Duggan S., O'Sullivan M., Feehan S., et al. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. Nutr. Clin. Pract. 2010; 25 (4): 362–370.
38. Duggan S.N. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. Proc. Nutr.Soc. 2017; 76 (4): 484–194.

39. Gan C., Chen Y.H., Liu L., et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8 (55): 94920–31.
40. Kahl S., Schutte K., Glasbrenner B., et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. JOP. 2014; 15 (2): 165–174.
41. Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G.A., et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 33 (10): 1152–1161.
42. D'Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E., et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. Pancreas. 2014; 43 (6): 834–841.
43. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., 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): 133–139.
44. De la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J., et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. J. Clin. Gastroenterol. 2018; 52 (8): e63–e72.
45. Roberts K.J., Bannister C.A., Schrem H. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: results of a population based study. Pancreatology. 2019; 19 (1): 114–121.
46. Roberts K.J., Schrem H., Hodson J., et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. HPB (Oxford). 2017; 19 (10): 859–867.
47. Maev I.V., Kucheryavyy Y.A., Gubergrits N.B., et al. Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in russia and CIS. Drugs R D. 2020; 20 (4): 369–376.
48. Layer P., Holtmann G. Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. Int. J. Pancreatol. 1994; 15 (1): 1–11.
49. Kühnelt P., Mundlos S., Adler G. Einfluß der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität. Z. Gastroenterol. 1991; 29: 417–421.
50. Gan K.H., Geus W.P., Bakker W., et al. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values. Aliment Pharmacol. Ther. 1996; 10 (5): 771–775.
51. Shandro B.M., Nagarajah R., Poullis A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2018; 9 (5): 39–46.
52. Löhr J.M., Hummel F.M., Pirilis K.T., et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.
53. Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V., et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. Gastroenterology. 1988; 94 (6): 1315–1325.
54. Stead R.J., Skypala I., Hodson M.E., Batten J.C. Enteric coated microspheres of pancreatin in the treatment of cystic fibrosis: comparison with a standard enteric coated preparation. Thorax. 1987; 42 (7): 533–537.
55. Norregaard P., Lysgaard Madsen J., Larsen S., Worning H. Gastric emptying of pancreatin granules and dietary lipids in pancreatic insufficiency. Aliment. Pharmacol. Ther. 1996; 10 (3): 427–432.
56. Mundlos S., Kuhnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. Gut. 1990; 31 (11): 1324–1328.
57. Shrikhande S.V., Prasad V.G.M., Dominguez-Munoz J.E., et al. In vitro comparison of pancreatic enzyme preparations available in the indian market. Drug Des Devel. Ther. 2021; 15: 3835–3843.
58. Gheorghe C., Seicean A., Saftoiu A., et al. Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. J. Gastrointestin. Liver Dis. 2015; 24 (1): 117–123.
59. Working Party of the Australasian Pancreatic C., Smith R.C., Smith S.F., Wilson J., et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. Pancreatology. 2016; 16 (2): 164–180.
60. Dominguez-Munoz J.E., Drewes A.M., Lindkvist B., et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. Pancreatology. 2018; 18 (8): 847–854.
61. De-Madaria E., Abad-Gonzalez A., Aparicio J.R., et al. The Spanish pancreatic club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). Pancreatology. 2013; 13 (1): 18–28.
62. Turck D., Braegger C.P., Colombo C., et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clinical nutrition. 2016; 35 (3): 557–577.
63. Borowitz D., Gelfond D., Maguiness K., et al. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. J. Cyst. Fibros. 2013; 12 (6): 784–785.
64. Ng C., Major G., Smyth A.R. Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2021; 8 (8): CD013488.
65. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut. 2005; 54 (6): vi1-28.
66. Dominguez-Munoz J., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., et al. 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. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 21 (8): 993–1000.
67. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clin. Nutr. 2020; 39 (3): 612–631.
68. Layer P., Kashirskaya N., Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. World J. Gastroenterol. 2019; 25 (20): 2430.
69. Dunleavy L., Al-Mukhtar A., Halliday V. Pancreatic enzyme replacement therapy following surgery for pancreatic cancer: an exploration of patient self-management. Clin. nutrition ESPEN. 2018; 26: 97–103.
70. Landers A., Donaldson F., Brown H., et al. The impact of pancreatic enzyme replacement therapy on patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and narrative synthesis. Pancreas. 2022; 51 (5): 405–414.
71. Dominguez-Munoz J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. Curr. Opin. Gastroenterol. 2018; 34 (5): 349–354.
72. Chonchubhair H.M.N., Bashir Y., Dobson M., et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). Pancreatology. 2018;18 (4): 379–385.
73. Muniz C.K., dos Santos J.S., Pfrimer K., et al. Nutritional status, fecal elastase-1, and 13C-labeled mixed triglyceride breath test in the long-term after pancreaticoduodenectomy. Pancreas. 2014; 43 (3): 445–450.
74. Ferrone M., Raimondo M., Scolapio J.S. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. Pharmacotherapy. 2007; 27 (6): 910–920.
75. Bergner A., Bergner R.K. Pulmonary hypersensitivity associated with pancreatin powder exposure. Pediatrics. 1975; 55 (6): 814–817.
76. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G., 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): 2276–2286.
77. Taylor C., Thieroff-Ekerdt R., Shiff S., et al. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2016; 15 (5): 675–680.
78. Giuliano C.A., Dehoorne-Smith M.L., Kale-Pradhan P.B. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. Ann. Pharmacother. 2011; 45 (5): 658–666.
79. Листок-вкладыш Креон® 25 000, капсулы кишечнорастворимые, 25 000 ЕД, ЛП-№(005828)-(РГ-RU).
80. FitzSimmons S.C., Burkhardt G.A., Borowitz D., et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. N. Eng. J. Med. 1997; 336: 1283–1289.
81. Serban D.E., Florescu P., Miu N. Fibrosing colonopathy revealing cystic fibrosis in a neonate before any pancreatic enzyme supplementation. J. Pediatr. Nutr. 2002; 35 (3): 356–359.

Modern Principles of Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency: a Review of the Latest European Guidelines

E.A. Dubtsova, PhD[1], A.V. Okhlobystin, PhD[2], Yu.V. Osipenko[1], D.S. Bordin, PhD, Prof.[1, 3, 4]

[1] *A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center*
[2] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*
[3] *Russian University of Medicine, Moscow*
[4] *Tver State Medical University*

Contact person: Elena A. Dubtsova, e.dubtsova@mknc.ru

For a long time, exocrine pancreatic insufficiency (EPI) was considered to be the result of insufficient secretion of enzymes and/or bicarbonates by the pancreas. At the same time, EPI was assessed in patients almost exclusively in the context of pancreatic diseases: initially, chronic pancreatitis and cystic fibrosis, and later, pancreatic cancer and previous pancreatic resection operations. By now, it has become clear that EPI should not be considered as an isolated pathology of the organ, but as a syndrome of digestive disorders. In this regard, the diagnosis and treatment of EPI should go beyond the pancreas. Therefore, EPI is defined not only as a deficiency of enzyme secretion, but also as a deficiency of the processes of digestion and absorption of food, leading to malnutrition. A new concept for the diagnosis and treatment of EPI is presented in the European multidisciplinary guidelines for the diagnosis and treatment of EPI published in 2024. The article discusses the key principles of diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency.

Keywords: *pancreas, exocrine insufficiency*