



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
Москва

² Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

³ Российский
университет
медицины, Москва

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет

Первичная и вторичная панкреатическая недостаточность: принципы диагностики и лечения с точки зрения Европейских рекомендаций 2025 года

А.В. Охлобыстин, к.м.н.¹, Е.А. Дубцова, д.м.н.², С.С. Кардашева¹,
Ю.О. Шульпекова, к.м.н.¹, Ю.В. Осипенко¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{2, 3, 4}

Адрес для переписки: Алексей Викторович Охлобыстин, okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Охлобыстин А.В., Дубцова Е.А., Кардашева С.С. и др. Первичная и вторичная панкреатическая недостаточность: принципы диагностики и лечения с точки зрения Европейских рекомендаций 2025 года. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 46–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-46-56

В статье представлена современная концепция диагностики и лечения синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы (экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭкзПН)) на основании последних Европейских рекомендаций по диагностике и лечению ЭкзПН, в которых обобщены данные о распространенности этого состояния, его клинических проявлениях и подходах к диагностике и терапии. ЭкзПН определяется как снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ), что приводит к нарушению усвоения питательных веществ. Наиболее частыми причинами ЭкзПН являются заболевания ПЖ и хирургические вмешательства («первичная ЭкзПН»), кроме того, она может возникать вследствие нарушения стимуляции панкреатической секреции при заболеваниях тонкой кишки («вторичная ЭкзПН») или из-за изменения условий действия ферментов, когда нормальная панкреатическая секреция не обеспечивает полное переваривание нутриентов («относительная ЭкзПН»). Диагностика ЭкзПН нуждается в комплексном подходе, включающем оценку симптомов, связанных с мальдигестией, мальабсорбцией, а также анализ трофологического статуса. В условиях, когда доступные методы диагностики, такие как дыхательный тест с использованием меченых триглицеридов, являются сложными или малодоступными, рекомендуется ориентироваться на оценку нутритивных нарушений при доказанном поражении ПЖ.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, первичная, вторичная, нутритивная недостаточность

Введение

Первоначальное представление об экзокринной панкреатической недостаточности (ЭкзПН) как исключительно о снижении панкреатической секреции при заболеваниях поджелудочной железы (ПЖ) в последние годы изменилось. Современный подход рассматривает внешнесекреторную недостаточность в рамках синдрома мальабсорбции и включает как снижение экзокринной функции поджелудочной железы, так и снижение активности панкреатических ферментов в просвете тонкой кишки ниже уровня, необходимого

для нормального переваривания и всасывания питательных веществ [1].

Помимо таких причин ЭкзПН, как острый и хронический панкреатит, рак ПЖ, хирургические вмешательства и муковисцидоз, в настоящее время рассматривают и другие заболевания и состояния, не связанные с разрушением паренхимы поджелудочной железы, такие как целиакия, бариатрические операции, воспалительные заболевания кишечника, хронические заболевания желудка, печени, почек.



Нарушение секреции панкреатических ферментов развивается вследствие потери нормально функционирующей паренхимы ПЖ при панкреонекрозе, фиброзе, резекции, обструкции панкреатического протока или вследствие сниженной парасимпатической (вагусной) или гормональной (низкий уровень холецистокинина и секретина) стимуляции на фоне операций в гастродуоденальной зоне. Изменение анатомии и заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут влиять на активацию панкреатических ферментов в просвете тонкой кишки вследствие снижения секреции энтерокиназы тонкой кишки или изменения значения внутрипросветного pH ниже оптимального для активации ферментов (норма – выше 4) [2–4].

Независимо от причины дефицит секреции и/или активности панкреатических ферментов приводит к нарушению переваривания и всасывания нутриентов в тонкой кишке с варьируемыми клиническими проявлениями синдрома мальабсорбции, которые уменьшаются на фоне адекватной заместительной ферментной терапии (ЗФТ). В тяжелых случаях помимо гастроэнтерологической симптоматики (диарея, обильный стул с неприятным запахом, стеаторея, метеоризм, постпрандиальная боль в животе) развиваются выраженная потеря веса, саркопения, остеопороз, анемия [5, 6].

Клинические проявления мальабсорбции не являются специфичными для ЭкзПН, поэтому для постановки диагноза необходим комплексный подход с учетом наличия заболеваний и перенесенных операций, оценкой секреции и активности панкреатических ферментов, клинических и лабораторных признаков трофологической недостаточности, а также функции ПЖ.

В настоящее время для оценки функции ПЖ в клинической практике применение прямых методов исследования (связанных с дуоденальным зондированием или канюляцией панкреатического протока) не рекомендуется, хотя они позволяют точно оценить стимулированную панкреатическую секрецию (золотой стандарт), но не определяют активность ферментов в просвете кишечника и являются инвазивными, дорогостоящими и малодоступными.

В клинической практике для оценки экзокринной функции ПЖ рекомендуются неинвазивные тесты, такие как определение панкреатической фекальной эластазы-1 (FE-1) в кале и дыхательный тест с ^{13}C -мечеными смешанными триглицеридами (^{13}C -СТГ). Для диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ уровень панкреатической эластазы в кале должен составлять менее 200 мкг/г, уровень ниже 100 мкг/г считается признаком тяжелой недостаточности. Однако этот тест имеет невысокую специфичность: чувствительность и специфичность его при значении 200 мкг/г составили 96 и 11,3%, при уровне не менее 100 мкг/г – 90 и 28,9% соответственно. Для диагностики стеатореи классическим методом является 72-часовой тест определения коэффициента абсорбции жира (в норме 93% и более), однако этот

метод является сложным и неудобным в исполнении. ^{13}C -СТГ в настоящее время также не является общедоступным [7–9].

Независимо от причины развития при ЭкзПН необходимо назначение ЗФТ. Рекомендуется назначение препаратов панкреатина в виде микрогранул размером менее 2 мм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Сегодня этому требованию соответствуют только минимикросферы (Креон®).

В большинстве современных национальных руководств рекомендуется начать ЗФТ с дозы 40 000–50 000 ЕД липазы во время основных приемов пищи и дозы 20 000–25 000 ЕД во время перекусов. Начальная доза ферментов для детей рассчитывается по массе тела (500–2500 ЕД липазы/кг/сут). Рандомизированные клинические исследования по сравнению различных доз ферментов не проводились.

При отсутствии эффекта доза фермента должна быть увеличена в два-три раза. Индивидуально решается вопрос о целесообразности добавления антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы для оптимизации уровня pH химуса, попадающего в тонкую кишку. Необходимо исключить наличие других гастроэнтерологических заболеваний, симптомы которых могут быть похожи на ЭкзПН. ЗФТ современными препаратами панкреатина имеет хороший профиль безопасности, частота побочных явлений в большинстве исследований соответствовала плацебо [1, 10, 11].

ЭкзПН при хроническом панкреатите

Частота ЭкзПН при хроническом панкреатите (ХП) зависит от продолжительности, тяжести и этиологии заболевания и оценивается в пределах от 20 до 90%. По данным поперечного мультицентрового исследования, в Испании распространенность ЭкзПН составила 64,1% при медиане анамнеза панкреатита 58,7 месяца [37,7–95,4]. В группе пациентов с ЭкзПН по сравнению с пациентами, страдающими хроническим панкреатитом без ЭкзПН, были отмечены достоверно более низкие уровни индекса массы тела, витамина А (0,44 мг/л [0,35–0,57] и 0,53 [0,47–0,63]; $p=0,048$) и витамина Е ($11,2 \pm 5,0$ мкг/мл и $14,4 \pm 4,3$ мкг/мл соответственно; $p=0,03$) [12].

Поперечное мультицентровое исследование на основе базы данных Скандинаво-Балтийского панкреатического клуба, включавшее 1869 пациентов с хроническим панкреатитом, показало наличие ЭкзПН в 45,4% случаев. Основными факторами, ассоциированными с развитием ЭкзПН, были курение, стеноз общего желчного протока, операции билиарного стентирования и резекции ПЖ [13]. В исследовании, включавшем пациентов с хроническим и рецидивирующим острым панкреатитом, которое продолжается в настоящее время в Северной Америке (NAPS2), распространенность ЭкзПН (оценивалась по уровню FE-1), по предварительным данным, составила 33%. Наиболее частыми симптомами были диарея или неоформленный стул, вздутие живота, стеаторея, снижение веса, признаки дефицита витаминов [14].

В патогенезе ЭкзПН основное значение придается прогрессирующему снижению функционально-активной паренхимы ПЖ вследствие фиброза. Другим фактором развития ЭкзПН может быть обструкция главного панкреатического протока вследствие стеноза или кальцификации. Стеаторея и креаторея появляются только при снижении секреции панкреатической липазы и трипсина менее 10% от нормы [15]. Уменьшение ПЖ вследствие ее атрофии, которое определялось как суммарный осевой размер менее 31 мм у женщин и 37,5 мм у мужчин, показало хорошую специфичность для диагностики ЭкзПН (0,89 для мужчин и 0,96 для женщин), однако имело довольно низкую чувствительность [16].

Метаанализ исследований, включавших суммарно данные по 6522 пациентам с аутоиммунным панкреатитом (АИП), показал распространенность ЭкзПН 45% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 32,9–57,4) [17]. Ретроспективное когортное исследование, проведенное в Швеции, выявило экзокринную панкреатическую недостаточность в 32 (72,7%) из 44 случаев, в 52,3% случаев – тяжелой степени (FE-1 менее 100 мкг/г). Медиана наблюдения составила 62 месяца, без значительной динамики экзокринной недостаточности [18]. Ретроспективное когортное мультицентровое исследование, проведенное в Италии, показало развитие ЭкзПН в 59,2% случаев из 54 обследованных пациентов с АИП первого и второго типов, при этом не было значимых отличий в частоте и степени тяжести ЭкзПН между первым и вторым типом аутоиммунного панкреатита [19].

Метаанализы рандомизированных клинических исследований показали, что ЗФТ значительно улучшает абсорбцию жиров и белков при ЭкзПН, приводя к повышению коэффициента всасывания жиров и азота по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с плацебо, повышению уровня ретинол-связывающего белка, преальбумина сыворотки крови. Улучшение трофологического статуса и уменьшение выраженности желудочно-кишечных симптомов (вздутие и боль в животе) на фоне заместительной терапии положительно влияют на качество жизни [20].

ЗФТ ассоциируется с небольшим количеством побочных реакций и хорошо переносится пациентами с ЭкзПН. Частота развития побочных эффектов сопоставима с плацебо. Наиболее частыми побочными явлениями были головная боль, рвота и диарея. В долгосрочных исследованиях сообщалось о незначительных побочных явлениях, среди которых наиболее часто встречались желудочно-кишечные симптомы. Серьезные побочные реакции были редкими и несвязанными с лечением [21, 22]. Фиброзирующая колонопатия была зарегистрирована только у пациентов с муковисцидозом на фоне заместительной терапии, но не у пациентов с хроническим панкреатитом [23, 24].

Наблюдательные исследования указывают на связь между ЭкзПН и общей заболеваемостью и смертностью у пациентов с ХП. Назначение ЗФТ может улучшать долгосрочные результаты хирургического лечения хронического панкреатита, в частности снижать

смертность, как показало исследование немецких авторов, в котором отсутствие назначения ЗФТ при выписке из стационара после операции по поводу ХП было связано с повышенным риском смерти в течение периода наблюдения от одного месяца до 12 лет (в среднем 5,3 года) [25].

Остеопороз наблюдается примерно у 21% пациентов с ХП вследствие нарушения абсорбции жирорастворимых витаминов, что приводит к риску переломов. ЗФТ в этом случае играет важную роль, улучшая абсорбцию витамина D и снижая риск развития остеопении и остеопороза [26, 27].

В настоящее время нет единого мнения по алгоритму долгосрочного наблюдения за пациентами с ЭкзПН вследствие ХП и методов динамического контроля дефицита питательных веществ и микронутриентов. В экспертных руководствах предлагается проводить комплексную оценку, включающую клинические симптомы, антропометрические, инструментальные и лабораторные показатели трофологического статуса, каждые шесть месяцев [1, 28].

Для первичного скрининга недостаточности питания предлагается использовать оценку клинических симптомов, связанных с мальабсорбцией (постпрандиальная боль в животе, вздутие, изменение консистенции и кратности стула), антропометрические методы (индекс массы тела, окружность середины плеча, отношение окружности талии к окружности бедер, толщина кожно-жировой складки) и такие инструменты, как индекс пищевого риска (Nutritional Risk Screening, NRI), рекомендуемый Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN), или Универсальный скрининговый инструмент для выявления неполноценности питания (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST), рекомендуемый Британской ассоциацией парентерального и энтерального питания (BAPEN). Оба этих скрининговых инструмента включают первоначальную оценку индекса массы тела, непреднамеренного похудения более чем на 5–10% от массы тела за последние три – шесть месяцев, а также сопутствующие заболевания, влияющие на возможность полноценного питания или приводящие к повышению потребности в нутриентах.

Более детальная и серьезная оценка нутритивного статуса пациента включает исследование ключевых лабораторных маркеров, таких как общий анализ крови (для определения анемии, снижения абсолютного числа лимфоцитов), уровень глюкозы, альбумина, преальбумина, трансферрина, ретинол-связывающего белка (синтезирующийся в жировой ткани белок-переносчик витамина А, используется как маркер витамина А), жирорастворимых витаминов (включая витамин D), микроэлементов (магний, цинк, железо), витамина B₁₂ и фолатов в плазме крови. Детальная оценка компонентного состава тела, в том числе с целью диагностики саркопении, проводится при помощи клинических (окружность мышц плеча) и инструментальных (биоимпедансометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), компьютерная томография с оценкой индекса пояс-

нической мышцы или скелетно-мышечного индекса) методов с рекомендуемым интервалом раз в два года при наличии ЭкзПН [1, 29, 30].

ЭкзПН при остром панкреатите

Распространенность ЭкзПН после острого панкреатита составляет в среднем от 27 до 35%, встречается чаще при тяжелых формах, обширном панкреонекрозе, алкогольной этиологии острого панкреатита.

По результатам систематического обзора, включавшего 14 ретроспективных исследований и данные 779 пациентов, перенесших острый панкреатит (билиарной этиологии – 36%, алкогольной этиологии – 29%), частота ЭкзПН после острого панкреатита составила 29% и была связана со снижением качества жизни [31]. Этиология острого панкреатита влияет на частоту и тяжесть развивающейся экзокринной недостаточности. Острый панкреатит алкогольной этиологии чаще сопровождается развитием ЭкзПН (78–100%), чем билиарный (17–40%) [32].

По данным национального когортного тайваньского исследования, среди 12284 пациентов с первичным эпизодом острого панкреатита у 45,7% развилась ЭкзПН с последующим назначением терапии панкреатическими ферментами. Риск развития экзокринной недостаточности после первого эпизода острого панкреатита был выше при алкогольной этиологии панкреатита (отношение шансов 1,89; 95% ДИ 1,52–2,27; $p < 0,001$) [33].

По данным проспективного когортного исследования, ЭкзПН (устанавливалась по снижению уровня эластазы кала < 200 мкг/г) через 12 месяцев после острого панкреатита была выявлена у трети (34,1%) из 85 пациентов. Значимыми факторами риска были: повторные эпизоды панкреатита по сравнению с единственным приступом, алкогольный или идиопатический панкреатит [34].

По данным систематического обзора и метаанализа, средняя распространенность ЭкзПН через 36 месяцев после острого панкреатита составила 24–42%. С использованием прямых методов диагностики экзокринной функции ПЖ выявляется более высокая распространенность экзокринной недостаточности. Алкогольная этиология, тяжелый и некротизирующий панкреатит повышают риск развития панкреатической экзокринной недостаточности. Развитие экзокринной недостаточности было установлено в 22,7% случаев (от 16,6 до 30,1%) после алкогольного острого панкреатита; в 10,2% (от 6,2 до 16,4%) после билиарного (относительный риск (ОР) 1,79 [0,59–5,43]; $p = 0,35$); в 32–33% после тяжелого и некротического панкреатита (ОР 2,9 [0,5–16,7]; $p = 0,24$). Риск развития экзокринной недостаточности при панкреонекрозе не зависел от области поражения ПЖ (головка, тело или хвост) [35, 36].

Патогенез ЭкзПН у пациентов с острым панкреатитом до конца не изучен. Предположительно, к развитию этого осложнения могут приводить потеря ацинарной панкреатической ткани вследствие некроза, стеноз или дефект стенки панкреатического протока.

После перенесенного острого панкреатита возможно восстановление экзокринной функции ПЖ, которое происходит в течение нескольких месяцев: в 34% случаев через полгода и в 80% через год [37]. По данным метаанализа [36], в течение 12–36 месяцев после острого панкреатита наблюдалось снижение распространенности экзокринной недостаточности с 59 до 36% после тяжелого панкреатита и с 56 до 17% после умеренно-тяжелого панкреатита.

Таким образом, максимальное снижение панкреатической секреции после острого панкреатита наблюдается в первый месяц. Эти данные подтверждают необходимость проведения скрининга на панкреатическую экзокринную недостаточность в ранние сроки после перенесенного острого панкреатита, особенно в группе риска, в которую входят пациенты с тяжелым некротическим панкреатитом и злоупотреблением алкоголем. При невозможности провести лабораторную диагностику ЭкзПН в ранние сроки после острого панкреатита возможно назначение ЗФТ эмпирически при наличии характерных желудочно-кишечных симптомов, особенно в группе высокого риска. Пациентам, получающим энтеральное питание, ферменты можно вводить через зонд [30].

Повторную оценку функции ПЖ у пациентов, находящихся на ЗФТ после острого панкреатита, целесообразно проводить с учетом возможности восстановления экзокринной функции ПЖ, в ближайшие месяцы и годы. Динамическое наблюдение за пациентами после перенесенного острого панкреатита включает оценку клинических симптомов, трофологического статуса и экзокринной функции ПЖ инвазивным методом (например, определение уровня FE-1) через три, шесть и 12 месяцев после выписки из стационара. Если по результатам обследования установлено восстановление внешнесекреторной функции, то дальнейшие обследования можно не проводить. Наблюдение в случае сохранения ЭкзПН в дальнейшем проводится каждые 6–12 месяцев и соответствует наблюдению за пациентом с хроническим панкреатитом [1].

ЭкзПН при раке ПЖ

Развитие ЭкзПН при раке ПЖ обусловлено прежде всего обструкцией протоковой системы и нарушением поступления панкреатических ферментов и необходимых для нейтрализации соляной кислоты бикарбонатов в двенадцатиперстную кишку. Важный вклад также вносят атрофия паренхимы ПЖ дистальнее места обструкции и непосредственное замещение нормальной ткани опухолью и фиброзом [38]. По данным метаанализа [38], ЭкзПН при раке ПЖ регистрируется с частотой 72% (95% ДИ 55–86%), чаще – при опухолях головки (ОР 3,36; 95% ДИ 1,07–10,54) и на более поздних стадиях. Так, по результатам дыхательного теста с ^{13}C -СТГ, при неоперабельном раке частота ЭкзПН составляет 80%. В другой работе показано, что на момент диагностики рака головки ПЖ частота ЭкзПН составляла 66% и при наблюдении в течение двух месяцев она увеличилась до 92% [39].

В систематическом обзоре [40] представлены данные по распространенности ЭкзПН при раке ПЖ на этапе до оперативных вмешательств: в группах, где планировалась панкреатодуоденэктомия, она составила 44%, дистальная резекция – 20%, тотальная панкреатэктомия – 63%; при местно-распространенном росте опухоли она выявлялась у 25–50% пациентов. Диагностика ЭкзПН при панкреатическом раке проводится по общим принципам. Проведение исследований, подтверждающих наличие ЭкзПН, не является обязательным у перенесших панкреатодуоденальную резекцию или тотальную панкреатэктомию, поскольку в этих случаях ее вероятность может превышать 90%. ЭкзПН при раке ПЖ имеет важное клиническое значение, поскольку способствует нарушению трофологического статуса, развитию саркопении и дефицита жирорастворимых витаминов, снижению уровня альбумина. Похудание вызвано несколькими факторами, среди которых ЭкзПН играет значительную роль. При прогрессирующем раке тяжелая ЭкзПН (по данным оценки активности FE-1) коррелирует с низкой выживаемостью пациентов. Активность эластазы ≤ 20 мкг/г – неблагоприятный предиктор, при котором медиана выживаемости составляет семь месяцев по сравнению с 11 месяцами при более высокой активности фермента [41]. Саркопения у пациентов, получающих химиотерапию, – важный показатель более низкой выживаемости. После оперативного лечения саркопения способствует повышению риска послеоперационных осложнений, отрицательно влияет на показатель смертности в течение ближайших 30 дней и общую выживаемость [42, 43].

Немаловажным аспектом является негативное влияние ЭкзПН на качество жизни как пациентов, так и лиц, осуществляющих уход за ними. Наличие тяжелых симптомов и сложностей с питанием усиливает чувство социальной изоляции и способствует развитию стресса у близких пациентов.

Лечение ЭкзПН при раке ПЖ строится по общим принципам. Эндоскопическое дренирование протоков при неоперабельном раке способствует значительной регрессии проявлений ЭкзПН [44]. ЗФТ уменьшает выраженность симптомов, способствует улучшению показателей трофологического статуса и общей выживаемости. Как показало пилотное исследование, выраженность диареи и боли уменьшились уже через неделю ЗФТ; через три недели наблюдалось значительное уменьшение боли и вздутия живота [45]. У пациентов, получающих химиотерапию гемцитабином/наб-паклитакселом, ЗФТ привела к значительному уменьшению стеатореи через три месяца; число пациентов с увеличением массы тела удвоилось [46]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях получены несколько противоречивые данные о влиянии ЗФТ на трофологический статус пациентов с неоперабельным раком головки поджелудочной железы, а метаанализ [47] показал только тенденцию к сохранению массы тела. В одном из исследований получены весьма позитивные данные: ЗФТ способствовала поддержанию массы тела паци-

ентов в течение восьми недель; отмечено увеличение коэффициента абсорбции жира на 12% в группе ЗФТ (в группе плацебо он снизился на 8%) [47]. В метаанализе [38] проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований показано положительное влияние ЗФТ – увеличение выживаемости пациентов на 3,8 месяца, повышение массы тела и тенденция к улучшению качества жизни.

Принципиально важно проводить регулярный контроль эффективности ЗФТ, чтобы оценить адекватность рекомендованной дозы и необходимость дополнительной нутритивной поддержки для коррекции дефицита витаминов и микроэлементов. Многие эксперты подчеркивают обоснованность индивидуального подхода к подбору поддерживающих мер. Проблему может представлять также недостаточное следование рекомендациям по ЗФТ.

ЭкзПН при муковисцидозе и других заболеваниях, ассоциированных с мутациями гена *CFTR*

ЭкзПН развивается вследствие обструкции протоков ПЖ вязким секретом и прогрессирующей потери функционирующей паренхимы поджелудочной железы. Вследствие мутации гена *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; англ. – трансмембранный регулятор муковисцидоза) нарушается функция хлоридного мембранного канала, уменьшается объем панкреатического секрета и происходит гиперконцентрация его белковых компонентов. Белок осаждается в просвете протоков, вызывая их обструкцию и прогрессирующее повреждение паренхимы, которое выражается в форме острого рецидивирующего или хронического панкреатита. Распространенность ЭкзПН при заболеваниях, ассоциированных с мутацией *CFTR*, достигает 80–90%; риск ее развития и тяжесть течения определяется типом мутации [48]. При «тяжелых» биаллельных мутациях (классы I, II, III, VI) ЭкзПН развивается в раннем возрасте (при муковисцидозе в 85% случаев уже на первом году жизни). При носительстве более «легких» мутаций с сохранением некоторой активности хлоридных каналов (классы IV и V) или одной «тяжелой» и одной «легкой» мутаций функция ПЖ может нарушаться позднее [48]. Однако и в этих случаях риск развития ЭкзПН повышен более чем в пять раз [49].

Диагностика ЭкзПН при муковисцидозе проводится по общим правилам. При распознавании муковисцидоза необходимо провести скрининг на ЭкзПН. Положительный результат теста должен быть подтвержден вторым тестом в течение трех месяцев. При получении отрицательного или сомнительного результата необходимо продолжить контроль функционального состояния поджелудочной железы. Как правило, детям с сохранной функцией ПЖ ежегодно оценивают активность FE-1; оценка «вне графика» показана в случаях задержки развития, похудения, при болях в животе, атаках острого панкреатита, диареи, дефиците жирорастворимых витаминов. В возрасте старше 16 лет при сохранной функции ПЖ наблюдение также продолжают по индивидуализированному плану –

в соответствии с установленными мутациями. Если установлено носительство двух мутаций классов I–III, при которых риск развития ЭкзПН промежуточный или высокий, показана оценка активности FE-1 ежегодно; оценка «вне графика» показана при появлении характерных клинических симптомов. Если установлено носительство мутаций классов IV–VI, характеризующихся более низким риском развития ЭкзПН, обследование целесообразно проводить только при появлении подозрительных симптомов. При наличии других заболеваний, ассоциированных с мутациями гена *CFTR*, также необходимо провести скрининговое исследование для исключения ЭкзПН. Положительный результат теста должен быть подтвержден вторым тестом в течение трех месяцев. План дальнейшего наблюдения строится индивидуально. ЭкзПН оказывает значительное влияние на течение муковисцидоза, риск развития осложнений, связанных с нарушением трофологического статуса (в том числе со стороны легких) и продолжительности жизни пациентов [50]. Выявление и лечение экзокринной недостаточности, как и нутритивная поддержка, особенно важны в раннем возрасте для нормального роста и предотвращения дефицита питательных веществ. В отсутствие нарушений экзокринной функции дальнейшее течение заболевания предсказать сложно. Особое внимание регулярному обследованию с целью выявления ЭкзПН следует уделять при наличии атак острого панкреатита или выявлении хронического панкреатита (исследование активности FE-1 не реже одного раза в год) [1]. Всем пациентам с муковисцидозом и сохраненной экзокринной функцией ПЖ показан мониторинг клинических и лабораторных признаков экзокринной недостаточности (стеаторея, потеря массы тела, дефицит жирорастворимых витаминов) и эпизодов дистальной кишечной непроходимости. Лечение ЭкзПН проводится в соответствии с общими рекомендациями; дозу панкреатина рассчитывают в соответствии с возрастом и массой тела пациента [50]. Младенцам ферменты дают в гранулах с ложки со сцеженным грудным молоком, молочной смесью или яблочным пюре; в ряде случаев прибегают к назначению «незащищенных» порошкообразных ферментов. Порошкообразные ферменты также могут использоваться при энтеральном зондовом питании, их следует вводить в виде болусов, не смешивая с пищей, а добавление ингибиторов протонной помпы в подобных случаях помогает предотвратить инактивацию липазы в кислой среде. В России порошкообразные ферменты в настоящее время не применяются, а минимикросферы могут использоваться при зондовом питании.

ЗФТ, а также высококалорийная диета с повышенным содержанием жира способствуют нормальному развитию и повышению выживаемости пациентов с муковисцидозом. На фоне лечения необходимо регулярно контролировать антропометрические и трофологические показатели, оценивать симптомы со стороны органов пищеварения – это помогает оценивать адекватность терапии.

ЭкзПН после оперативных вмешательств

Операции на поджелудочной железе

ЭкзПН после операций на поджелудочной железе может иметь сложный патогенез: удаление функционирующей паренхимы, нарушение постпрандиальной стимуляции панкреатической секреции при резекции двенадцатиперстной кишки, неадекватное смешивание панкреатических ферментов с содержимым при нарушении анатомии ЖКТ. Частота развития ЭкзПН после операций зависит от типа вмешательства, исходного состояния секреции; на результаты оценки также влияет тип диагностического теста и срок его проведения. После тотальной панкреатэктомии ЭкзПН развивается в 100% случаев; стоит отметить, что более чем у половины пациентов характерные симптомы не развиваются [2, 51]. Частота ЭкзПН после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) достигает 92%. После дистальной и центральной резекции с панкреатикогоастростомией она варьирует от 10 до 80%; объем остаточной ПЖ < 39,5% рассматривается как предиктор развития ЭкзПН [51–53]. При панкреатикогоастростомии возможна инактивация панкреатических ферментов соляной кислотой желудка.

Диагностика ЭкзПН после операции на поджелудочной железе проводится по общим правилам, но при этом нужно выделить два важных момента: после тотальной панкреатэктомии подтверждение ЭкзПН не требуется; после ПДР оценка активности FE-1 по традиционным пороговым значениям не является адекватным методом из-за изменения анатомии верхних отделов ЖКТ (присоединение «относительной недостаточности»). Таким образом, объективное подтверждение ЭкзПН у оперированных пациентов может представлять определенные сложности. Ряд экспертов рассматривает в качестве наиболее приемлемого метода расчет коэффициента абсорбции жира [54]. Также применяют дыхательный тест с ^{13}C -СТГ, хотя этот метод не стандартизован и он недоступен в России. Клиническое значение ЭкзПН у пациентов, перенесших операции на поджелудочной железе, аналогично таковому при других заболеваниях.

Лечение ЭкзПН после операций на поджелудочной железе проводится по общим принципам, однако после тотальной панкреатэктомии и ПДР целесообразно назначать более высокую начальную дозу панкреатина. Контроль эффективности ЗФТ строится по общим правилам. Если на фоне ЗФТ симптомы со стороны ЖКТ не регрессируют, необходимо исключить другие причины, в частности нарушение кровообращения в системе верхней брыжеечной артерии, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, демпинг-синдром, мальабсорбцию желчных кислот, инфекцию, вызываемую *Clostridioides difficile*, и другие заболевания кишечника.

Операции на верхних отделах ЖКТ

ЭкзПН после операции на верхних отделах ЖКТ может развиваться вследствие нарушений гуморальной и нервной регуляции панкреатической секреции,

асинхронии билиопанкреатической секреции и опорожнения желудка, а также избыточного бактериального роста в тонкой кишке. После эзофагоэктомии снижение панкреатической функции регистрируют у 16–57% пациентов [55]. Частота ЭкзПН после операции на желудке исследована недостаточно полно. В тесте со стимуляцией секретинном и церулеином показано, что после операции на желудке снижается секреция бикарбоната и липазы, у 67% пациентов развивается стеаторея [56]. После тотальной гастрэктомии тяжелая ЭкзПН развивается в течение ближайших трех месяцев у всех пациентов. После субтотальной гастрэктомии стеаторея развивается у двух третей пациентов, чаще после наложения анастомоза по Ру [57]. После бариатрических операций частота ЭкзПН, по данным эластазного теста, составляет от 4,2–9% при использовании рукавной гастропластики и проксимального шунтирования желудка по Ру до 48% после дистального желудочного шунтирования. По данным дыхательного теста с ^{13}C -СТГ, частота ЭкзПН после билиопанкреатического шунтирования составила 75% [58]. Необходимо отметить, что анализ активности FE-1 не является надежным тестом для оценки ЭкзПН после операции на верхних отделах ЖКТ, поскольку он не позволяет оценить эффект постпрандиальной асинхронии опорожнения желудка и билио-панкреатической секреции. Более информативны дыхательный тест с ^{13}C -СТГ, а также определение коэффициента абсорбции жира; оба метода фактически оценивают переваривание и всасывание жира. При подозрении на развитие ЭкзПН рекомендуется ориентироваться на возникновение характерной симптоматики. Клинические последствия ЭкзПН после операций на верхних отделах ЖКТ могут быть аналогичны таковым при других заболеваниях. Лечение проводится согласно общим принципам. ЗФТ способствует повышению качества жизни, улучшению общего самочувствия и снижению смертности, связанной с трофологической недостаточностью [2, 51]. Недостаточно изучен вопрос о целесообразности приема гранул панкреатина без капсулы, чтобы обеспечить их лучшее перемешивание с пищей, с кислой жидкостью ($\text{pH} < 5,5$). После бариатрической операции при подтвержденной ЭкзПН или наличии характерных кишечных симптомов и признаков дефицита нутриентов ЗФТ составляет часть алгоритма лечения [59]. Вопрос о влиянии ЗФТ на достижение целевой массы тела после бариатрических вмешательств недостаточно изучен.

ЭкзПН у пациентов с сахарным диабетом

Развитие ЭкзПН у пациентов с диабетом – многофакторный процесс, который связан с потерей трофического и стимулирующего действия инсулина на ацинарные клетки, атрофией островков. Значительную роль играет дисфункция вегетативной нервной системы. Фиброз и липоматоз поджелудочной железы, нарушение секреции глюкагона и соматостатина также считаются значимыми патогенетическими факторами.

По результатам исследований, проведенных у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, с использованием эластазного теста снижение секреции ПЖ обнаруживают часто, однако истинная частота ЭкзПН при СД считается неустановленной. Снижение показателей FE-1 наблюдается при СД с частотой от 10 до 50%. По результатам недавнего метаанализа средняя частота при СД 2-го типа составляет 22% (95% ДИ 15–31%) [60]. Низкие результаты эластазного теста чаще выявляют при СД 1-го типа, чем при СД 2-го типа [61], низкая активность эластазы кала коррелирует с продолжительностью СД.

Диагностику ЭкзПН у пациентов с СД проводят так же, как и в других ситуациях. Клиническая симптоматика мальдигестии обычно слабо выражена при диабете. Дискомфорт в животе, диарея и метеоризм могут быть неверно истолкованы как побочные эффекты антидиабетических препаратов (метформин, агПП-1). Слабая корреляция между экскрецией жира с калом, показателями функциональных тестов ПЖ и уровнем FE-1 у пациентов с СД обуславливает поиск других причин стеатореи (целиакия, синдром избыточного бактериального роста) [62]. Одновременное разрушение экзокринной и эндокринной паренхимы ПЖ (при хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы, после оперативных вмешательств на ПЖ, реже – вследствие острого панкреатита, муковисцидоза или гемохроматоза) приводит к развитию ЭкзПН у пациентов с СД 3с типа.

Клинические последствия ЭкзПН у пациентов с СД аналогичны другим клиническим состояниям. При выявлении ЭкзПН у пациентов с СД необходимо соблюдать повышенную настороженность в отношении возможных основных заболеваний ПЖ для ранней диагностики и лечения. Клинические проявления ЭкзПН у пациентов с СД сходны с таковыми при других патологических состояниях. Скрининг пациентов с СД на наличие ЭкзПН показан только при наличии соответствующих симптомов или при нарушении нутритивного статуса. ЗФТ может оказывать положительное влияние на гомеостаз глюкозы, хотя имеющиеся данные противоречивы. Адекватная коррекция ЭкзПН потенциально может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД.

ЭкзПН при прочих состояниях

ЭкзПН может возникать не только из-за потери паренхимы органа, как, например, при хроническом панкреатите, после панкреонекроза или резекции ПЖ («первичная ЭкзПН»), но и вследствие нарушения стимуляции панкреатической секреции при заболеваниях тонкой кишки («вторичная ЭкзПН») или из-за изменения условий действия ферментов, когда нормальная панкреатическая секреция не обеспечивает полное переваривание нутриентов («относительная ЭкзПН»).

С возрастом наблюдается тенденция к снижению внешнесекреторной функции ПЖ. Старение приводит к изменению объема, структуры и кровотока в ПЖ. Несмотря на противоречивость некоторых исследова-



ний роли возраста как фактора риска ЭкзПН, ряд работ показывает снижение продукции ферментов и/или бикарбонатов после стимуляции секретинном у пожилых [63], что подтверждается результатами эластазного теста. По результатам большого популяционного исследования ($n=914$, возраст – 50–75 лет) выявлен низкий уровень FE-1 (< 200 мкг/г) у 11,5% участников [64]. В другом исследовании ($n=159$) сниженный уровень FE-1 обнаружен у 21,7% лиц старше 60 лет [65]. Тактика ведения пожилых пациентов с доказанной ЭкзПН не должна отличаться от стандартных подходов к лечению данного состояния у других пациентов.

Низкие результаты эластазного теста обнаружены у 9,5–35,5% пациентов с так называемой неалкогольной жировой болезнью ПЖ (липоматозом ПЖ) [66]. Клиническая значимость данных наблюдений остается спорной: в наблюдательном исследовании, в котором участвовало 25% пациентов с низким уровнем FE-1, ни у кого не было обнаружено клинических проявлений ЭкзПН. При этом отмечено, что у всех обследованных с низкими показателями FE-1 были нормальные результаты дыхательного теста с ^{13}C -СТГ и отсутствовали отклонения биохимических маркеров трофологической недостаточности [66]. В большом популяционном исследовании с участием 1458 добровольцев обнаружена обратная зависимость между содержанием жира в ПЖ, определяемым при МРТ, и уровнем FE-1, что свидетельствует о потенциальной взаимосвязи стеатоза ПЖ и нарушения ее экзокринной функции [67]. По результатам исследования с участием 109 пациентов, которым проводили бен-тиромид-тест, выявлены патологические результаты у 56,9% обследуемых, однако корреляции между количеством жира в ПЖ, по данным компьютерной томографии, и наличием ЭкзПН не было установлено [68]. Таким образом, вопросы о клинической значимости липоматоза ПЖ и его причинно-следственной связи с развитием ЭкзПН остаются открытыми.

ЭкзПН может развиваться у пациентов с хроническими заболеваниями печени вне зависимости от наличия панкреатита в анамнезе, при этом печеночная недостаточность и ЭкзПН характеризуются различными темпами прогрессирования. Согласно современным данным, пока не удастся оценить риски развития ЭкзПН при хронических заболеваниях печени и желчевыводящих путей как при чрезмерном употреблении алкоголя, так и при неалкогольной ЖБП.

У пациентов с впервые выявленной целиакией низкие уровни FE-1 и низкие результаты бентиромид-теста отмечают в 10,5–46,5% случаев (общая частота – 26,2%, на фоне безглютеновой диеты – 8%) [69]. Патогенез ЭкзПН при впервые диагностированной целиакии, вероятно, связан с нарушением высвобождения стимуляторов панкреатической секреции – холецистокинина и секретина из пораженной слизистой оболочки тонкой кишки [70]. Кроме того, снижается усвоение аминокислот в тонкой кишке, что снижает доступность предшественников синтеза ферментов ПЖ. На фоне белковой недостаточности могут возникать и морфологические изменения в паренхиме ПЖ. Об-

следование для исключения ЭкзПН следует проводить при тяжелой трофологической недостаточности в дебюте целиакии или при персистирующих симптомах, сохраняющихся на фоне соблюдения безглютеновой диеты. Установленный диагноз целиакии повышает потребность в ЗФТ в 5,3 раза.

Общая частота ЭкзПН у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) составляет 4,6% (22/478), в диапазоне от 1,8 до 6,1% [71]. К этим оценкам нужно относиться очень осторожно, поскольку существует пересечение симптоматики между СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) и ЭкзПН. Низкие значения FE-1 выявлены у 4–13% пациентов с СРК-Д [71]. Клиническая значимость СРК и сочетание с ЭкзПН до сих пор неясны. Снижение активности эластазы кала, которое может быть связано с ЭкзПН, обнаружено у 4,6% (95% ДИ 2,2–8,3%) ($n=10$), у 5 (2,53%) пациентов (95% ДИ 0,8–5,3%) были признаки ЭкзПН тяжелой степени. Лишь у 2 (1%) пациентов из общего числа обследованных обнаружены признаки хронического панкреатита, по данным лучевых методов диагностики [72]. Эффективность ЗФТ при СРК недостаточно документирована, рандомизированные или слепые исследования не проводили. Открытое исследование показало значительное улучшение симптомов у пациентов с низким уровнем FE-1 (< 100 мкг/г) по сравнению с пациентами с нормальной активностью эластазы [73].

Для более детального освещения ЭкзПН при билиарной патологии, после холецистэктомии, на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональной диспепсии необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Диагностика вторичной ЭкзПН представляет собой более сложную задачу по сравнению с первичной ЭкзПН. Этиологическими факторами как первичной, так и вторичной ЭкзПН являются хроническое употребление алкоголя и табакокурение. Патология пищеварительного тракта без явного вовлечения ПЖ в 30–50% случаев сопровождается снижением ее экзокринной функции. При сахарном диабете внешнесекреторная недостаточность ПЖ наблюдается с частотой 22%, чаще – при СД 1-го типа. Пациентам с функциональными гастроэнтерологическими расстройствами необходимо включение в схему комплексной терапии панкреатических ферментов в адекватных дозировках. Объем активной паренхимы и функция ПЖ снижаются с возрастом: ЭкзПН выявляется у 5% лиц старше 70 лет и у 10% пациентов старше 80 лет. Вторичная ЭкзПН сочетается не только со снижением качества жизни, но и с клинически значимыми нарушениями трофологического статуса. Заместительная терапия в сочетании с нутритивной поддержкой (витамины/микроэлементы) существенно снижает риски вторичных нутритивных нарушений. Препаратом выбора, согласно актуальным клиническим рекомендациям, является панкреатин в капсулах с размером частиц до 2 мм (Креон®). ●

Литература

1. Dominguez-Munoz 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): 125–72.
2. Chaudhary A., Dominguez-Munoz 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.
3. Moore H.N., Chirco A.R., Plescia T., et al. Exocrine pancreatic insufficiency after bariatric surgery: a bariatric surgery center of excellence experience. *Surg. Endosc.* 2023; 37 (2): 1466–75.
4. Hall L.A., Powell-Brett S., Halle-Smith J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency after non-pancreatic upper gastrointestinal surgery: meta-analysis. *Br. J. Surg.* 2024; 111 (1): znad369.
5. Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Munoz J.E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. *Pancreatol.* 2015; 15 (6): 589–597.
6. Parhiala M., Ukkonen M., Sand J., Laukkanen J. Osteoporosis and sarcopenia are common and insufficiently diagnosed among chronic pancreatitis patients. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23 (1): 124.
7. Dominguez-Munoz J.E., Hard P.D., Lerch M.M., Lohr M.J. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62 (5): 1119–1130.
8. Gopi S., Singh N., Yegurla J., et al. Utility of Fecal Elastase-1 to diagnose severe exocrine insufficiency in chronic pancreatitis: real world experience. *Pancreatol.* 2023; 23 (2): 151–157.
9. Gonzalez-Sanchez V., Amrani R., Gonzalez V., et al. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: (13) C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatol.* 2017; 17 (4): 580–585.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2022; 32 (3): 68–85.
11. Lewis D.M., Rieke J.G., Almusaylim K., et al. Exocrine pancreatic insufficiency dosing guidelines for pancreatic enzyme replacement therapy vary widely across disease types. *Dig. Dis. Sci.* 2024; 69 (2): 615–633.
12. Marra-Lopez Valenciano C., Bolado Concejo F., Marin Serrano E., et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis without follow-up. *PANCR-EVOL Study. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 41 (2): 77–86.
13. Erchinger F., Engjom T., Dimcevski G., et al. Exocrine pancreas insufficiency in chronic pancreatitis – risk factors and associations with complications. A multicentre study of 1869 patients. *Pancreatol.* 2022; 22 (3): 374–380.
14. Barkin J.A., Al-Kaade S., Pannala R., et al. Protocol and study population of a prospective study of patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency: preliminary findings from the PACT-CP registry show reduced health-related quality of life. *Pancreas.* 2025; 54 (4): e384–e6.
15. DiMagno E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288 (16): 813–815.
16. Nordaas I.K., Trelsgard A.M., Tjora E., et al. Pancreatic atrophy is a predictor for exocrine pancreatic dysfunction: data from a large cohort of patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2024; 24 (8): 1244–1251.
17. Lanzillotta M., Tacelli M., Falconi M., et al. Incidence of endocrine and exocrine insufficiency in patients with autoimmune pancreatitis at diagnosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2022; 100: 83–93.
18. Nikolic S., Maisonneuve P., Dahlman I., et al. Exocrine and endocrine insufficiency in autoimmune pancreatitis: a matter of treatment or time? *J. Clin. Med.* 2022; 11 (13): 3724.
19. Barresi L., Tacelli M., Crino S.F., et al. Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: Clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. *United European Gastroenterol. J.* 2020; 8 (6): 705–715.
20. 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.
21. De la Iglesia-Garcia D., Huang W., et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017; 66 (8): 1354–1355.
22. Chu P., Mioc J., O'Donovan P., Henry O. Clinical efficacy and safety of treatments for exocrine pancreatic insufficiency: a systematic literature review. *Digestion.* 2025; 106 (1): 45–61.
23. FitzSimmons S.C., Burkhart G.A., Borowitz D., et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (18): 1283–1289.
24. Chiuev S.E., Fife D., Leitz G., et al. Incidence of fibrosing colonopathy with pancreatic enzyme replacement therapy in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (6): 1017–1023.
25. Winny M., Paroglou V., Bektas H., Kaltenborn A., Reichert B., Zachau L., et al. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery.* 2014; 155(2): 271–9.
26. Chhoda A., Hernandez-Woodbine M.J., Addo N.A.A., et al. Burden of bone disease in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (8): 1374–1394.

27. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12 (2): 219–228.
28. Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology.* 2023; 165 (5): 1292–1301.
29. Phillips M.E., Hopper A.D., Leeds J.S., et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021; 8 (1): e000643.
30. Arvanitakis M., Ockenga J., et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 395–412.
31. Giorga A., Hughes M., Parker S., et al. Quality of life after severe acute pancreatitis: systematic review. *BJS Open.* 2023; 7 (4): zrad067.
32. Migliori M., Pezzilli R., Tomassetti P., Gullo L. Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas.* 2004; 28 (4): 359–363.
33. Ho T.W., Wu J.M., Kuo T.C., et al. Change of both endocrine and exocrine insufficiencies after acute pancreatitis in non-diabetic patients: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (27): e1123.
34. Phillips A.E., Bejjani J., Culp S., et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency at 12 months after acute pancreatitis: a prospective, multicentre, longitudinal cohort study. *EClinicalMedicine.* 2024; 75: 102774.
35. Hollemans R.A., Hallensleben N.D.L., Mager D.J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatology.* 2018; 18 (3): 253–262.
36. 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.
37. Mitchell C.J., Playforth M.J., Kelleher J., McMahon M.J. Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1983; 18 (1): 5–8.
38. 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.
39. Sikkens E.C., Cahen D.L., de Wit J., et al. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (5): e43-6.
40. 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.
41. Partelli S., Frulloni L., Minniti C., et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44 (11): 945–951.
42. Peng P., Hyder O., Firoozmand A., et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (8): 1478–1486.
43. Choi Y., Oh D.Y., Kim T.Y., et al. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy, independent of body mass index. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139749.
44. Dominguez-Munoz J.E., de la Iglesia-Garcia D., Nieto-Garcia L., et al. Endoscopic pancreatic drainage improves exocrine pancreatic function in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, prospective, randomized, single-center, interventional study. *Pancreas.* 2021; 50 (5): 679–684.
45. Dominguez-Munoz J.E., Nieto-Garcia L., Lopez-Diaz J., et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 534.
46. Trestini I., Carbognin L., Peretti U., et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients Undergoing First-Line Gemcitabine Plus nab-paclitaxel for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Front. Oncol.* 2021; 11: 688889.
47. Ammar K., Leeds J.S., Ratnayake C.B., et al. Impact of pancreatic enzyme replacement therapy on short- and long-term outcomes in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 15 (8): 941–948.
48. Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K., Engelhardt J.F. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016; 238 (2): 311–320.
49. Capurso G., Traini M., Piciocchi M., et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019; 12: 129–139.
50. Ramsey M.L., Li S.S., Lara L.F., et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: a scoping review. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (2): 193–200.
51. Di Martino M., de la Hoz Rodriguez A., Saibanti A., et al. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection: a systematic review. *BMC Surg.* 2025; 25 (1): 53.
52. Sperti C., Beltrame V., Milanetto A.C., et al. Parenchyma-sparing pancreatectomies for benign or border-line tumors of the pancreas. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010; 2 (6): 272–281.
53. Maignan A., Ouaisi M., Turrini O., et al. Risk factors of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic resection: a multi-center prospective study. *J. Visc. Surg.* 2018; 155 (3): 173–181.
54. Gianotti L., Besselink M.G., Sandini M., et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International study group on pancreatic surgery (ISGPS). *Surgery.* 2018; 164 (5): 1035–48.
55. Blonk L., Wierdsma N.J., Jansma E.P., et al. Exocrine pancreatic insufficiency after esophagectomy: a systematic review of literature. *Dis. Esophagus.* 2021; 34 (12): doab003.
56. Derveniz C. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford).* 2009; 11 (3): 3–6.

57. Nakamura H., Murakami Y., Morifuji M., et al. Analysis of fat digestive and absorptive function after subtotal gastrectomy by a ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test. *Digestion*. 2009; 80 (2): 98–103.
58. Kwon J.Y., Nelson A., Salih A., et al. Exocrine pancreatic insufficiency after bariatric surgery. *Pancreatology*. 2022; 22 (7): 1041–5.
59. Vujasinovic M., Valente R., Thorell A., et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency after Bariatric Surgery. *Nutrients*. 2017; 9 (11): 1241.
60. Zhang J., Hou J., Liu D., et al. The prevalence and characteristics of exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Endocrinol.* 2022; 2022: 7764963.
61. Mohapatra S., Majumder S., Smyrk T.C., et al. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. *Pancreas*. 2016; 45 (8): 1104–1110.
62. Softeland E., Poulsen J.L., Starup-Linde J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *Eur. J. Intern. Med.* 2019; 68: 18–22.
63. Ishibashi T., Matsumoto S., Harada H., et al. [Aging and exocrine pancreatic function evaluated by the recently standardized secretin test]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1991; 28 (5): 599–605.
64. Rothenbacher D., Low M., Hardt P.D., et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40 (6): 697–704.
65. Herzig K.H., Purhonen A.K., Rasanen K.M., et al. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr.* 2011; 11: 4.
66. Maetzel H., Rutkowski W., Panic N., et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease and pancreatic exocrine insufficiency: pilot study and systematic review. *Scand. J. Gastroenterol.* 2023; 58 (9): 1030–1037.
67. Kromrey M.L., Friedrich N., Hoffmann R.T., et al. Pancreatic Steatosis Is Associated With Impaired Exocrine Pancreatic Function. *Invest. Radiol.* 2019; 54 (7): 403–408.
68. Miyake H., Sakagami J., Yasuda H., Sogame Y., Kato R., Suwa K., et al. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function. *PLoS One*. 2018; 13 (12): e0209448.
69. Jiang C., Barkin J.A., Barkin J.S. Exocrine pancreatic insufficiency is common in celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2023; 68 (8): 3421–3427.
70. Balaban D.V., Enache I., Ciochina M., et al. Pancreatic involvement in celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (24): 2680–2688.
71. Poon D., Law G.R., Major G., Andreyev H.J.N. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of non-malignant, organic gastrointestinal disorders misdiagnosed as irritable bowel syndrome. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 1949.
72. Talley N.J., Holtmann G., Nguyen Q.N., et al. Undiagnosed pancreatic exocrine insufficiency and chronic pancreatitis in functional GI disorder patients with diarrhea or abdominal pain. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32 (11): 1813–1817.
73. Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8 (5): 433–438.

The Primary and Secondary Pancreatic Insufficiency: Principles of Diagnosis and Treatment Defined in the 2025 European Guidelines

A.V. Okhlobystin, PhD¹, Ye.A. Dubtsova, PhD², S.S. Kardasheva¹, Yu.O. Shulpekova, PhD¹, Yu.V. Osipenko¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{2,3,4}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³Russian University of Medicine, Moscow

⁴Tver State Medical University

Contact person: Alexey Viktorovich Okhlobystin, okhlobystin@mail.ru

The article presents a modern concept of pancreatic exocrine insufficiency syndrome (PEI) based on the latest European guidelines for PEI diagnosis and management. The concept summarizes the latest data on PEI prevalence, its clinical manifestations and approaches to diagnostics and therapy. PEI is defined as a decrease in the exocrine function of the pancreas which leads to the impaired absorption of nutrients. The most common causes of PEI are pancreatic diseases and surgical resection ("primary PEI"). Besides, it may be caused by the impaired stimulation of pancreatic secretion in case of diseases of the small intestine ("secondary PEI") or in case of changes in the enzyme activity when preserved pancreatic secretion does not ensure normal digestion of nutrients ("relative PEI"). PEI diagnostics requires a comprehensive approach, including assessment of the symptoms associated with maldigestion, malabsorption, and of the nutritional status. If diagnostic techniques are not available or poorly accessible, such as the breathing test with labeled triglycerides, it is recommended to focus on nutritional disorders with the proven pancreatic disease.

Keywords: pancreatic exocrine insufficiency, primary, secondary, nutritional insufficiency