

Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций

И.В. МАЕВ¹, Т.В. БИДЕЕВА¹, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ¹, Д.Н. АНДРЕЕВ¹, А.О. БУЕВЕРОВ²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье отражены основные положения последних российских и панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП), посвященные фармакотерапии данного заболевания. Главными задачами фармакотерапии ХП можно назвать уменьшение или купирование болевого абдоминального синдрома и предотвращение или компенсацию функциональной панкреатической недостаточности.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, купирование боли, заместительная ферментная терапия.

Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations

I.V. MAEV¹, T.V. BIDEEVA¹, YU.A. KUCHERYAVYY¹, D.N. ANDREEV¹, A.O. BUEVEROV²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

The article reflects the main positions of the latest Russian and pan-European clinical recommendations on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (CP), devoted to the pharmacotherapy of this disease. The main objectives of pharmacotherapy for CP are to reduce or arrest pain abdominal syndrome and prevent or compensate for functional pancreatic insufficiency.

Keywords: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pain relief, substitution enzyme therapy

ВНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
ИПП – ингибиторы протонной помпы

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ПЖ – поджелудочная железа
ХП – хронический панкреатит

Хронический панкреатит (ХП) – это прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к структурным и фиброзным изменениям поджелудочной железы (ПЖ), нарушению ее эндокринной и экзокринной функций [1].

Объективная эпидемиологическая структура ХП неопределенна вследствие сложности ранней диагностики и особенностей клинического течения данного заболевания. Однако в современной литературе указывается на рост заболеваемости и распространенности ХП [2, 3]. Так, в ходе исследования, проведенного клиникой Мейо, было выявлено увеличение заболеваемости с 2,94 на 100 тыс. населения в 1977–1986 гг. до 4,35 на 100 тыс. в 1997–2006 гг. [2]. Ретроспективное исследование, проведенное в период с 1996 по 2003 г. в Китае, показало, что распространенность ХП возроста с 3,08 до 13,52 на 100 тыс. населения [3]. В России распространенность ХП у взрослых составляет 27,4–50,0 случая на 100 тыс. населения [4]. В Московском регионе за последнее десятилетие она увеличилась в 3 раза, а у подростков этот показатель вырос в 4 раза [4]. Считается, что данная тенденция связана с увеличением потребления алкоголя, зачастую низкого качества, снижением качества питания и уровня жизни. Обычно ХП развивается у пациентов среднего возраста; в развитых странах отмечено снижение возраста момента установления диагноза с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин [4].

Смертность при ХП составляет почти 50% в течение 20–25 лет после постановки диагноза [4, 5] из-за инфекционных осложнений, нутритивной недостаточности, осложнений рецидивов панкреатита. Кроме того, считается, что именно ХП детерминирует развитие рака ПЖ и увеличивает риск его появления как минимум в 13,3 раза [6]. У пациентов с ХП и диабетом риск развития рака ПЖ повышен в 33 раза [7].

К основным осложнениям ХП относят экзокринную и эндокринную недостаточность. Экзокринная недостаточность может протекать с прогрессированием заболевания, клинически проявляется потерей массы тела, мальабсорбцией, стеатореей. Эндокринная недостаточность развивается вторично и связана с разрушением клеток островков Лангерганса; в конечном счете она может привести к сахарному диабету. Еще одним осложнением ХП являются псевдокисты, 39% которых у больных могут спонтанно резорбироваться [8]. Достаточно крупные псевдокисты могут быть причиной интенсивной боли, компрессии сосудов, кровотечения, экстракорпорального стеноза двенадцатиперстной кишки или холедоха [9].

Проблеме лечения пациентов с ХП было посвящено большое количество клинических исследований различного дизайна, проведенных за последние несколько лет. Основные результаты этих работ были проанализированы и систематизированы профильными медицинскими ассоциациями.

циями, занимающимися проблемой ХП. Эти данные легли в основу разработки и обновления практических рекомендаций по ведению пациентов с ХП. В настоящей статье отражены основные положения, касающиеся фармакотерапии ХП, с позиций последних российских и панъевропейских клинических рекомендаций [10–13].

Фармакотерапия

Целями лечения ХП являются: купирование боли; коррекция эндокринной и экзокринной панкреатической недостаточности; коррекция трофологического статуса; улучшение качества жизни; предупреждение развития осложнений заболевания. При этом главными задачами фармакотерапии ХП можно назвать уменьшение или купирование абдоминальной боли и предотвращение или компенсацию функциональной панкреатической недостаточности [1].

Купирование боли. Боли в животе являются наиболее частым и стойким симптомом у пациентов с ХП, поэтому большинство методов лечения сосредоточены на облегчении абдоминальной боли. Результаты последних исследований показывают, что возникновению рецидивирующей боли способствуют прогрессирующее развитие фиброза и потеря функционирующей ткани ПЖ, а также нарушение протоковой секреции наряду с хроническим воспалением с вовлечением внутрипанкреатических нервных окончаний и развитием боли нейропатического типа [14, 15].

Традиционное обезболивание начинается с изменения образа жизни. В большинстве случаев прекращение злоупотребления алкоголем и курения может как предотвратить прогрессирование заболевания, так и обеспечить облегчение боли [9, 15].

Согласно рекомендациям, при интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков (парацетамола или нестероидных противовоспалительных средств – НПВС), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу. Препараты следует принимать за 30 мин до еды для минимизации усиления боли после приема пищи. Трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, также могут быть использованы для уменьшения невропатической боли [16]. В последнее время для уменьшения боли часто применяется прегабалин [17, 18].

Известно, что у пациентов с ХП снижение секреции панкреатических ферментов при внешнесекреторной недостаточности может приводить к гиперстимуляции ПЖ высокими дозами холецистокинина в плазме крови и, следовательно, к абдоминальной боли. Таким образом, применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической способностью может быть оправданным для уменьшения панкреатической боли. При этом использова-

ние некапсулированных энзимов считается малоэффективным [4] и регистрируемый эффект от их применения может быть отнесен к плацебо-эффекту. Хотя метаанализ, проведенный в 1997 г., не выявил значительного преимущества заместительной ферментной терапии (ЗФТ) в отношении облегчения боли [19], тем не менее ЗФТ показана пациентам с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) и стеатореей [20].

Еще один метод ингибирования секреции ПЖ – применение соматостатина и его синтетического пролонгированного аналога октреотида. Несмотря на оптимистичные результаты применения октреотида у больных болевыми формами ХП, в настоящее время его не рекомендуют для лечения хронической боли вследствие существенного увеличения числа побочных эффектов при длительном его применении, а также возможного усугубления мальдигестии за счет резкого снижения выделения панкреатических ферментов, развития пареза кишечника и увеличения вероятности камнеобразования в желчном пузыре [4].

Антиоксидантная терапия представляется еще одним потенциальным методом лечения боли у пациентов с ХП. J.M. Braganza [21] предположил, что одним из механизмов развития ХП и персистирования абдоминальной боли является оксидативный стресс, что приводит к повреждению ацинарных клеток ПЖ. Современные данные свидетельствуют о том, что снижение уровня антиоксидантов у пациентов с ХП может быть связано с дефицитом питания, ситофобией и мальабсорбцией соответственно. Недавний метаанализ показал снижение абдоминальной боли на фоне приема антиоксидантов, состоящих из органического селена, аскорбиновой кислоты, бета-каротина, альфа-токоферола и метионина [22]. Сочетание этих антиоксидантов описывается в трех контролируемых клинических испытаниях [23–25]. В первом клиническом исследовании эффективность антиоксидантной терапии в лечении панкреатита определяли с помощью вышеуказанной комбинации у больных ХП ($n=28$). Применяли следующую схему: 600 мг органического селена, 0,54 г аскорбиновой кислоты, 9000 МЕ бета-каротина, 270 МЕ альфа-токоферола, 2 г метионина ежедневно в течение 6 мес. Результаты показали, что эта терапия может уменьшить панкреатическую боль у пациентов [25]. Еще в одном исследовании с небольшим размером выборки ($n=36$) описано использование вышеописанной комбинации в тех же дозах, но с большей биодоступностью у больных ХП. Результаты этого исследования совпадают с предыдущим исследованием: боль купировалась после 10 нед комбинированного антиоксидантного лечения. Качество жизни, физическое и социальное состояние, восприятие здоровья также улучшились в результате антиоксидантной терапии [23]. Последние опубликованные контролируемые клинические исследования в области антиоксидантов и панкреатита также представляют эту комбинацию в тех же дозах, что и предыдущие исследования. В крупных клинических исследованиях ($n=147$) антиоксиданты назначались на 6 мес, и в них, как и в двух предшествующих исследованиях, показано снижение интенсивности боли и длительности госпитализации [24]. Все три исследования продемонстрировали, что сывороточные концентрации вышеупомянутых антиоксидантов были выше после лечения, а лабораторные показате-

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Бидеева Татьяна Викторовна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Буверов Алексей Олегович – д.м.н., проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: dna-mit8@mail.ru

тели содержания маркеров окислительного стресса, таких как перекисное окисление липидов, активность свободных радикалов и антиоксиданты, улучшились после терапии.

Как ранее было отмечено, абдоминальная боль может быть обусловлена секреторным напряжением в ПЖ, увеличением в ней объема панкреатического сока и высокой концентрации ферментов. В связи с этим представляется логичным, что снижение экзокринной секреции ПЖ может привести к уменьшению протокового и тканевого давления и редукции болевого синдрома. Этого можно достичь опосредованно через ингибирование синтеза соляной кислоты, что может снизить образование секретина и холецистокинина, а также своевременную активацию полиферментных препаратов непосредственно в двенадцатиперстной кишке за счет стойкого повышения гастродуоденального рН. Наиболее эффективными ингибиторами секреции в настоящее время считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП), длительное действие которых способствует быстрой и адекватной редукции боли [1], однако ни один из существующих препаратов этой группы не апробирован в плацебо-контролируемых исследованиях, что отражается на отсутствии официальных показаний применения ИПП при ХП.

Компенсация внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Согласно панъевропейским рекомендациям по диагностике и лечению ХП, ЗФТ показана пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции [13]. Ферментные препараты при экскреторной недостаточности, как правило, назначаются пожизненно, однако их доза может варьировать в зависимости от тяжести состояния, выраженности экзокринной недостаточности, соблюдения больным диеты и многих других факторов [1, 26].

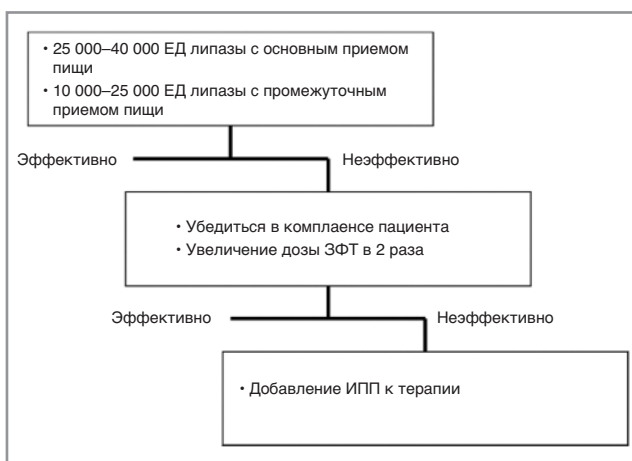
Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку предотвращается инактивация липазы под действием кислоты в желудке и имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта [27]. Важно отметить, что активность ферментных препаратов определяется содержанием в них липазы [10, 11]. Это обусловлено тем, что при патологии ПЖ секреция липазы нарушается раньше, чем амилазы и протеолитических ферментов. Липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается протеолитическому гидролизу. Таким образом, дозы препаратов панкреатина подбираются по количеству липазы (**см. таблицу**).

Согласно российским рекомендациям, пациент должен получать не менее 25–40 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. единиц на промежуточный прием [10]. В положениях панъевропейского консенсуса по ХП рекомендованная минимальная доза липазы для начальной терапии составляет 40–50 тыс. ЕД с основными приемами пищи и половина этой дозы – в промежуточный прием пищи [13]. Эффективность ЗФТ зависит от адекватности перемешивания микрочастиц панкреатина с химусом, что определяет необходимость принимать препарат во время еды. Если за один прием пищи нужно принимать больше одной капсулы, разумно разделить прием всей дозы – дробно в течение всего приема пищи [13].

Об эффективности ЗФТ можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря массы тела, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса пациентов [28, 29]. У пациентов, недостаточно ответивших на лечение, может оказаться по-

Дозы препаратов панкреатина для ЗФТ

Прием пищи	ЕД липазы
Завтрак (основной прием пищи)	25 000–40 000
1-й промежуточный прием пищи	10 000–20 000
Обед (основной прием пищи)	25 000–40 000
2-й промежуточный прием пищи	10 000–25 000
Ужин (основной прием пищи)	25 000–40 000
3-й промежуточный прием пищи	10 000–20 000



Алгоритм ЗФТ у пациентов с ХП

лезным использование функциональных исследований ПЖ (анализ на коэффициент абсорбции жира или дыхательный тест с использованием 13С-смешанных триглицеридов) на фоне ЗФТ. Недавний обзор подтверждает, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТ является нормализация параметров нутритивного статуса – как антропометрических, так и биохимических [30].

Отсутствие полноценного эффекта ЗФТ может быть обусловлено вторичными механизмами. Успех ЗФТ нельзя оценить по концентрации фекальной эластазы-1, поскольку в этом случае измеряется только концентрация натурального человеческого фермента, а не терапевтически введенного фермента, содержащегося в панкреатине. Анализ на экскрецию химотрипсина с калом не дает информации о влиянии ЗФТ на пищеварение и абсорбцию питательных веществ, однако его можно использовать для проверки комплаентности (низкие значения соответствуют неправильному приему препаратов) [31]. Только дыхательный тест с использованием 13С-смешанных триглицеридов позволяет эффективно оценить усвоение жира и пригоден для мониторинга эффективности ЗФТ [32], однако этот метод пока недоступен в Российской Федерации ввиду незарегистрированного субстрата для тестирования.

В случае неудовлетворительного клинического ответа ЗФТ следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ИПП (**см. рисунок**). Хотя убедительных научных данных, подтверждающих это, недостаточно, клинический опыт показывает, что некоторым пациентам требуется удвоение или утроение этой дозы, которое оказывается эффективным. Ингибирование секреции желудочного сока с помощью ИПП компенсирует недостаточный ответ на начальную дозу фермента [33]. Пока остается неясным, что более эффективно у этих пациентов – по-

вышение дозы ферментов или добавление ИПП, поэтому обе стратегии следует рассматривать как приемлемые [13].

Адекватная заместительная терапия ферментами ПЖ значительно улучшает качество жизни у пациентов с недавно диагностированным и никогда не леченным ХП и у больных, получавших ЗФТ в недостаточных дозах; уста-

новлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателей качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю., Баева Т.А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии: Учебно-методическое пособие для врачей. Москва: ФКУЗ «ГКГ МВД России»; 2014. 32 с. [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Dicheva DT, Gurtovenko IYu, Baeva TA. *Khronicheskiy pankreatit: nuyue podkhody k diagnostike i terapii: Uchebno-metodicheskoye posobie dlya vrachey* [Chronic pancreatitis: new approaches to diagnosis and therapy: Teaching-methodological manual for doctors]. Moscow: FKUZ "GKG MIA of Russia"; 2014. 32 p. (In Russ.).]
2. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2192-2199. doi: 10.1038/ajg.2011.328
3. Wang LW, Li ZS, Li SD, Jin ZD, Zou DW, Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas*. 2009;38:248-254. doi: 10.1097/MPA.0b013e31818f6ac1
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Москва: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико»; 2008. Т. 2. [Maev IV, Kucheryavyy YuA. *Bolezni podzheludochnoy zhelezy* [Diseases of the pancreas]. Moscow: Publishing House "Medicine", publishing house "Shiko"; 2008. Vol. 2 (In Russ.).]
5. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*. 1993;54:148-155.
6. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:349-358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007
7. Andersen DK, Andren-Sandberg Å, Duell EJ, Goggins M, Korc M, Petersen GM, Smith JP, Whitcomb DC. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas*. 2013;42:1227-1237. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a9ad9d
8. Talar-Wojnarowska R, Wozniak B, Pazurek M, Malecka-Panas E. Outcome of pseudocysts complicating chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2010;57:631-634.
9. De-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol*. 2013;13:18-28.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Алексеева О.П., Чикунова М.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;4(24):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khlynov IB, Alekseenko SA, Alekseeva OP, Chikunova MV. Recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2014;4(24):70-97 (In Russ.).]
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеенко С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):54-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Alekseenko SA, Beloborodova EV, Kucheryavyy YuA, Lapina TL, Trukhmanov AS, Khlynov IB, Chikunova MV, Sheptulin AA, Shifrin OS. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(2):54-80 (In Russ.).]
12. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):105-113 [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. The Russian consensus on diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(2):105-113 (In Russ.).]
13. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J*. 2017 Mar; 5(2):153-199. doi: 10.1177/2050640616684695
14. Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:649-659.
15. Uc A, Andersen DK, Bellin MD, Bruce JI, Drewes AM, Engelhardt JF, Forsmark CE, Lerch MM, Lowe ME, Neuschwander-Tetri BA, O'Keefe SJ, Palermo TM, Pasricha P, Saluja AK, Singh VK, Szigethy EM, Whitcomb DC, Yadav D, Conwell DL. Chronic pancreatitis in the 21st century – research challenges and opportunities: summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016;45:1365-1375. doi: 10.1097/MPA.0000000000000713
16. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374:1252-1261.
17. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2011;141:536-543.
18. Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, Poley JW, van Goor H, Wilder-Smith OH. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2012;7:42096 doi: 10.1371/journal.pone.0042096
19. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:2032-2035.
20. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, DiMaggio MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:57-72.
21. Braganza JM. Pancreatic disease: a casualty of hepatic 'detoxification'? *Lancet*. 1983;2:1000-1002.
22. Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, Keus F, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):8945. doi: 10.1002/14651858.CD008945.pub2
23. Kirk GR, White JS, McKie L, Stevenson M, Young I, Clements WD, Rowlands BJ. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:499-503.
24. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;136:149-159.e2.
25. Uden S, Schofield D, Miller PF, Day JP, Bottiglier T, Braganza JM. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992;6:229-240.

26. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Казюлин АН, Самсонов АА. Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):84-89 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Kazyulin AN, Samsonov AA. Modern recommendations for the diagnosis of chronic pancreatitis in general clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2013;85(4):84-89 (In Russ.)].
27. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Самсонов АА, Андреев ДН. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):65-72 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Samsonov AA, Andreev DN. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2013;85(2):65-72 (In Russ.)].
28. Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Nutr Ther*. 2014;3(3):122-32. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
29. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-89 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(2):81-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688281-89
30. Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology*. 2015 Nov-Dec;15(6):589-597. doi: 10.1016/j.pan.2015.07.001
31. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, Fölsch UR, Friess H, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Loehr M, Meier R, Riemann JF, Rünzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mössner J, Lerch MM. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2015 Dec;53(12):1447-1495. doi: 10.1055/s-0041-107379
32. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: Is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP*. 2010 Mar 5;11(2):158-162.
33. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005;(5):19-28 [Maev IV, Kucheryavyy YuA. Replacement enzyme therapy in pancreatic insufficiency. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2005;(5):19-28 (In Russ.)].

Поступила 18.04.2018