

# Как достигается значимое увеличение выживаемости при раке поджелудочной железы. Роль нутритивного статуса и сопроводительной терапии

Л. Г. Жукова<sup>1</sup>, Д. С. Бордин<sup>✉1-3</sup>, Е. А. Дубцова<sup>1</sup>, М. А. Ильин<sup>4,5</sup>, М. А. Кирюкова<sup>1</sup>, П. С. Феоктистова<sup>1</sup>, В. И. Егоров<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

## Аннотация

Рак поджелудочной железы (РПЖ) представляет серьезную проблему для здравоохранения. Летальность больных РПЖ остается одной из самых высоких среди онкологических заболеваний. Ранняя диагностика РПЖ затруднена, поэтому опухоль часто выявляется на поздних стадиях. Современные подходы к лечению, включающие хирургическое вмешательство, нео- и адъювантную химиотерапию, химиолучевую и сопроводительную терапию, продемонстрировали улучшение исходов лечения. Важной проблемой остается экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) у больных РПЖ, которая требует заместительной ферментной терапии. Однако этому не придается должное значение в отечественной литературе. В обзоре рассматриваются динамика выживаемости пациентов с РПЖ, современные возможности лечения с учетом заместительной ферментной терапии как неотъемлемой части вспомогательного лечения и восстановления нутритивного статуса и проблемы маршрутизации пациентов с ЭНПЖ. Подчеркивается, что диагностика и коррекция ЭНПЖ являются обязательными для улучшения и поддержания нутритивного статуса и качества жизни, без чего эффективное противоопухолевое лечение РПЖ сегодня невозможно.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия, панкреатин

**Для цитирования:** Жукова Л. Г., Бордин Д. С., Дубцова Е. А., Ильин М. А., Кирюкова М. А., Феоктистова П. С., Егоров В. И. Как достигается значимое увеличение выживаемости при раке поджелудочной железы. Роль нутритивного статуса и сопроводительной терапии. Современная Онкология. 2023;25(4):472–483. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202541

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: dbordin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Жукова Людмила Григорьевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова». E-mail: lzhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Дубцова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова». E-mail: dubtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6556-7505

**Ильин Матвей Анатольевич** – канд. мед. наук, врач-радиотерапевт высшей квалификационной категории, ст. науч. сотр. лаб. лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отд. комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ РНЦРР, врач-радиотерапевт АО «Ильинская больница». E-mail: ima22@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0572-5401

**Кирюкова Мария Анатольевна** – мл. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6946-3826

**Феоктистова Полина Сергеевна** – канд. мед. наук, врач-онколог высшей квалификационной категории, зав. химиотерапевтическим отд.-нием № 1 ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова». E-mail: paolaf@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0340-7119

**Егоров Вячеслав Иванович** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по онкологии (рук. онкологической службы) АО «Ильинская больница», проф. каф. хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна». E-mail: v.egorov61@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8805-7604

**Dmitry S. Bordin** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian University of Medicine, Tver State Medical University. E-mail: dbordin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Liudmila G. Zhukova** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: lzhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Elena A. Dubtsova** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dubtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6556-7505

**Matvey A. Ilin** – Cand. Sci. (Med.), Russian Scientific Centre of Roentgenoradiology, Ilyinsky Hospital JSC. E-mail: ima22@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0572-5401

**Mariia A. Kiriukova** – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-6946-3826

**Polina S. Feoktistova** – Cand. Sci. (Med.), oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: paolaf@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0340-7119

**Vyacheslav I. Egorov** – D. Sci. (Med.), Ilyinsky Hospital JSC, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: v.egorov61@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8805-7604

# How a significant increase in survival in pancreatic cancer is achieved.

## The role of nutritional status and supportive care: A review

Liudmila G. Zhukova<sup>1</sup>, Dmitry S. Bordin<sup>1-3</sup>, Elena A. Dubtsova<sup>1</sup>, Matvey A. Ilin<sup>4,5</sup>, Mariia A. Kiriukova<sup>1</sup>, Polina S. Feoktistova<sup>1</sup>, Vyacheslav I. Egorov<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>4</sup>Russian Scientific Centre of Roentgenoradiology, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Ilyinsky Hospital JSC, Krasnogorsk, Russia;

<sup>6</sup>State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

### Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a serious public health problem. The mortality rate of patients with PC remains one of the highest among cancers. Early diagnosis of PC is challenging, so it is often diagnosed in the later stages. Current treatment approaches, including surgery, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, and supportive care, have demonstrated improved outcomes. A significant problem remains exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in patients with PC, which requires enzyme replacement therapy. However, this is not given due attention in the Russian literature. This review addresses the survival trends of patients with PC, current therapies, and enzyme replacement therapy as an integral part of supportive care and improvement of nutritional status; also, the issues of routing patients with PC are addressed. It is emphasized that the diagnosis and treatment of EPI are mandatory to improve and maintain the nutritional status and quality of life; failure to treat EPI renders antitumor treatment ineffective.

**Keywords:** pancreatic cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreatic exocrine insufficiency, enzyme replacement therapy, pancreatin

**For citation:** Zhukova LG, Bordin DS, Dubtsova EA, Ilin MA, Kiriukova MA, Feoktistova PS, Egorov VI. How a significant increase in survival in pancreatic cancer is achieved. The role of nutritional status and supportive care: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):472–483. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202541

### Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний. Занимает 9-е место в структуре онкологической смертности в мире согласно данным Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer) 2020 г. [1, 2]. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установления диагноза (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) составила 65,1% в 2021 г., что вывело его на 1-е место по данному показателю среди злокачественных опухолей других локализаций. Кроме того, РПЖ занимает лидирующее место среди злокачественных образований, выявленных в запущенной (IV) стадии [3]. Более 90% всех случаев РПЖ составляет протоковая аденокарцинома ПЖ (ПАПЖ) [4]. Остальные злокачественные новообразования ПЖ встречаются реже. Несмотря на то, что РПЖ занимает только 12-е место в структуре заболеваемости раком в мире [5], смертность от него значительно превышает таковую от других видов рака, занимая, по некоторым данным, 1-е место [6].

### Анализ выживаемости при РПЖ

Систематический анализ исследования глобального бремени болезней 2017 г. показал, что число случаев заболевания и смертности от РПЖ у мужчин и женщин по всему миру увеличилось в 2,3 раза с 1990 по 2017 г. [7]. Популяционные исследования, проведенные в разных странах, показывают низкую выживаемость у пациентов с РПЖ, которая варьирует от 3 до 12% [8–13], при этом наблюдается тренд на увеличение пятилетней выживаемости (рис. 1). Важно также отметить, что точные показатели пятилетней выживаемости для России не известны.

Факторы, влияющие на выживаемость, включают возраст, пол, качество доступной медицинской помощи, наличие сопутствующих заболеваний и образ жизни. С худшей общей выживаемостью (ОВ) могут быть связаны низкий социально-экономический статус, поздно выявленное заболевание и более длительный его анамнез [16]. Однако основным фактором, влияющим на исход заболевания, является стадия

заболевания на момент диагностики. Большинство пациентов при постановке диагноза уже находятся на поздней стадии заболевания, и только 15–20% опухолей считаются анатомически резектабельными [10, 17], при этом радикальная операция не может быть выполнена у 80% пациентов в связи с местным распространением или диссеминацией заболевания [18, 19].

В то же время достижения в хирургическом, но прежде всего медикаментозном лечении РПЖ позволили улучшить показатели пятилетней выживаемости. Данные популяционного онкологического регистра Северной Ирландии выявили улучшение пятилетней выживаемости с 2,5 до 5,2% в случаях, диагностированных в 1993–1999 гг., по сравнению с данными 2005–2009 гг. [20]. Согласно Нидерландскому регистру 2006–2014 гг. [16] медиана ОВ (мОВ) пациентов с РПЖ составила 10,4 мес. По данным другого исследования на основе того же регистра [21], частота резекций увеличилась вдвое с 1997 к 2016 г. (8,3% vs 16,6%), больше пациентов стали получать нео- и адъювантную химиотерапию – ХТ (3,0% vs 56,2%). Увеличилась пятилетняя выживаемость после резекции у всех пациентов (9,1% vs 16,5%).

Согласно данным исследования ICBP SURVMARK-2 [22] за период с 1995–1999 по 2010–2014 гг. в Австралии, Канаде, Ирландии, Норвегии и Великобритании наблюдалось увеличение пятилетней выживаемости пациентов с РПЖ примерно в 1,5–2 раза, а в случае Дании – в 3 раза (табл. 1). Исключением стала Новая Зеландия, где согласно местному законодательству от 1994 г. некоторые случаи вносились в онкологический регистр после смерти пациентов.

Тенденция к увеличению выживаемости при РПЖ показана в крупном исследовании CONCORD-3 [23], в котором проанализированы данные по США с 2001 по 2014 г. Примерно у 1/2 пациентов заболевание регистрировалось на поздней стадии. Однако с течением времени пятилетняя выживаемость увеличивалась: в 2001–2003 гг. показатель составил 7,1%, в 2004–2008 гг. – 8,5%, а в 2009–2014 гг. достиг 11,6%. При локализованном раке пятилетняя выживаемость в 2009–2014 гг. составила 38,8% (vs 24,0% в 2001–2003 гг.), при местно-распространенном (МР) – 14,9% (vs 9,4%

Рис. 1. Рост пятилетней выживаемости при РПЖ в 1999–2023 гг. [14, 15]  
Fig. 1. Increase in five-year survival in pancreatic cancer (PC) in 1999–2023 [14, 15]



Таблица 1. Пятилетняя выживаемость при РПЖ в разных странах [22]  
Table 1. Five-year survival in PC patients in different countries [22]

Годы	Австралия	Канада	Дания	Ирландия	Новая Зеландия	Норвегия	Великобритания
1995–1999, %	6,4	7,0	3,2	5,6	8,8	4,4	3,3
2000–2004, %	7,8	7,8	3,8	5,9	6,9	4,7	4,0
2005–2009, %	9,2	9,6	5,7	7,0	7,3	5,9	5,5
2010–2014, %	14,6	11,1	9,6	9,6	8,2	9,9	7,9
Абсолютное изменение	8,2	4,1	6,4	4,0	-0,6	5,5	4,6

в 2001–2003 гг.), при метастатическом (мРПЖ) – 4,3% (vs 2,8% в 2001–2003 гг.). Таким образом, отмечается рост пятилетней выживаемости для всех стадий РПЖ, включая поздние, в США и других развитых странах.

Социально-экономический статус может оказывать серьезное влияние на риски заболеваемости и смертности [24], так как он связан с доступом к медицинской помощи, образом жизни, курением. При этом экономическое положение страны и развитость системы здравоохранения, а также возможность покрытия медицинских расходов на лечение пациентов вносят свой вклад в показатели выживаемости. Так, среди онкозаболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) РПЖ является вторым по затратам, хотя уровень заболеваемости РПЖ гораздо ниже, чем у лидирующего в списке колоректального рака [25]. Это свидетельствует о значительном экономическом бремени, которое возлагает РПЖ на системы здравоохранения. Риск развития РПЖ тесно связан с курением – даже пассивное курение повышает его на 50%. В экономически развитых странах регистрируется тенденция к снижению потребления табака, а в развивающихся странах оно распространено повсеместно и тенденции к снижению не наблюдается [26].

Заболеваемость и смертность от РПЖ в Китае растут как в сельской местности, так и в городах [27]. Пятилетняя относительная выживаемость при РПЖ в Китае составляет 7,2% и является одной из самых низких среди всех видов онкозаболеваний [28]. Для Китая в целом характерны поздняя диагностика и, как следствие, очень низкая выживаемость, а также более высокий уровень смертности в городах по сравнению с сельской местностью. Исследователи связывают это с большим потреблением табака, диетой с высоким содержанием сахара, соли и жиров, чрезмерным употреблением алкоголя и отсутствием физической активности.

В исследовании 2022 г. анализ более 495 тыс. новых случаев и более 466 тыс. случаев смерти от РПЖ показал [29], что среди всех стран наиболее выраженный рост смертности отмечался в Туркменистане (среднегодовое процентное изменение +10,0% для мужчин и +6,4% для женщин). В Колумбии, Кыргызстане и Маврикии смертность увеличивалась только среди мужчин. Корреляционный анализ для 48 стран показал, что более высокие данные заболеваемости и смертности среди мужчин в значительной степени связаны с более высокой распространенностью курения, употреблением алкоголя, отсутствием физической активности, ожирением и высоким уровнем холестерина.

Рост заболеваемости РПЖ и низкие показатели выживаемости при данном заболевании подчеркивают необходимость выявления пациентов с высоким риском, разработки методов ранней диагностики, а также улучшения медикаментозного и хирургического лечения. Применение мультидисциплинарного подхода и увеличение затрат на лечение позитивно влияют на выживаемость. В связи с ограниченными возможностями применения таргетной и иммунной

терапии при РПЖ [30, 31] цитотоксическая ХТ была и остается основным фактором, обеспечивающим рост выживаемости при РПЖ, и продолжительность жизни пациента зависит от такого лечения [32, 33]. Режимы химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабин + паб-паклитаксел характеризуются достаточно высокой токсичностью, и их проведение нередко сопровождается побочными эффектами и осложнениями. По этой причине лечение, тем более длительное, невозможно без адекватной поддерживающей терапии [34], в частности терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ). Только страны, которые практикуют такой подход в полной мере, добились значимых успехов в лечении рака ПЖ [14, 15, 22, 23, 27, 28].

Важнейшей составляющей вспомогательной терапии, позволяющей проводить современное комбинированное лечение РПЖ, является компенсация экзокринной недостаточности, которая в разной степени выраженности встречается почти в 100% случаев заболевания. Неадекватная компенсация этой проблемы ухудшает прогноз заболевания [35]. При РПЖ нормальная экзокринная функция ПЖ снижается до клинически значимой вследствие потери паренхимы после хирургического лечения или в результате замещения здоровой ткани опухолевой. Ферментная недостаточность доходит до 60% при РПЖ, а после панкреатодуоденальных резекций – до 90% [36], а по некоторым источникам – и до 100% [37]. ЭНПЖ определяют как состояние, при котором количества секретируемых панкреатических ферментов (ПФ) недостаточно для поддержания нормального пищеварения [1, 38, 39]. Такие признаки ЭНПЖ [37], как диарея и снижение массы тела, могут ошибочно трактоваться как побочные эффекты противоопухолевого лекарственного лечения. Однако при РПЖ данные симптомы чаще сигнализируют об ЭНПЖ и утраченной способности полноценного пищеварения.

Несмотря на актуальность проблемы ЭНПЖ, заместительная ферментная терапия (ЗФТ) в согласительных документах и рекомендациях для хирургов и онкологов не нашла должного отражения. Например, в российских клинических рекомендациях по РПЖ не отмечена необходимость диагностики и коррекции ЭНПЖ [40]. В этой связи диагностику и лечение ЭНПЖ часто не проводят до тех пор, пока пациента не направят к гастроэнтерологу, что снижает эффективность компенсации экзокринной функции ПЖ и нормализации статуса питания пациентов. Следствием этого является и недостаточное внимание к назначению ферментных препаратов. Даже при наличии симптомов ЭНПЖ ЗФТ получают всего 21% пациентов, хотя доказано ее положительное влияние на результаты лечения и прогноз [41]. Отдельной проблемой является низкая приверженность больных лечению. По данным J. Barkin и соавт., только 50% пациентов используют ЗФТ в соответствии с рекомендациями [41]. Таким образом, отмечается несколько барьеров для получения пациентом адекватного лечения.



В рамках обзора обсуждаются современные пути увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных РПЖ.

### Ведение пациентов с ЭНПЖ при РПЖ Проблема маршрутизации

Проблема ЭНПЖ находится на периферии внимания онкологов и хирургов. Онкологи могут относить симптомы мальдигестии и мальнутриции к побочным эффектам ХТ и, как следствие, не направлять больных к гастроэнтерологу для соответствующего лечения. В то же время хирурги и онкологи – основные специалисты, наблюдающие пациента, – имеют возможность первыми предположить ЭНПЖ и самостоятельно назначить ЗФТ.

### Портрет пациента с ЭНПЖ при РПЖ

При ЭНПЖ ПФ секретируются в количестве, недостаточном для обеспечения нормального расщепления макронутриентов и усвоения микронутриентов. Такое состояние является нередким осложнением заболевания, а также следствием резекций ПЖ [42]. Наиболее часто описываемым признаком ЭНПЖ является стеаторея, которая определяется как содержание жира в стуле выше 7 г/сут за 72 ч при суточном содержании 100 г жира в рационе. Сопутствующие симптомы: боли в животе, метеоризм и потеря массы тела. Тем не менее сложность диагностики заключается в том, что стеаторея обычно не манифестирует до тех пор, пока уровень панкреатической липазы и трипсина не упадет ниже 5–10% от нормального уровня [43]. Кроме того, при сокращении жира в рационе стеаторея может отсутствовать [44].

Снижение выработки пищеварительных ферментов при ЭНПЖ ведет к развитию синдрома мальдигестии и мальабсорбции нутриентов и, как следствие, к недостаточности питания (мальнутриции) [45]. Основными клиническими признаками ЭНПЖ вне зависимости от этиологии являются [46]:

- стеаторея;
- прогрессирующая потеря массы тела;
- лиенторея (кусочки непереваренной пищи в стуле);
- стойкая диарея при отсутствии других видимых причин;
- увеличение суточного объема фекалий (полифекалия) при отсутствии изменения объема рациона;
- стойкий метеоризм, особенно через 1–2 ч после приема пищи.

Клиническое значение ЭНПЖ определяется существенным снижением качества жизни пациентов, обусловленным персистированием описанной симптоматики. Пациенты нередко меняют свой привычный рацион питания, стараясь минимизировать клинические проявления мальабсорбции. Вместе с тем такие изменения лишь усугубляют общее состояние больного и увеличивают риск осложнений, ассоциированных с прогрессированием мальнутриции [46]. Часто пациенты принимают свое состояние (диарейный синдром и потерю веса) как логичное следствие заболевания и результат проводимой ХТ, не предполагая, что адекватная ЗФТ позволяет поддерживать привычный рацион, массу тела и образ жизни.

### Развитие, диагностика и лечение ЭНПЖ

К основным механизмам, приводящим к уменьшению количества ПФ, относят [47]:

- недостаточную способность ПЖ синтезировать необходимое количество ПФ вследствие разрушения/повреждения или потери ее паренхимы;
- нарушение стимуляции секреции ПФ;
- асинхронное поступление ПФ и химуса в тонкую кишку;
- нарушение экскреции ПФ в просвет протока вследствие его обструкции.

Выделяют первичную и вторичную ЭНПЖ. Первичная обусловлена нарушением или утратой функции самого органа, тогда как вторичная – нарушением условий для работы ферментов в двенадцатиперстной кишке [48]. Первичная ферментная недостаточность – состояние, при котором пациенты нуждаются в пожизненной ЗФТ.

**Таблица 2. Показатели клинического и биохимического анализов крови для оценки нутритивного статуса [51]**  
Table 2. Indicators of complete blood count and blood chemistry to assess nutritional status [51]

Анализ крови	Показатель
Клинический	Абсолютное число лимфоцитов Концентрация гемоглобина
Биохимический	Общий белок Альбумин Преальбумин Ретинол-связывающий белок Витамин В <sub>12</sub> Фолиевая кислота Трансферрин Магний Цинк Железо 25-ОН-холекальциферол (витамин D) Витамины А, К, Е

«Золотым стандартом» диагностики ЭНПЖ является 72-часовой тест с количественной оценкой экскреции фекального жира. Однако методика проведения достаточно трудоемкая, требует соблюдения диеты с ежедневным приемом не менее 100 г жиров и сбора фекалий в течение 3 суток, поэтому в практике не применяется.

На сегодня наиболее оптимальным методом оценки экзокринной функции ПЖ является иммуноферментный тест на фекальную эластазу-1 [19]. Этот метод широко используется по всему миру в качестве стандартного теста, поскольку он не инвазивен, не трудоемок и не требует соблюдения специальной диеты [49].

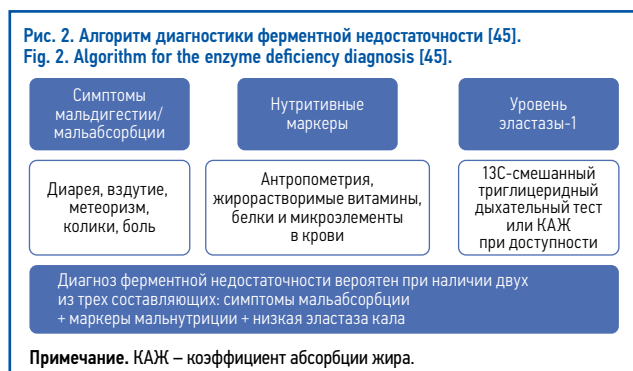
Наличие и степень выраженности ЭНПЖ и эндокринной недостаточности ПЖ определяется исходным заболеванием и состоянием ПЖ, а также типом операции, объемом резекции и характером анатомических реконструкций [50]. ЭНПЖ после хирургических вмешательств проявляется теми же симптомами нарушенного пищеварения, что и при других заболеваниях ПЖ (стеаторея, метеоризм и симптомы диспепсии) и/или признаками мальнутриции (потеря массы тела, дефицит жирорастворимых витаминов и др.). Нутритивный статус пациентов, перенесших резекцию ПЖ либо панкреатэктомию, рекомендуется оценивать до операции, через 6 мес после вмешательства и далее каждые 6–12 мес по мере клинической необходимости [50].

Алгоритм диагностики нарушений нутритивного статуса [47] предусматривает оценку индекса массы тела, толщины кожно-жировой складки, окружности мышц на уровне середины плеча, динамики массы тела, показателей клинического и биохимического анализов крови (табл. 2). В качестве дополнительных методов используют определение саркопении и скелетно-мышечного индекса по данным компьютерной томографии и тощей массы по данным биоимпедансного анализа состава тела и т.д.

Согласно клиническим рекомендациям [50] диагноз ЭНПЖ вероятен при наличии двух из трех составляющих: мальабсорбция/мальнутриция, характерные отклонения в биохимическом анализе на нутритивные маркеры, низкое содержание фекальной эластазы-1 (рис. 2). При некоторых состояниях, таких как тотальная панкреатэктомию, проведение диагностических тестов не требуется, а ЗФТ назначается сразу после операции, параллельно с энтеральным питанием.

В контексте новых онкологических протоколов, приведших к улучшению выживаемости пациентов с РПЖ, жизненно важно оптимизировать состояние больных [52]. Исследования показали, что до 90% пациентов подвержены риску ЭНПЖ, поэтому даже в случае бессимптомной ЭНПЖ показано лечение ферментами [37]. По сравнению с пациентами, не получавшими лечения, пациенты с распространенным РПЖ, получавшие ЗФТ, имели более высокое качество жизни (согласно опроснику SF-36, оценивающему физическую функцию, ограничения физических нагрузок, интенсивность боли, общее состояние здоровья, усталость, социальные контакты,

Рис. 2. Алгоритм диагностики ферментной недостаточности [45].  
Fig. 2. Algorithm for the enzyme deficiency diagnosis [45].



эмоциональное состояние, психическое состояние) и лучший нутритивный статус. В соответствии с европейской практикой лечения больных РПЖ [35] настоятельно рекомендовано использование ЗФТ у пациентов с РПЖ для поддержания массы тела и повышения качества и продолжительности жизни.

Скорректированная медиана времени дожития больных РПЖ всех стадий, получавших ЗФТ, в 2,6 раза больше, чем у не получавших таковую, причем показатель оставался выше вне зависимости от вида специфического онкологического лечения, хирургического или лекарственного [53]. Помимо увеличения выживаемости при распространенном РПЖ ЗФТ обеспечивала набор веса или предотвращение похудения, что особенно важно для проведения противоопухолевой терапии [54, 55], улучшения качества жизни [41] и снижения интенсивности диспептических симптомов, ассоциированных с ЭНПЖ [54, 56].

### Подход к ЗФТ

Стандартизация доз в клинических исследованиях не проводилась, однако в ряде согласительных документов прослеживается общая тенденция: использование на основной прием пищи 40–50 тыс. ЕД липазы, на перекусы – 1/2 этой дозы. В то же время в испанских рекомендациях указывается стартовая доза 75 тыс. ЕД на прием пищи [37], что говорит о необходимости стандартизации и актуализации доз ЗФТ, так как чаще всего в исследованиях указываются неадекватно низкие дозы. Такие количества обусловлены физиологией ПЖ и достаточно легко рассчитываются при условии, что ЭНПЖ развивается, когда активность липазы соответствует 5–10% от нормы при выработке около 600 тыс. ЕД липазы на прием пищи [57].

Предполагая наличие ЭНПЖ у больного РПЖ даже при отсутствии лабораторного подтверждения, врач любой специальности (в том числе онколог, химиотерапевт, хирург) может назначить терапию *ex juvantibus* ферментными препаратами на 4–6 нед, как это отмечено в европейских рекомендациях НаPanEU (Рекомендации Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита, основанные на доказательствах), а ответ на терапию будет являться дополнительным подтверждением диагноза [58]. При недостаточном ответе на монотерапию доза ферментных препаратов может быть удвоена и/или назначена антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы [59, 60].

Несмотря на широкую распространенность ЭНПЖ при РПЖ, необходимость ЗФТ в клинических рекомендациях по РПЖ, утвержденных Минздравом России, не освещена. В то же время в ряде других рекомендаций отмечается польза приема ферментных препаратов [37, 61, 62]. Среди отечественных консенсусов в рекомендациях RUSSCO отдельно отмечается форма препарата – минимикросферы [63]. Прием препаратов панкреатина в виде минимикросфер способствует оптимальному перемешиванию с пищей и повышает эффективность препарата в среднем на 25%. Препаратами выбора при ЭНПЖ являются микросферы в кишечнорастворимой оболочке или минимикросферы размером меньше 2 мм. Микро- или мини-таблетки более крупного размера, от 2,2 мм, ассоциированы

с более низкой эффективностью, а научные данные об их применении ограничены. Таблетированный панкреатин (моно, комбинированный, растительный) сегодня не рекомендован и не должен применяться у пациентов с ЭНПЖ, в том числе возникшей на фоне РПЖ. Необходимость в ЗФТ минимикросферами выделяет и Региональная общественная организация «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC), что отражено в последних протоколах клинических рекомендаций [64].

Эффективность ферментных препаратов ПЖ зависит от ряда факторов [58]:

- смешивание с пищей;
- эвакуация из желудка вместе с пищей;
- смешивание с дуоденальным химусом и желчными кислотами;
- быстрое высвобождение ферментов.

Препараты панкреатина в форме минимикросфер обладают высоким профилем безопасности, работают в просвете ЖКТ и не всасываются в кровь, что минимизирует взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

ЗФТ современным препаратом панкреатина необходима после любой операции на ПЖ, особенно резекционной, а также жизненно важна при полном удалении ПЖ или абсолютной экзокринной недостаточности иного генеза [50]. Для РПЖ с блоком панкреатического протока после правосторонней и тотальной панкреатэктомии суточные дозировки обычно составляют от 300 тыс. ЕД, а при раке тела и хвоста и после левосторонней резекции – от 250 тыс. ЕД [63].

Таким образом, ЭНПЖ встречается у большинства больных РПЖ, но при этом может маскироваться побочными эффектами ХТ. Мальнутриция является фактором, ухудшающим прогноз больных РПЖ, а коррекция ЭНПЖ – обязательный компонент терапии для увеличения качества и продолжительности жизни. Важно отметить, что диагностику и коррекцию ЭНПЖ может провести врач любой специальности, в том числе онколог и хирург.

### Современные возможности хирургии при РПЖ

ПАПЖ, несмотря на описанный прогресс в выживаемости, остается исключительно опасным злокачественным заболеванием с высокой смертностью и увеличивающейся заболеваемостью. ПАПЖ является 4-й в США и 5-й в РФ причиной смерти от рака. В США 57 600 новых случаев и 47 050 смертей в год, в РФ 18 774 новых случая и около 18 тыс. смертей в год обусловлены ПАПЖ [65, 66]. Если даже при анатомически резектабельных опухолях в большинстве случаев после операции развиваются отдаленные метастазы, то сложно предполагать, что ситуация будет лучше при погранично резектабельных (ПР) или МР опухолях. Однако ситуация радикально изменили современные схемы неадьювантной ХТ: модифицированный режим FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) и гемцитабин + пав-паклитаксел, которые значительно продлевали жизнь пациентам с диссеминированным РПЖ, а вместе с радикальной операцией значительно увеличили выживаемость не только при всех локализованных РПЖ [67–69], но и при олигометастатических раках при условии выраженного или исключительного ответа на ХТ [70–79].

Результаты вскрытий и наблюдение пациентов с нерезектабельным РПЖ выявили в ряде случаев относительно «неметастатический (locally dominant) фенотип», что подразумевало возможность эффективной радикальной хирургии с хорошей выживаемостью в 10–30% случаев так называемого нерезектабельного РПЖ [80–83].

Безопасная и радикальная операция (R0-резекция) – это основной онкологический вклад хирурга при неметастатической ПАПЖ. Вероятность R0-резекции падает при распространении опухоли на крупные сосуды. Если с начала XXI в. венозные резекции при резекции ПЖ стали стандартом лечения ПР РПЖ, то при распространении опухолей на чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию случаи РПЖ считались нерезектабельными [84], поскольку ранние работы 1970-х годов [85] не показали прироста выживаемости

при значительно большей частоте летальности, ишемических и геморрагических осложнений. Однако указанные [33, 67, 68, 86] обстоятельства радикально изменили стандарты лечения, и артериальные резекции также начинают входить в обязательный арсенал панкреатического хирурга. Упомянутые исследования и результаты больших хирургических серий привели к пониманию того факта, что некоторые пациенты выигрывают как в качестве жизни, так и в ее продолжительности при агрессивных панкреатэктомиях с резекцией перипанкреатических артерий после неoadъювантной ХТ [87, 88]. В рекомендациях NCCN с начала 2019 г. появилась опция радикальной хирургии при МР РПЖ после неoadъювантной ХТ. Изменилась и медицинская терминология. Теперь в NCCN для локализованного РПЖ не используется термин «нерезектабельный», его заменил МР. Попытка сделать то же самое произошла в рекомендациях RUSSCO 2023: нерезектабельный рак был заменен на МР при определении резектабельности, но остался и термин «нерезектабельный» без каких-либо пояснений, что это значит, внося изрядную путаницу в понимание рекомендаций [89].

С приходом новой комбинированной ХТ, улучшением ответа на лечение и выживаемости, в том числе после обширных резекций ПЖ, включавших артерии и вены, изменилось и представление о стратегии, тактике, рекомендациях и терминологии относительно «анатомической резектабельности» РПЖ и о прогнозе пациентов, недавно считавшихся нерезектабельными.

Эти изменения сделали пациентов с «неметастатическим фенотипом», выраженным или исключительным ответом на ХТ кандидатами не только на радикальную хирургию, значимое продление жизни, но и на выздоровление. Пятилетняя выживаемость в больших сериях панкреатэктомий с резекцией артерий или их скелетированием (divestment) при МР РПЖ составила 11–40% [33, 87, 88, 90, 91]. В РФ пятилетняя выживаемость, равная 27%, показана в серии из 40 наблюдений дистальных резекций ПЖ с резекцией чревного ствола при МР РПЖ [92].

Если раньше такие формулировки, как ПР или МР РПЖ, использовались для приблизительного определения риска нерезектабельности резекции при использовании стандартной техники операций при РПЖ, то в настоящее время их основное значение сводится к тому, чтобы указать на необходимость предоперационной ХТ, но ни в коем случае не говорит о прогнозе. Для МР РПЖ сегодня требуется новая онкологическая концепция резектабельности, которая может базироваться на:

- 1) оценке возможности ответа на неoadъювантную ХТ / химиолучевую терапию (ХЛТ) для исключения диссеминации и оценки динамики МР. Она может достаточно объективно измеряться различными суррогатами ответа: клиническими (боль, диабет, ECOG, масса), биохимическими (СА-19-9), радиологическими (компьютерная и магнитно-резонансная томография) и метаболическими (комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография);
- 2) оценке возможности реконструкции как артерий, так и вен, что определяется строго персонально;
- 3) оценке возможности восстановления пациента после столь радикальной хирургии в приемлемые сроки после операции, так как обычно длительное восстановление не позволяет использовать адъювантное лечение.

Оказалось, что ОВ и безрецидивная выживаемость при ПР и МР РПЖ после неoadъювантной системной терапии (за счет эффективности лечения и отбора) сегодня может быть не хуже, чем при резектабельном РПЖ при классическом подходе «хирургия сначала». В то же время хирургия МР РПЖ после неoadъювантной терапии подразумевает особую сложность, резекцию за пределами анатомических областей, резекцию и реконструкцию вен и артерий, требует особого персонального подхода к показанию и планированию, бессмысленна (опасна и онкологически не оправдана) без предоперационной ХТ [33, 87, 88, 90, 91].

Актуальность изменений стратегии и тактики лечения пациентов с МР РПЖ сделала необходимой выработку новых

классификации и рекомендаций по лечению РПЖ III стадии, чему был посвящен международный согласительный съезд REDISCOVER в рамках 125-го Конгресса Итальянского общества хирургии в сентябре 2023 г.

Важной особенностью современной панкреатической хирургии РПЖ стало более широкое распространение тотальных дуоденопанкреатэктомий, поскольку непосредственные и отдаленные результаты этих операций могут конкурировать с таковыми при парциальных резекциях ПЖ. Исследования показывают, что достичь приемлемого качества и продолжительности жизни после тотальной дуоденопанкреатэктомии возможно только высокими стандартами высокодозной ЗФТ, современными методами постоянного контроля гликемии и объединенными действиями при проведении комплексной поддерживающей послеоперационной терапии в периоперационном периоде [93, 94].

Еще одной проблемой, которая встает перед современной панкреатической хирургией МР РПЖ, является SMARD-синдром (Superior Mesenteric Artery Revascularisation and Dissection-associated Diarrhea) – стойкая секреторная диарея, развивающаяся вследствие денервации тонкой кишки при резекции или протяженном скелетировании верхней брыжеечной артерии [95]. Средства для ее эффективного лечения пока не найдены, но преодоление этого состояния без комплексной поддерживающей периоперационной терапии невозможно.

Операция на ПЖ может вызвать комплексные изменения, влияющие на многие аспекты пищеварительного процесса. В этих условиях важную роль играют модификации анатомии ЖКТ, прогрессирующие функциональные изменения, вызванные основным заболеванием ПЖ, объем удаления тканей, снижение постпрандиальной стимуляции и асинхронность между опорожнением желудка от питательных веществ и секрецией ПЖ [96], что и будет являться причиной ЭНПЖ в случае хирургических вмешательств.

ЗФТ до и после хирургического лечения РПЖ показала свою эффективность и в ретроспективном анализе оказалась независимым фактором, ассоциированным с более высокой выживаемостью пациентов после панкреатодуоденальной резекции по поводу злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны [97].

Анализ ситуации показывает, что возможности, сложность и безопасность современной хирургии РПЖ значительно возросли в последние два десятилетия. Но эффективность этой хирургии и качество жизни после нее не могут быть обеспечены без пролонгированной агрессивной ХТ и так называемой вспомогательной терапии, которая на поверку оказывается неотъемлемой частью успешного лечения пациента с РПЖ.

### Особенности лекарственной противоопухолевой терапии при РПЖ

Начиная с середины прошлого века противоопухолевая ХТ стала обязательным компонентом в лечении МРПЖ. Клинические исследования показали, что противоопухолевая ХТ улучшает ОВ у пациентов с МРПЖ. В многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 342 пациентов показано увеличение мОВ до 11,1 мес по сравнению с 6,8 мес в пользу FOLFIRINOX (оксалиплатин, иринотекан, фолиевая кислота, 5-фторурацил) по сравнению со стандартной противоопухолевой ХТ гемцитабином [67]. В другом, более позднем, исследовании пациентов рандомизировали для прохождения лечения паб-паклитакселом и гемцитабином или только гемцитабином [68]. Увеличение мОВ отмечено в группе паб-паклитаксела и гемцитабина (8,5 мес в сравнении с 6,7 мес). Аналогичные результаты получены для выживаемости без прогрессирования – 5,5 мес против 3,7 мес. Режимы противоопухолевого лечения 1-й линии перечислены в табл. 3 [51].

Двойные комбинации FOLFOX, FOLFIRI либо монотерапия гемцитабином или капецитабином считаются рациональными методами лечения пациентов с РПЖ с более низким функциональным статусом (ECOG ≥ 2). Кроме того, в настоящее время в лечении МРПЖ появляются новые лекарственные



Таблица 3. Режимы противоопухолевого лечения 1-й линии при РПЖ [51]  
Table 3. First-line anti-tumor treatment regimens in PC [51]

Режим терапии	Критерии выбора режима
FOLFIRINOX оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в 90 мин кальция фолиат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в болюс 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия в течение 46 ч, каждые 2 нед	Состояние по шкале ECOG 0–1; общий билирубин меньше 1,5 ВГН; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; возможность осуществления центрального венозного доступа; возможность проведения двухсменной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата / инфузионной помпы; возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Nab-паклитаксел 125 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин в 1, 8, 15-й дни, каждые 4 нед	Состояние по шкале ECOG 0–2; общий билирубин меньше 1,5 ВГН; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8-й дни каждые 3 нед в сочетании с производным платины: цисплатин 60–75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, или карбоплатин AUC 4–5 в/в в 1-й день, или оксалиплатин 100–130 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день	Наличие герминальной или соматической мутации <i>BRCA</i> или <i>PALB2</i> ; состояние по шкале ECOG 0–2; общий билирубин меньше 1,5 ВГН; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15-й дни, каждые 4 нед	Состояние по шкале ECOG 2 балла; общий билирубин меньше 3 ВГН; противопоказания к вышеперечисленным режимам
<b>Примечание.</b> Здесь и далее в табл. 4. ВГН – верхняя граница нормы, в/в – внутривенно.	

опции: возможность использовать таргетную терапию, например препарат олапариб при наличии мутации в генах *BRCA1/2* [98]. Интересные данные представлены в исследовании NAPOLI-3: назначение ХТ в режиме NALIPOX [липосомальный иринотекан (недоступен в РФ) + оксалиплатин + фторурацил] в сравнении с уже ставшим стандартным режимом гемцитабин + nab-паклитаксел при мРПЖ позволяет значительно увеличить как медиану выживаемости без прогрессирования с 5,6 до 7,4 мес ( $p < 0,0001$ ), так и мОВ с 9,2 до 11,2 мес ( $p < 0,04$ ) [99].

Пациенты с более ранними стадиями заболевания также нуждаются в проведении ХТ как компонента комбинированного лечения. Таким образом, противоопухолевая лекарственная терапия показана всем больным РПЖ как с локализованным процессом, включающим резектабельный, ПР и МР, так и мРПЖ.

На локализованных стадиях преимущество в выживаемости сначала продемонстрировали в исследованиях с использованием гемцитабина в монорежиме в сравнении с 5-фторурацилом в качестве адъювантного лечения РПЖ [100–102]. Далее было показано, что комбинация гемцитабин + капецитабин обеспечила лучшую ОВ (28,0 мес против 25,5 мес) по сравнению с монотерапией гемцитабином [102].

Революционные данные получены при применении mFOLFIRINOX с более низким содержанием иринотекана и без болюсного введения 5-фторурацила в сравнении с гемцитабином в качестве адъювантной ХТ с улучшением мОВ: 54,4 мес vs 35 мес [103]. В то же время применение mFOLFIRINOX сопряжено с большей частотой развития нежелательных явлений и худшей переносимостью ХТ. Исследования демонстрируют, что время до начала противоопухолевой адъювантной терапии не влияет на эффективность лечения, однако завершенность курса адъювантного лечения сопряжена с лучшими

Таблица 4. Режим адъювантной терапии при РПЖ [51]  
Table 4. Adjuvant therapy regimen for PC [51]

Объем ХТ	Режим
Оптимальный	mFOLFIRINOX <sup>a</sup> оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин иринотекан 150 мг/м <sup>2</sup> в/в 90 мин кальция фолиат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия в течение 46 ч, каждые 2 нед, всего 12 циклов
Минимальный	GEMCAP <sup>b, c</sup> гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин в 1, 8 и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно с 1 по 21-й день каждые 4 нед, всего 6 циклов ИЛИ гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин еженедельно 7 нед, далее 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни, каждые 4 нед всего 6 циклов ИЛИ капецитабин 2000–2500 мг/м <sup>2</sup> в сутки внутрь с 1 по 14-й день, каждые 3 нед всего 8 циклов ИЛИ 5-фторурацил 425 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно + кальция фолиат 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с 1 по 5-й день, каждые 4 нед, всего 6 циклов
<b>Примечание.</b> <sup>a</sup> mFOLFIRINOX рекомендуется только пациентам с ECOG 0–1, без серьезных осложнений хирургического лечения, сопутствующих заболеваний, при уровне общего билирубина меньше 1,5 ВГН; <sup>b</sup> при положительных краях резекции (R1) режимы ХТ остаются теми же, однако польза режима GEMCAP при R1-статусе сомнительная; <sup>c</sup> у пациентов, которым невозможно проведение адъювантной ХТ mFOLFIRINOX, предпочтительным режимом является GEMCAP.	

результатами мОВ [104]. Режимы адъювантной терапии перечислены в табл. 4 [51].

Неоадъювантная ХТ предлагает несколько теоретических преимуществ по сравнению с адъювантной ХТ, таких как возможность воздействовать на микрометастазы, определяя чувствительность опухоли к лекарственным воздействиям *in vivo*. Кроме того, неоадъювантная/индукционная ХТ лучше переносится пациентами, чем адъювантное лечение [105, 106]. Значимым толчком к изучению неоадъювантного подхода при РПЖ послужила высокая частота резекций R1 – 36–64% [107].

В последние годы проведено множество исследований с участием пациентов с ПР/МР РПЖ и резектабельным РПЖ в плане изучения неоадъювантной/индукционной ХТ [53, 108–111]. Национальная база данных США [112] показывает, что проведение неоадъювантной ХТ сопряжено с лучшими показателями выживаемости. Метаанализ, включавший 3484 пациента с резектабельным и ПР РПЖ, получавших неоадъювантную ХТ с лучевой терапией или без нее, продемонстрировал статистически незначимое улучшение ОВ в группе больных, получивших неоадъювантное лечение (18,8 мес против 14,8 мес). Однако частота резекций в группе неоадъювантного лечения ниже (66,0% против 81,3%) [113]. Таким образом, неоадъювантное лечение – своеобразный скрининг пациентов с РПЖ, позволяющий отсеять больных с агрессивным течением заболевания в пользу тех, кто действительно получит выгоду от хирургической резекции. Текущие клинические руководства RUSSCO, рекомендации Минздрава России, NCCN, ESMO рекомендуют рассматривать неоадъювантное лечение ПР либо МР заболевания, а предпочтительным называют режим FOLFIRINOX, однако возможно использовать комбинацию гемцитабина в сочетании с nab-паклитакселом [114]. Необходимо отметить, что выполненное оперативное вмешательство в комбинации с противоопухолевой ХТ значительно повышает риски развития ЭНПЖ.

### ЗФТ при противоопухолевом лечении

Положительное влияние ЗФТ на выживаемость больных РПЖ доказано в ряде работ. В японском открытом рандомизированном исследовании медиана выживаемости пациентов

с распространенным РПЖ, получавших 3ФТ, оказалась на 7 мес выше, чем у контрольной группы, – 19 мес vs 12 мес;  $p=0,07$  [115].

У пациентов с мРПЖ, получавших содержащий пав-паклитаксел режим в качестве 1-й линии терапии, 3ФТ в комбинации с нутритивной поддержкой увеличивала ОВ более чем в 2 раза (медиана 16,5 мес vs 7,5 мес;  $p<0,001$ ), что позволило провести им большее количество курсов ХТ [54].

Таким образом, современное противоопухолевое лечение позволяет в большинстве случаев контролировать РПЖ, а наилучшие результаты противоопухолевого лечения РПЖ отмечаются в группе оперированных пациентов. Необходимо отметить, что ЭНПЖ, являющаяся частым осложнением при РПЖ и усугубляющаяся после резекции ПЖ, связана с худшей переносимостью противоопухолевого лечения, а проведение 3ФТ улучшает прогноз пациентов и переносимость лечения [35].

### Лучевая терапия при РПЖ

Неудовлетворительные результаты лечения РПЖ, частая невозможность выполнения радикального хирургического лечения подтолкнули ученых к исследованию различных режимов радиотерапии (РТ) в лечении РПЖ, в том числе в комбинации с хирургическим лечением и ХТ. Одним из первых рандомизированных исследований ХЛТ РПЖ стало исследование Группы по изучению опухолей желудочно-кишечного тракта (The Gastrointestinal Tumor Study Group – GITSG) [116], в которое включены 194 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом РПЖ. Больных рандомизировали в 3 группы: самостоятельная высокодозная РТ (суммарная очаговая доза – СОД 60 Гр), умеренная ХЛТ (СОД 40 Гр + 5-фторурацил), высокодозная ХЛТ (СОД 60 Гр + 5-фторурацил). При оценке МОВ выявлено статистически значимое ее увеличение в группах ХЛТ по сравнению с самостоятельной высокодозной РТ почти в 2 раза;  $p<0,01$ . При оценке медианы времени до прогрессирования также выявлено статистически значимое увеличение более чем в 2 раза в группах ХЛТ: высокодозная РТ – 3,2 мес, умеренная ХЛТ – 7,6 мес, высокодозная ХЛТ – 8,3 мес;  $p<0,01$ . Однако при оценке МОВ и медианы времени до прогрессирования между группами ХЛТ не выявлено статистически значимых отличий. Важно отметить, что РТ проводилась расщепленными курсами по 20 Гр за курс с перерывом в 2 нед, что существенно сказало на эффективности самостоятельной РТ.

Цель другого исследования GITSG – оценка показателей выживаемости в группе ХЛТ по сравнению с самостоятельной ХТ больных нерезектабельным РПЖ [117]. Пациентов (43 человека) рандомизировали в 2 группы: группа ХЛТ (СОД 54 Гр + 5-фторурацил) с последующей ХТ по схеме SMF (стрептозоцин, митомин, 5-фторурацил) и группа самостоятельной ХТ по схеме SMF. Несмотря на то, что исследование закрыли в связи с плохим набором пациентов, получили следующие данные: МОВ составила 42 нед против 32 нед соответственно, однолетняя ОВ – 41% против 19% соответственно;  $p<0,02$ .

Наиболее мощным клиническим рандомизированным исследованием РТ до середины 1990-х годов было изучение влияния послеоперационной ХЛТ (поХЛТ) на показатели выживаемости под эгидой Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC) [118]. После хирургического лечения РПЖ в стадии pT1-3pN0-1cM0 218 пациентов рандомизировали в группу поХЛТ (СОД 40 Гр + 5-фторурацил) и группу наблюдения (только хирургическое лечение). Для снижения частоты и тяжести токсических реакций поХЛТ проводили расщепленным курсом с перерывом в 2 нед. В группе поХЛТ МОВ составила 24,5 мес против 19 мес в контрольной группе, а двухлетняя ОВ – 51% против 41% соответственно;  $p=0,208$ .

В начале 2000-х годов изучение роли РТ в лечении РПЖ было продолжено в рамках различных рандомизированных клинических исследований. Изучали различные программы

РТ в режиме классического фракционирования. Однако сколько-нибудь существенных прорывов в лечении РПЖ не достигли [119–122].

В 2019 г. опубликован метаанализ результатов послеоперационной лучевой терапии с одновременной ХТ или без нее [123]. Он включал данные 514 пациентов с РПЖ, у которых РТ в 1995–2008 гг. проводили по методике 3D-конформной лучевой терапии (3DCRT). Основываясь на конечной СОД, пациентов стратифицировали в 4 группы:  $<45$  Гр,  $\geq 45$  Гр и  $<50$  Гр,  $\geq 50$  Гр и  $<55$  Гр,  $\geq 55$  Гр. При последующем многофакторном анализе МОВ в группах составила 13, 21, 22 и 28 мес, причем подведение СОД более 55 Гр привело к статистически значимому увеличению ОВ;  $p=0,004$ . При однофакторном анализе двухлетней ОВ в когортах больных  $\geq 55$  Гр против  $\geq 50$  Гр и  $<55$  Гр выявлено статистически значимое увеличение показателя до 60% против 45% соответственно;  $p=0,033$ .

Начало XXI в. ознаменовалось эрой технологического прогресса в области РТ, внедрением 3D-методик, сложных и более точных математических алгоритмов расчетов доз в организме человека, широким распространением медицинской ускорительной техники, что позволило формировать и реализовывать сложные методики облучения. Все это открыло дорогу для стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) с применением ультравысоких доз за 1–5 фракций лечения. Процесс развития СТЛТ не обошел и проблему РТ в лечении РПЖ.

В одном из первых опубликованных исследований СТЛТ РПЖ [124], проведенном в Дании в 2000–2001 гг., получены данные об отсутствии разницы в эффективности исследуемой методики по сравнению со стандартной на тот момент времени технологией лучевой терапии. СТЛТ провели 22 пациентам в режиме 15 Гр 3 раза до СОД 45 Гр. При анализе получили следующие результаты: МОВ составила 5,4 мес, а медиана безрецидивной выживаемости – 4,8 мес. Шестимесячный локальный контроль достигнут у 57% пациентов, острая постлучевая токсичность 2-й степени и выше отмечена у 71% пациентов, а поздняя 3-й степени и выше – у 42%. В первую очередь высокую частоту постлучевых реакций можно объяснить большим объемом облучения, связанного с формированием планируемого объема мишени (РТV) как клинического объема мишени (СТV) + 5 мм радиально, + 10 мм в кранио-каудальных направлениях, что несомненно привело к увеличению дозы облучения на прилежащие отделы ЖКТ.

В анализе собственного опыта СТЛТ 167 пациентов с установленным диагнозом нерезектабельного РПЖ, пролеченных за 2002–2013 гг., Е. Pollom и соавт. показали отсутствие статистически значимой разницы ( $p=0,94$ ) в группах пациентов с однократной СТЛТ (76 пациентов, СОД 25 Гр) и СТЛТ за несколько фракций (91 пациент, медиана СОД 33 Гр, 25–45 Гр) [125]. Медиана наблюдений составила 7,9 мес (0,1–63,6 мес), МОВ – 13,6 мес (95% ДИ 12,2–15,0 мес). В группе пациентов с однократной СТЛТ однолетняя ОВ составила 30,8% (95% ДИ 21,9–43,6%). В группе пациентов, которым СТЛТ проводили за несколько фракций, однолетняя ОВ составила 34,9% (95% ДИ 26,1–46,8%). В то же время частота постлучевых реакций 2-й степени и выше статистически значимо меньше в группе пациентов, которым СТЛТ проводили за несколько фракций. Однолетняя кумулятивная частота локальных рецидивов для всех пациентов составила 10,7% и статистически не различалась в обеих группах;  $p=0,80$ . При дальнейшем анализе полученных данных показано, что локальный контроль и развитие постлучевых реакций 2-й степени и выше являются основными независимыми факторами, значимо влияющими на показатели ОВ пациентов с нерезектабельным РПЖ. Дополнительно биологически эффективная доза (BED) $\geq 180$  Гр является значимым предиктором гастроинтестинальной токсичности СТЛТ. Одним из важных выводов, сделанных авторами, является отсутствие влияния величины BED10 на локальный контроль в обеих группах при СТЛТ РПЖ [125].



Дополнение хирургического лечения предоперационной РТ обладает рядом определенных преимуществ, таких как эрадикация опухолевых клеток при субклиническом/микроскопическом распространении за пределами предполагаемых краев резекции, снижение вероятности развития имплантационных очагов за счет уменьшения числа жизнеспособных опухолевых клеток, стерилизация метастазов в лимфоузлах за пределами операционного поля, снижение вероятности диссеминации клоногенных опухолевых клеток, увеличение вероятности резектабельности опухолевого процесса.

## Заключение

РПЖ является трудно выявляемым заболеванием, поэтому часто диагностируется на поздней стадии. В настоящее время стандартом лечения РПЖ является хирургическое лечение с неoadъювантной ХТ и адекватной сопроводительной терапией. Несмотря на высокую частоту рецидивов, результаты лечения в последние годы продолжают улучшаться, однако все еще остаются неудовлетворительными. ЭНПЖ является частым осложнением как самого РПЖ, так и его хирургического лечения. В то же время ЭНПЖ нередко не диагностируется вовремя, так как ее проявления связывают исключительно с побочными эффектами проводимой терапии. При этом больным РПЖ ЗФТ необходима для коррекции нутритивного статуса, улучшения качества и продолжительности жизни, а также успешного прохождения курсов противоопухолевой терапии.

Врач любой специальности (в том числе онколог, химиотерапевт, хирург) может назначить ЗФТ на 4–6 нед для оценки ответа на терапию или до окончательного подтверждения диагноза. Пациентам с ЭНПЖ при РПЖ показана пожизненная ЗФТ в стартовой дозировке 40–50 тыс. ЕД на основной прием пищи и 1/2 дозы на перекус или низкожировую пищу. Для ЗФТ не существует понятия «высокие дозы», существуют адекватные дозировки, позволяющие компенсировать

необходимый объем ферментов ПЖ для поддержания нутритивного статуса. Препаратом выбора для коррекции ЭНПЖ, согласно всем современным клиническим рекомендациям, является панкреатин в минимикросферах размером менее 2 мм. Важно подчеркнуть, что таблетированный панкреатин и панкреатин растительного происхождения не рекомендованы к применению у пациентов с ЭНПЖ [58, 126–130].

Неоспоримым является тот факт, что ЗФТ должна находить отражение в современных клинических рекомендациях по лечению пациентов с РПЖ как важная составляющая сопроводительной терапии.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, et al. Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(6):333–48. DOI:10.1038/s41575-018-0005-x
- Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed: 17.10.2023.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena, 2022 (in Russian)].
- Orth M, Metzger P, Gerum S, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):141. DOI:10.1186/s13014-019-1345-6
- Pancreatic cancer statistics – WCRF International. Available at: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/pancreatic-cancer-statistics/>. Accessed: 17.10.2023.
- Pancreatic Cancer Facts – Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Research. Available at: <https://pancreatic.org/pancreatic-cancer/pancreatic-cancer-facts/>. Accessed: 17.10.2023.
- GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):934–47. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30347-4
- Sirri E, Castro FA, Kieschke J, et al. Recent Trends in Survival of Patients With Pancreatic Cancer in Germany and the United States. *Pancreas*. 2016;45(6):908–14. DOI:10.1097/MPA.0000000000000588
- Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. *Pancreas*. 2013;42(7):1157–63. DOI:10.1097/MPA.0b013e318291fbc5
- Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694–705. DOI:10.3748/wjg.v22.i44.9694
- Luo J, Xiao L, Wu C, et al. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004–2009. *PLoS One*. 2013;8(10):e76052. DOI:10.1371/journal.pone.0076052
- Key Statistics for Pancreatic Neuroendocrine Tumor. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor-pancreas/statistics>. Accessed: 28.06.2023.
- Key Statistics for Pancreatic Cancer. American Cancer Society. Available at: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/cancer-site/Pancreas>. Accessed: 16.10.2023.
- Cancer Facts & Figures 2023. American Cancer Society. Available at: <https://www.acsresources.org/uncategorized/american-cancer-society-facts-figures-2023/>. Accessed: 15.10.2023.
- Pancreatic Cancer Action Network. Available at: <https://pancan.org/get-involved/advocacy/>. Accessed: 15.10.2023.
- Van der Geest LGM, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Trends in treatment and survival of patients with nonresected, nonmetastatic pancreatic cancer: A population-based study. *Cancer Med*. 2018;7(10):4943–51. DOI:10.1002/cam4.1750
- Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011;378(9791):607–20. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62307-0
- Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2654–68. DOI:10.1200/JCO.2016.675561
- Vaccaro V, Sperduti I, Vari S, et al. Metastatic pancreatic cancer: Is there a light at the end of the tunnel? *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4788–801. DOI:10.3748/wjg.v21.i16.4788
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846–61. DOI:10.3748/wjg.v24.i43.4846
- Latenstein AEJ, van der Geest LGM, Bonsing BA, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2020;125:83–93. DOI:10.1016/j.ejca.2019.11.002
- Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1493–505. DOI:10.1016/S1473-2045(19)30456-5
- Nikšić M, Minicozzi P, Weir HK, et al; US CONCORD Working Group. Pancreatic cancer survival trends in the US from 2001 to 2014: a CONCORD-3 study. *Cancer Commun (Lond)*. 2023;43(1):87–99. DOI:10.1002/cac2.12375

24. Van Roest MH, van der Aa MA, van der Geest LG, de Jong KP. The Impact of Socioeconomic Status, Surgical Resection and Type of Hospital on Survival in Patients with Pancreatic Cancer. A Population-Based Study in The Netherlands. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166449. DOI:10.1371/journal.pone.0166449
25. Cipora E, Partyka O, Pajewska M, et al. Treatment Costs and Social Burden of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1911. DOI:10.3390/cancers15061911
26. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. DOI:10.14740/wjon1166
27. Yin MY, Xi LT, Liu L, et al. Pancreatic cancer incidence and mortality patterns in 2006-2015 and prediction of the epidemiological trend to 2025 in China. *World J Clin Cases*. 2022;10(14):4404-13. DOI:10.12998/wjcc.v10.i14.4404
28. Zhao C, Gao F, Li Q, et al. The Distributional Characteristic and Growing Trend of Pancreatic Cancer in China. *Pancreas*. 2019;48(3):309-14. DOI:10.1097/MPA.0000000000001222
29. Ilic I, Ilic M. International patterns in incidence and mortality trends of pancreatic cancer in the last three decades: A joinpoint regression analysis. *World J Gastroenterol*. 2022;28(32):4698-715. DOI:10.3748/wjg.v28.i32.4698
30. Mukherji R, Debnath D, Hartley ML, Noel MS. The Role of Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(10):6864-92. DOI:10.3390/currenol29100541
31. Leroux C, Konstantinidou G. Targeted Therapies for Pancreatic Cancer: Overview of Current Treatments and New Opportunities for Personalized Oncology. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):799. DOI:10.3390/cancers13040799
32. Tuli R, David J, Lobaugh S, et al. Duration of therapy for locally advanced pancreatic cancer: Does it matter? *Cancer Med*. 2020;9(13):4572-80. DOI:10.1002/cam4.3081
33. Truty MJ, Kendrick ML, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/ Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2021;273(2):341-9. DOI:10.1097/SLA.0000000000003284
34. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. DOI:10.6004/jnccn.2021.0017.
35. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2017;9(3):183. DOI:10.3390/nu9030183
36. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-39. DOI:10.2147/CEG.S168266
37. Roeyen G, Berrevoet F, Borbath I, et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100386. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100386
38. Torphy RJ, Fujiwara Y, Schulick RD. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go. *Surg Today*. 2020;50(10):1117-25. DOI:10.1007/s00595-020-02028-0
39. Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP, Chung M. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *J Invest Surg*. 2023;36(1):2129884. DOI:10.1080/08941939.2022.2129884
40. Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/355\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/355_4). Ссылка активна на 21.04.2023 [Rak podzheludochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/355\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/355_4). Accessed: 21.04.2023 (in Russian)].
41. Barkin JA, Westermann A, Hoos W, et al. Frequency of Appropriate Use of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy and Symptomatic Response in Pancreatic Cancer Patients. *Pancreas*. 2019;48(6):780-6. DOI:10.1097/MPA.0000000000001330
42. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):523. DOI:10.3390/medicina56100523
43. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatol*. 2011;11(6):535-45. DOI:10.1159/000333308
44. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42(Suppl. 6):S381-406. DOI:10.1016/S1590-8658(10)60682-2
45. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54. DOI:10.1097/MOG.0000000000000459
46. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):509-15 [Maev IV, Kucheryavyy YA, Andreev DN. Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):509-15 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200800
47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):54-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):54-80 (in Russian)].
48. Шестакова М.В., Маев И.В., Аметов А.С., и др. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):215-24 [Shestakova MV, Maev IV, Ametov AS, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):215-24 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13027
49. Lekkerkerker SJ, Hoogenboom SA, de Koning FH, et al. Correlation Between the Standard Pancreatic Elastase-1 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Test and the New, Rapid Fecal Pancreatic Elastase-1 Test for Diagnosing Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Pancreas*. 2019;48(4):e26-7. DOI:10.1097/MPA.0000000000001291
50. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhalov SR, et al; Pancreatic Club Russia PMS. Russian Consensus on Exo- and Endocrine Pancreatic Insufficiency After Surgical Treatment. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(3):225-39. DOI:10.5152/tjg.2021.20445
51. Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2021;11(3S2-1):468-82 [Pokataev IA, Gladkov OA, Zagaynov VE, et al. Practical recommendations for the medical treatment of pancreatic cancer. *Malignant Tumours: Russian Society Of Clinical Oncology*. 2021;11(3S2-1):468-82 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-27
52. Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, Raimondo M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):1013-20. DOI:10.1016/j.dld.2015.06.015
53. Reni M, Zanon S, Balzano G, et al. A randomised phase 2 trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in locally advanced or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2018;102:95-102. DOI:10.1016/j.ejca.2018.07.007
54. Giordano G, Cincione RI, Losavio F, et al. Pancreatic Enzyme Replacement and Nutritional Support With nab-Paclitaxel-based First-Line Chemotherapy Regimens in Metastatic Pancreatic Cancer. *Oncologist*. 2023;28(9):e793-800. DOI:10.1093/oncolo/oyad101
55. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, et al. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut*. 1998;42(1):92-6. DOI:10.1136/gut.42.1.92
56. 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. DOI:10.3389/fonc.2021.688889
57. Keller J, Laver P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54(Suppl. 6):1-28. DOI:10.1136/gut.2005.065946
58. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99. DOI:10.1177/2050640616684695
59. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)*. 2009;11(Suppl. 3):3-6. DOI:10.1111/j.1477-2574.2009.00132.x
60. De-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol*. 2013;13(1):18-28. DOI:10.1016/j.pan.2012.11.310
61. PERT Guide for health professionals. Available at: <https://www.pancreaticcancer.org.uk/wp-content/uploads/2021/05/PERT-Guide-for-health-professionals-May-2021.pdf>. Accessed: 15.10.2023.
62. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000643. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000643
63. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>. Ссылка активна на 14.10.2023 [Rekomendatsii po podderzhivaiushchei i soprovoditel'noi terapii RUSSCO. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>. Accessed: 14.10.2023 (in Russian)].
64. Протоколы клинических рекомендаций Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). 2023. Режим доступа: <https://rassc.org/ru/recommendations>. Ссылка активна на 14.10.2023 [Protokoly klinicheskikh rekomendatsii Obshchestva spetsialistov podderzhivaiushchei terapii v onkologii (RASSC). 2023. Available at: <https://rassc.org/ru/recommendations>. Accessed: 14.10.2023 (in Russian)].
65. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):688. DOI:10.1186/s12885-018-4610-4

66. Практические рекомендации по лечению рака поджелудочной железы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). 2021. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/> Ссылка активна на 05.10.2023 [Prakticheskie rekomendatsii po lecheniu raka podzheludochnoi zhelezy Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii (RUSSCO). 2021. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/> Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
67. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives de Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–25. DOI:10.1056/NEJMoa1011923
68. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–703. DOI:10.1056/NEJMoa1304369
69. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403–13. DOI:10.1200/JCO.1997.15.6.2403
70. Sell NM, Lee GC, Fernández-Del Castillo C, et al. Evaluation of Pathologic Response on Overall Survival After Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2020;49(7):897–903. DOI:10.1097/MPA.0000000000001590
71. Chuong MD, Frakes JM, Figura N, et al. Histopathologic tumor response after induction chemotherapy and stereotactic body radiation therapy for borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(2):221–7. DOI:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.075
72. Blair AB, Yin LD, Pu N, et al. Recurrence in Patients Achieving Pathological Complete Response After Neoadjuvant Treatment for Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2021;274(1):162–9. DOI:10.1097/SLA.0000000000003570
73. Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. *Strahlenther Onkol*. 2021;197(1):8–18. DOI:10.1007/s00066-020-01680-2
74. Andreou A, Knitter S, Klein F, et al. The role of hepatectomy for synchronous liver metastases from pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol*. 2018;27(4):688–94. DOI:10.1016/j.suronc.2018.09.004
75. Dusch N, Weiss C, Ströbel P, et al. Factors predicting long-term survival following pancreatic resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: 40 years of experience. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(4):674–81. DOI:10.1007/s11605-013-2408-x
76. Zhou W, Wang D, Lou W. Current Role of Surgery in Pancreatic Cancer With Synchronous Liver Metastasis. *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820976593. DOI:10.1177/1073274820976593
77. Sakaguchi T, Valente R, Tanaka K, et al. Surgical treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: A review of current literature. *Pancreatol*. 2019;19(5):672–80. DOI:10.1016/j.pan.2019.05.466
78. Yamada S, Fujii T, Yamamoto T, et al. Conversion surgery in patients with pancreatic cancer and peritoneal metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(Suppl. 1):S110–7. DOI:10.21037/jgo-20-243
79. Wei M, Shi S, Hua J, et al; Chinese Study Group for Pancreatic Cancer (CSPAC). Simultaneous resection of the primary tumour and liver metastases after conversion chemotherapy versus standard therapy in pancreatic cancer with liver oligometastasis: protocol of a multicentre, prospective, randomised phase III control trial (CSPAC-1). *BMJ Open*. 2019;9(12):e033452. DOI:10.1136/bmjopen-2019-033452
80. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1806–13. DOI:10.1200/JCO.2008.177188
81. Kamisawa T, Isawa T, Koike M, et al. Hematogenous metastases of pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas*. 1995;11(4):345–9. DOI:10.1097/00006676-199511000-00005
82. Mao C, Domenico DR, Kim K, et al. Observations on the developmental patterns and the consequences of pancreatic exocrine adenocarcinoma. Findings of 154 autopsies. *Arch Surg*. 1995;130(2):125–34. DOI:10.1001/archsurg.1995.01430020015001
83. Peixoto RD, Speers C, McGahan CE, et al. Prognostic factors and sites of metastasis in unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2015;4(8):1171–7. DOI:10.1002/cam4.459
84. NCCN Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma. 2018. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>. Accessed: 05.10.2023.
85. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery*. 1973;73(2):307–20.
86. Tee MC, Krajewski AC, Groeschl RT, et al. Indications and Perioperative Outcomes for Pancreatectomy with Arterial Resection. *J Am Coll Surg*. 2018;227(2):255–69. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2018.05.001
87. Boggi U. Resection for pancreatic cancer with arterial involvement: A paradigm shift away from unresectable to „how to do it“. *Surgery*. 2021;169(5):1036. DOI:10.1016/j.surg.2020.10.047
88. Loos M, Kester T, Klaiber U, et al. Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery: Effective After a Learning Curve. *Ann Surg*. 2022;275(4):759–68. DOI:10.1097/SLA.0000000000004054
89. Практические рекомендации по лечению рака поджелудочной железы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). 2023. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/> Ссылка активна на 05.10.2023 [Prakticheskie rekomendatsii po lecheniu raka podzheludochnoi zhelezy Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii (RUSSCO). 2023. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/> Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
90. Diener MK, Mihaljevic AL, Strobel O, et al. Periarterial divestment in pancreatic cancer surgery. *Surgery*. 2021;169(5):1019–25. DOI:10.1016/j.surg.2020.08.030
91. Bachellier P, Addeo P, Faitot F, et al. Pancreatectomy With Arterial Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: How Can It Be Done Safely and With Which Outcomes?: A Single Institution's Experience With 118 Patients. *Ann Surg*. 2020;271(5):932–40. DOI:10.1097/SLA.0000000000003010
92. Egorov V, Kim P, Kharazov A, et al. Hemodynamic, Surgical and Oncological Outcomes of 40 Distal Pancreatectomies with Celiac and Left Gastric Arteries Resection (DP CAR) without Arterial Reconstructions and Preoperative Embolization. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1254. DOI:10.3390/cancers14051254
93. Stoop TF, Ateeq Z, Ghorbani P, et al. Impact of Endocrine and Exocrine Insufficiency on Quality of Life After Total Pancreatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):587–96. DOI:10.1245/s10434-019-07853-3
94. Wu W, Dodson R, Makary MA, et al. A Contemporary Evaluation of the Cause of Death and Long-Term Quality of Life After Total Pancreatectomy. *World J Surg*. 2016;40(10):2513–8. DOI:10.1007/s00268-016-3552-8
95. Téoule P, Tombers K, Rahbari M, et al. Definition und Behandlung der A.-mesenterica-superior-Revaskularisations- und -Dissektions-assoziierten Diarrhö (SMARD-Syndrom) in Deutschland [Definition and treatment of superior mesenteric artery revascularization and dissection-associated diarrhea (SMARD syndrome) (in German)]. *Chirurg*. 2022;93(2):173–81. DOI:10.1007/s00104-021-01427-4
96. Sabater L, Ausania F, Bakker QJ, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2016;264(6):949–58. DOI:10.1097/SLA.0000000000001732
97. Roberts KJ, 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):859–67. DOI:10.1016/j.hpb.2017.05.009
98. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3929–39. DOI:10.1200/JCO.21.01604
99. O'Reilly EM, Melisi D, Macarulla T, et al. Liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): 12- and 18-month survival rates from the phase 3 NAPOLI 3 trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl. 16):4006. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.4006
100. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317–27. DOI:10.1056/NEJMoa1903387
101. Carrato A, Veítez JM, Benavides M, et al; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD). Phase I/II trial of sequential treatment of nab-paclitaxel in combination with gemcitabine followed by modified FOLFOLX chemotherapy in patients with untreated metastatic exocrine pancreatic cancer: Phase I results. *Eur J Cancer*. 2020;139:51–8. DOI:10.1016/j.ejca.2020.07.035
102. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011–24. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32409-6
103. Conroy T, Hammel P, Hebbard M, et al; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395–406. DOI:10.1056/NEJMoa1809775
104. Lee W, Yoon YS, Han HS, et al. Prognostic Relevance of the Timing of Initiating and the Completion of Adjuvant Therapy in Patients with Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *World J Surg*. 2017;41(2):562–73. DOI:10.1007/s00268-016-3798-1
105. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20. DOI:10.1056/NEJMoa055531
106. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731–40. DOI:10.1056/NEJMoa040694
107. Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas*. 2013;42(6):1004–10. DOI:10.1097/MPA.0b013e31827b2d7c
108. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):963–69. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0329



109. Wei AC, Ou FS, Shi Q, et al. Perioperative Gemcitabine + Erlotinib Plus Pancreaticoduodenectomy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: ACOSOG Z5041 (Alliance) Phase II Trial. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4489–97. DOI:10.1245/s10434-019-07685-1
110. Barbour AP, Samra JS, Haghighi KS, et al; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) GAP investigators. The AGITG GAP Study: A Phase II Study of Perioperative Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Resectable Pancreas Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(7):2506–15. DOI:10.1245/s10434-020-08205-2
111. Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolirinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):4504. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4504
112. Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. *Surgery*. 2016;160(3):714–24. DOI:10.1016/j.surg.2016.05.029
113. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105(8):946–58. DOI:10.1002/bjs.10870
114. NCCN Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>. Accessed: 21.04.2023.
115. Saito T, Nakai Y, Isayama H, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018;47(7):800–6. DOI:10.1097/MPA.0000000000001079
116. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1981;48(8):1705–10. DOI:10.1002/1097-0142(19811015)48:8<1705::aid-cnrcr2820480803>3.0.co;2-4
117. Group G.T.S. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80(10):751–5. PMID: 2898536
118. Evans DB, Wolff RA, Hess KR. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and peripapillary region. *Ann Surg*. 2000;232(5):727. DOI:10.1097/0000658-200011000-00028
119. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al; LAP07 Trial Group. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844–53. DOI:10.1001/jama.2016.4324
120. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):317–26. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70021-4
121. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4105–12. DOI:10.1200/JCO.2011.34.8904
122. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1592–9. DOI:10.1093/annonc/mdn281
123. Ren F, Li S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation treatment for patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):84. DOI:10.1186/s13014-019-1294-0
124. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol*. 2005;76(1):48–53. DOI:10.1016/j.radonc.2004.12.022
125. Pollom EL, Alagappan M, von Eyben R, et al. Single-versus multifraction stereotactic body radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: outcomes and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):918–25. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.06.066
126. Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis*. 2010;28(2):339–43. DOI:10.1159/000319411
127. Хронический панкреатит. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов», Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Международная общественная организация «Ассоциация хирургов-гепатологов», Ассоциация «Эндоскопическое общество "РЭндО"». 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273_4). 2020. Ссылка активна на 15.09.2023 [Khronicheskii pankreatit. Klinicheskie rekomendatsii. Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia «Rossiiskoe obshchestvo khirurgov», Rossiiskaia gastroenterologicheskaya assotsiatsiia, Mezhnunarodnaia obshchestvennaia organizatsiia «Assotsiatsiia khirurgov-hepatologov», Assotsiatsiia «Endoskopicheskoe obshchestvo "REndO"». 2020. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273_4). 2020. Accessed: 15.09.2023 (in Russian)].
128. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(10):709–24. DOI:10.1007/s00535-022-01911-6
129. Working Party of the Australasian Pancreatic Club; Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol*. 2016;16(2):164–80. DOI:10.1016/j.pan.2015.12.006
130. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2). 2021. Ссылка активна на 15.09.2023 [Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz). Klinicheskie rekomendatsii. Soiuz pediatrov Rossii, Assotsiatsiia meditsinskikh genetkov, Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo, Assotsiatsiia detskikh vrachei Moskovskoi oblasti. 2021. Rezhim dostupa: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2). 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2). 2021. Accessed: 15.09.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.10.2023

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU