

Место ферментозаместительной терапии при экзокринной и нутритивной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями

И.Е. Хатьков^{1,2}, И.В. Маев², Д.С. Бордин^{✉1-3}, И.Б. Кононенко⁴, Ю.А. Кучерявый⁵, И.А. Покатаев⁶, А.В. Снеговой^{2,4}, А.А. Трякин⁷, П.С. Феоктистова^{1,8}, Л.Г. Жукова¹

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Экзокринную недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) определяют как состояние, при котором количества секретируемых панкреатических ферментов недостаточно для поддержания нормального пищеварения. ЭНПЖ является частым осложнением как злокачественных новообразований поджелудочной железы, так и злокачественных опухолей любой локализации. Заподозрить ЭНПЖ у онкологического пациента можно при наличии симптомов мальдигестии, мальабсорбции и изменении нутритивных маркеров, однако важно отметить, что симптоматика ЭНПЖ может быть стерта. На ранних стадиях ЭНПЖ может быть латентной и проявляться мальнутрицией, но даже на более поздних стадиях симптомы ЭНПЖ могут быть схожи с симптомами онкологических заболеваний или маскироваться состоянием после прохождения химиолучевой терапии. Противоопухолевая терапия сама по себе может также приводить к ЭНПЖ. Стандартом лечения при ЭНПЖ является ферментозаместительная терапия (ФЗТ), однако онкологическим больным ее назначают нечасто. В то же время сопроводительная терапия должна занимать важное место в лечении онкологических больных, потому что качество и продолжительность жизни пациентов во многом зависят от адекватности проводимого комплексного лечения. В обзоре обсуждаются возможные причины ЭНПЖ, ее диагностика и лечение у онкологических пациентов. Отдельное внимание уделяется режимам ФЗТ, в том числе для улучшения пищеварения, и лекарственной форме препарата. Показано, что в качестве препарата выбора для ФЗТ выступает панкреатин в минимикросферах, в связи с тем что минимальный размер частиц обеспечивает наиболее физиологичный процесс пищеварения.

Ключевые слова: ферментозаместительная терапия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, нутритивная недостаточность, онкологические заболевания, сопроводительная терапия онкологических больных, панкреатин в минимикросферах

Для цитирования: Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кононенко И.Б., Кучерявый Ю.А., Покатаев И.А., Снеговой А.В., Трякин А.А., Феоктистова П.С., Жукова Л.Г. Место ферментозаместительной терапии при экзокринной и нутритивной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями. Современная онкология. 2024;26(3):380–389. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203007

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 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 «Тверской ГМУ». E-mail: dbordin@mail.ru

Хатьков Игорь Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», председатель РОО «Московское онкологическое общество», гл. внештат. специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы. SPIN-код: 5128-5820

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., первый проректор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 1994-0933

Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром лекарственного лечения опухолей центра персонализированной онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отд.-нием АО «Ильинская больница»

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 7338-9428

[✉]**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

Igor E. Khatkov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-4088-8118

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-6114-564X; Scopus ID: 7006155179; Researcher ID: N-9320-2014

Inessa B. Kononenko – Cand. Sci. (Med.), Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7142-2986

Yury A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ilyinskaya Hospital. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0001-9864-3837

Role of enzyme replacement therapy for exocrine and nutritional insufficiency in patients with malignancies: A review

Igor E. Khatkov^{1,2}, Igor V. Maev², Dmitry S. Bordin^{✉1-3}, Inessa B. Kononenko⁴, Yury A. Kucheryavyy⁵, Ilya A. Pokataev⁶, Anton V. Snegovoy^{2,4}, Alexey A. Tryakin⁷, Polina S. Feoktistova^{1,8}, Liudmila G. Zhukova¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁴Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁵Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Russia;

⁶Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

⁷Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁸Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a condition in which the amount of secreted pancreatic enzymes is insufficient to maintain normal digestion. EPI is a frequent complication of pancreatic or other malignancies. The presence of EPI in a cancer patient may be suggested by symptoms of maldigestion, malabsorption, and alteration of nutritional markers; however, it is important to note that the EPI symptoms may be subtle. In the early stages, EPI may be latent and manifested by malnutrition. However, even in the later stages, the symptoms of EPI may be similar to those of cancer or be masked by the condition after chemoradiation therapy. Antitumor therapy itself may also cause EPI. Enzyme replacement therapy (ERT) is the standard of care for EPI, but it is rarely prescribed to cancer patients. However, supportive therapy plays an essential role in treating cancer patients because the quality of life and life expectancy of patients largely depend on the adequacy of the complex treatment. The review discusses the possible causes of EPI and its diagnosis and treatment in cancer patients. Special attention is paid to ERT regimens, including those for improving digestion and the drug's dosage form. It is shown that pancreatin in minimicrospheres is the drug of choice for ERT, since the minimum particle size facilitates the most physiological digestion process.

Keywords: enzyme replacement therapy, pancreatic exocrine insufficiency, nutritional insufficiency, oncological diseases, supporting therapy for oncological patients, pancreatin in minimicrospheres

For citation: Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, Kononenko IB, Kucheryavyy YuA, Pokataev IA, Snegovoy AV, Tryakin AA, Feoktistova PS, Zhukova LG. Role of enzyme replacement therapy for exocrine and nutritional insufficiency in patients with malignancies: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):380–389. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203007

Введение

В настоящее время онкологические заболевания являются второй по частоте причиной смертности во всем мире: каждая шестая смерть происходит от злокачественных опухолей. По данным Международного агентства по изучению онкологических заболеваний (IARC) в 2020 г. зарегистрировано около 19,3 млн новых случаев рака и 10 млн случаев смерти от злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций [1, 2]. Прогнозируется, что в 2030 г. будет зарегистрировано уже 23,8 млн новых случаев и 13,0 млн смертей [2]. В России в 2021 г. впервые выявлено более 580 тыс. случаев ЗНО, при этом рост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4,4% [3]. На конец 2021 г. на учете в территориальных

онкологических учреждениях стояли 3,9 млн человек, а совокупный показатель распространенности онкозаболеваний составил 2690,5 на 100 тыс. населения.

Среди наиболее распространенных злокачественных опухолей как в Российской Федерации, так и во всем мире следует отметить рак молочной железы, рак легкого, рак кожи, колоректальный рак, рак предстательной железы и рак желудка [1, 3]. Хотя рак молочной железы, рак предстательной железы, рак кожи и колоректальный рак характеризуются высокой заболеваемостью, число смертей, связанных с ними, пропорционально невелико, что отражает значительный прогресс, достигнутый в борьбе с этими типами рака. Однако существуют и другие варианты рака, которые требуют дальнейших усилий

Информация об авторах / Information about the authors

Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», зав. отд. лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе, зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 отд. лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-code: 7708-5775

Феоктистова Полина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд.-нием №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», доц. каф. клинической онкологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Anton V. Snegovoy – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0170-5681

Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Polina S. Feoktistova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0340-7119

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

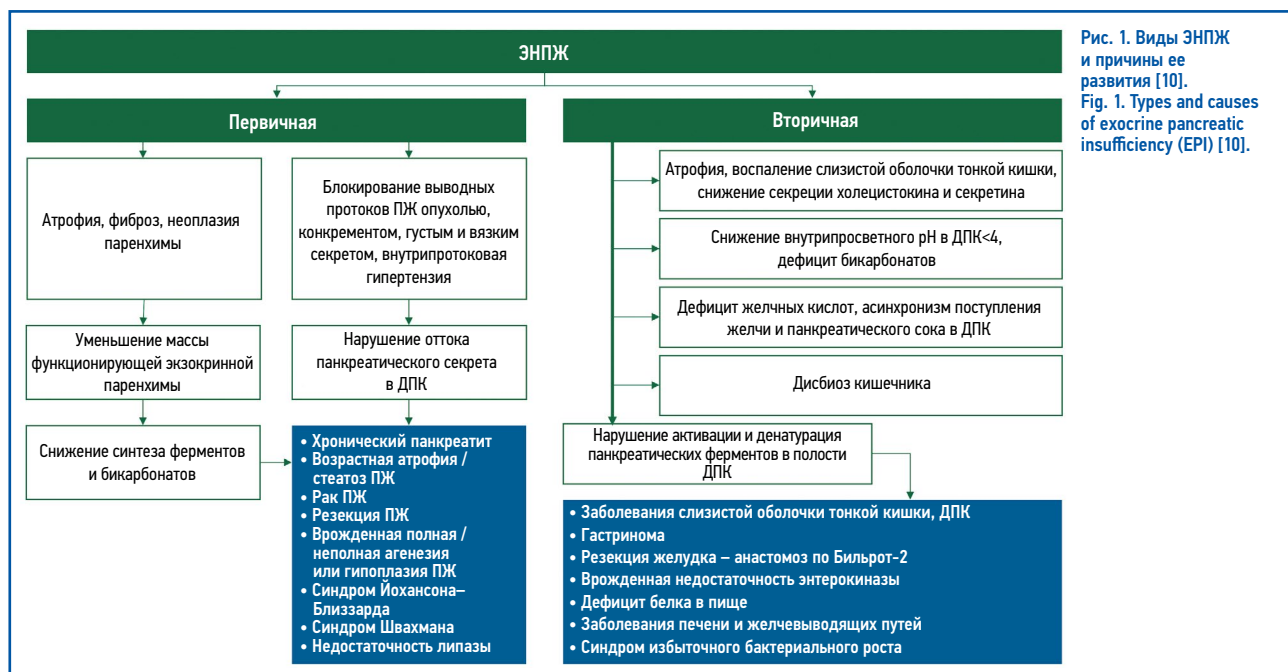


Таблица 1. Механизм развития ЭНПЖ после хирургических операций [12]
Table 1. The mechanism of EPI development after surgeries [12]

Хирургическая операция	Влияние хирургической операции			
	Сниженная нервная стимуляция панкреатической секреции	Сниженная гормональная стимуляция панкреатической секреции	Асинхрония между опорожнением желудка и билиопанкреатической секрецией	Потеря ткани ПЖ
Панкреодуоденэктомия	+	+	+	+
Панкреатоюностомия	+	+	+	–
Полная резекция желудка	+	+	+	–
Частичная резекция желудка	+	+	+	–

по профилактике, раннему выявлению и эффективному лечению, что относится к тем видам злокачественных опухолей, при которых высока доля смертельных исходов, например к раку печени, легких, пищевода, поджелудочной железы (ПЖ).

Важно отметить, что в Российской Федерации вопросы сопроводительной терапии пациентов с онкологическими заболеваниями недостаточно урегулированы с точки зрения не только клинических рекомендаций, но и их оплаты. Согласительные документы, утвержденные Минздравом России, отсутствуют, хотя существуют рекомендации, выпущенные отдельными обществами специалистов, такие как рекомендации по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [4] или протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) [5]. В данных рекомендациях представлены протоколы ведения пациентов с отдельными осложнениями, среди которых анемия, диарея, экзокринная недостаточность ПЖ, синдром анорексии-кахексии и другие, однако приведенные протоколы не являются стандартизированными. В то же время сопроводительная терапия должна занимать важное место в лечении онкологических больных, в связи с тем что качество и продолжительность жизни пациентов во многом зависят от адекватности проводимого комплексного лечения. Применение новых схем терапии позволило значительно улучшить выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями, однако зачастую эти схемы связаны со значительной токсичностью или само заболевание ассоциировано с высоким риском развития осложнений, ввиду чего пациентам требуется сопроводительное лечение, которое позволит улучшить переносимость основной терапии.

В обзоре обсуждаются диагностика и лечение экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ) у онкологических пациентов как одного из частых осложнений ЗНО.

Типы ЭНПЖ

ЭНПЖ определяют как состояние, при котором количества секретируемых панкреатических ферментов недостаточно для поддержания нормального пищеварения [6–8]. Среди причин ЭНПЖ можно выделить [9]:

- 1) нарушение продукции ферментов ПЖ;
- 2) нарушение регуляции секреции ферментов ПЖ;
- 3) нарушение доставки ферментов;
- 4) повышенное разрушение ферментов.

Разделяют два вида ферментной недостаточности: первичную и вторичную [10, 11] (рис. 1, табл. 1).

Первичная ЭНПЖ может быть абсолютной и относительной. Абсолютная первичная ЭНПЖ развивается вследствие уменьшения функционирующей экзокринной части органа на фоне атрофии, фиброза, резекции или замещения объемными образованиями. Относительная ЭНПЖ наблюдается при нарушении оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в результате обструкции протоков ПЖ густым секретом, преципитатом, конкрементами, стриктурами, кистой или опухолью [10].

Вторичная ЭНПЖ связана с нарушением работы панкреатических ферментов в полости тонкой кишки и обнаруживается, как правило, при функциональной или органической патологии желудка, ДПК и билиарной системы. При поступлении в ДПК ферменты ПЖ активируются, а стимулированные химусом энтероциты в свою очередь секретируют секретин и холецистокинин, регулирующие выработку ферментов и бикарбонатов клетками ПЖ. При ряде состояний (см. рис. 1)

Таблица 2. Общие симптомы для ЭНПЖ и других нарушений при РПЖ [18]
Table 2. Common symptoms for EPI and other disorders in patients with pancreatic cancer [18]

Симптомы	ЭНПЖ	Хирургическое изменение анатомии / денервация	СИБР	Химиотерапия	Факторы метаболизма опухолевых клеток
Диарея	++	++	++	++	
Стеаторея	++		++	+	
Обильный и зловонный стул	++		++	+	
Частый стул	+	++	+	+	
Выраженный метеоризм	+		+	+	
Дискомфорт / боль в животе	+	+	+	+	
Вздутие живота	+		+	++	
Недостаточность питания / уменьшение массы тела	++		+	+	++
Дефицит жирорастворимых витаминов	+			по причине тошноты	

Примечание. + – часто, не всегда; ++ – очень часто.

формируются условия для инактивации ферментов ПЖ [10]. Кроме того, может встречаться сочетание первичной и вторичной ЭНПЖ.

Снижение экзокринной функции может развиваться после резекции ПЖ и/или повреждения ее тканей [13]. Постпрандиальная секреция ПЖ стимулируется вагусным рефлексом, а также гормоном холецистокинином, секретруемым в ДПК [14]. S-клетки ДПК продуцируют просекретин, который под действием желудочного сока при низких значениях pH превращается в секретин, который в свою очередь стимулирует выработку бикарбонатов ПЖ и увеличивает объем панкреатического секрета [15]. Секретин также опосредованно (через секрецию холецистокинина) приводит к увеличению продукции желчи и кишечного сока. Холецистокинин продуцируется I-клетками ДПК и стимулирует сокращение гладкомышечных клеток желчного пузыря, расслабление сфинктера Одди. Холецистокинин также увеличивает секрецию ПЖ. В связи с этим анатомическая реконструкция области ДПК может способствовать мальабсорбции и развитию ЭНПЖ [13, 14].

Изменения секреции и/или активности ферментов ПЖ приводят к нарушению всасывания питательных веществ, при этом нарушается всасывание жиров, белков и жирорастворимых витаминов. ЭНПЖ проявляется диареей, стеатореей, болями, тяжестью в животе, метеоризмом и вздутием [16]. Эти симптомы обычно возникают тогда, когда количество потребляемых жиров, белков и углеводов превышает пищеварительную способность ПЖ. Пациенты с ЭНПЖ часто вносят изменения в свой рацион, уменьшают потребление жирных продуктов, в результате чего стеаторея и другие симптомы могут не наблюдаться [17].

Наиболее очевидными причинами развития ЭНПЖ у онкологических пациентов являются рак ПЖ (РПЖ), рак желудка, состояние после панкреатодуоденальной резекции, панкреатэктомии, эзофагэктомии и гастрэктомии. В то же время причинами ЭНПЖ являются такие состояния, как дуоденит, мукозит и синдром избыточного бактериального роста (СИБР) на фоне проводимой противоопухолевой терапии (особенно при опухолях головы и шеи), а также применение моноклональных антител в лечении онкологических пациентов [18].

У онкологических больных во время противоопухолевой лекарственной терапии могут наблюдаться диарея, потеря веса, несмотря на хороший аппетит, нерегулярный стул, стеаторея и боли в животе. Приведенные симптомы могут сигнализировать о панкреатической недостаточности [19]. Важно отметить, что снижение массы тела и диарея у пациентов с онкологическими заболеваниями могут ошибочно трактоваться как побочные эффекты противоопухолевого лекарственного лечения (табл. 2) [18]. Однако химиолучевая терапия оказывает прямое влияние на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при поражении которых может развиваться ЭНПЖ.

Клиническими проявлениями ЭНПЖ являются синдромы мальабсорбции и мальдигестии (нарушение усвоения основных питательных веществ и/или микронутриентов, их переваривания и переноса) с развитием трофологической

недостаточности [10]. В результате у пациента может возникнуть мальнутриция – синдром недостаточности питания. Данные состояния тесно взаимосвязаны: из-за недостаточной выработки ферментов для переваривания питательных веществ, особенно жиров и белков, организм не может усваивать нутриенты, поступающие с пищей. Прогрессирование ЭНПЖ может приводить к дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), общего белка и альбумина. Как результат пациенты сталкиваются с потерей массы тела, увеличением риска остеопении и остеопороза (из-за дефицита витамина D), увеличением сердечно-сосудистых рисков. В некоторых случаях на фоне ЭНПЖ развивается дефицит витамина В₁₂ из-за нарушений всасывания в тонкой кишке. Дефицит витамина В₁₂ связан с развитием анемии и неврологических нарушений [12, 20–22].

Корреляция между ЭНПЖ и мальнутрицией, возникающей в результате дефицита питательных веществ и мальабсорбции, должна находиться в центре внимания лечащего врача из-за риска долгосрочных осложнений. Мальнутриция, возникающая в результате ЭНПЖ, связана с повышенным риском инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, саркопении (потери массы и функции скелетных мышц) и остеопороза, что ведет к снижению качества жизни и увеличению смертности [23–26].

Рак поджелудочной железы и ЭНПЖ

РПЖ – одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний, которая, согласно данным International Agency for Research on Cancer, WHO 2020 г., занимает 9-е место в структуре онкологической смертности в мире [6, 27]. В 2021 г. ПЖ была одной из ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости обоих полов в России – 3,3% общего количества случаев (3,5% у мужчин и 3,1% у женщин) [3]. Среднегодовые показатели заболеваемости населения РПЖ выросли с 2011 по 2021 г. с 10,43 случая на 100 тыс. населения до 13,10 случая на 100 тыс. населения (+31,08%).

Популяционные исследования, проведенные в разных странах, показывают низкую 5-летнюю выживаемость у пациентов с РПЖ, которая составляет 3–12% [28–33], однако при этом наблюдается тренд на увеличение 5-летней выживаемости, который в первую очередь связан с появлением и внедрением новых схем медикаментозной терапии. 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. В то же время необходимо уделять внимание и поддерживающей терапии при РПЖ. Важнейшей ее составляющей является компенсация ЭНПЖ, которая в разной степени выраженности встречается почти у всех больных. Вероятность возникновения ЭНПЖ при РПЖ доходит до 60%, после панкреатодуоденальных резекций – до 90% [34], а по некоторым источникам – и до 100% [18]. Ввиду высокого риска развития ЭНПЖ пациентам с РПЖ показана ферментозаместительная терапия (ФЗТ).

Адекватная компенсация экзокринной функции ПЖ позволяет поддерживать нутритивный статус и проводить противоопухолевое лечение, в то время как отсутствие ФЗТ ухудшает прогноз заболевания. Так, ЭНПЖ связана с невозможностью своевременного проведения хирургического вмешательства из-за астении, снижением выживаемости вследствие худшей переносимости химиотерапевтического лечения, низким качеством жизни [35].

Клиническая практика назначения ФЗТ в разных странах отличается. Так, в Великобритании придерживаются подхода, в котором ФЗТ рекомендована всем пациентам с РПЖ без необходимости диагностического подтверждения ЭНПЖ [36], в то время как Международная исследовательская группа по хирургии ПЖ (International Study Group on Pancreatic Surgery) рекомендует рутинное начало ФЗТ в течение 6 мес после дистальной панкреатэктомии [37], а в Бельгии в настоящее время не существует конкретных рекомендаций по ФЗТ при РПЖ. В Российской Федерации только начинают появляться изменения в согласительных документах, одобренных Минздравом России, однако существуют рекомендации по ФЗТ при РПЖ от RUSSCO [4].

Злокачественные опухоли любой локализации и ЭНПЖ: менее очевидные причины ЭНПЖ

Пациенты, перенесшие операцию на органах ЖКТ, подвержены высокому риску развития ЭНПЖ, следовательно, эффективное лечение этого осложнения и связанного с ним нарушения питания должно быть ключевой частью послеоперационного ведения больных [38]. Анатомические изменения вследствие операций на ПЖ, желудке и ДПК могут приводить к ЭНПЖ.

Однако не только хирургическое вмешательство может способствовать появлению у онкологических пациентов ЭНПЖ. Как уже отмечалось ранее, ЭНПЖ может быть обусловлена менее очевидными причинами, такими как дуоденит, мукозит и СИБР. При этом противоопухолевая терапия связана со значительной токсичностью для пищеварительной системы [39].

Одним из самых частых нежелательных явлений, связанных с противоопухолевой терапией, является диарея – серьезное и потенциально опасное для жизни осложнение многих противоопухолевых лекарственных препаратов. Диарея нередко приводит к нарушению дозирования препаратов при большинстве многокомпонентных режимов лекарственного лечения, включающих цитостатики, таргетные препараты или иммунотерапию. Для адекватного поддерживающего лечения часто требуется госпитализация [40]. Диарея может быть дозозимитирующим и основным нежелательным явлением при применении режимов противоопухолевой терапии с фторпиримидинами с иринотеканом. Частота ранней диареи при применении этих препаратов достигает 50% [41]. Для многих ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), таких как афатиниб, цертитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, сорафениб, сунитиниб и других, а также для ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (алпелисиб) диарея занимает второе место среди нежелательных явлений по частоте после сыпи. При применении ИТК (таблетированных препаратов) необходим постоянный контроль пациента на предмет развития диареи, как и в ситуации с химиотерапевтическими агентами, диарея при применении ИТК может быть дозозимитирующей [42–46]. Необходимо помнить о том, что диарея на фоне любой противоопухолевой лекарственной терапии может быть следствием ЭНПЖ.

Другим частым нежелательным явлением при проведении противоопухолевой терапии является мукозит – воспалительное или воспалительно-язвенное поражение слизистых ЖКТ. Наиболее часто мукозиты развиваются у пациентов, получающих химиолучевую терапию (30–40%), а при проведении химиолучевой терапии органов головы и шеи частота мукозитов возрастает до 90% [47]. Изменение слизистой ЖКТ и полости рта при мукозитах вызывает боль и приводит к неспособности нормально питаться, потере веса. Часто пациентам с мукозитом приходится изменять режим химиотерапии, что может ухудшать прогноз при ЗНО. Различные противоопухолевые

лекарственные препараты могут вызывать мукозит, в том числе и препараты с молекулярно-направленным воздействием (цетуксимаб, панитумумаб), ИТК [48, 49].

Частота развития мукозита зависит не только от режима терапии, дозы препаратов и количества циклов, но и от особенностей пациента. Так, женщины имеют больший риск развития тяжелого мукозита при лечении 5-фторурацилом, как и пациенты с дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы, критичного фермента катаболизма 5-фторурацила [50, 51]. В результате нарушения целостности слизистой оболочки ДПК нарушается выработка секретина и холецистокинина. Их дефицит приводит к вторичной недостаточности выработки ферментов ПЖ. Следовательно, мукозит может являться одной из причин ЭНПЖ.

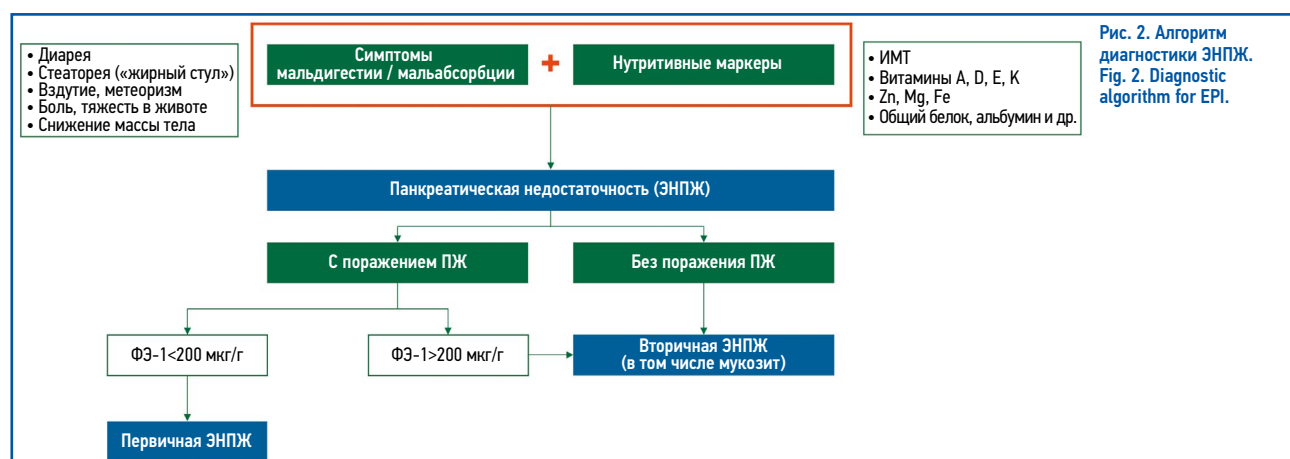
В лечении онкологических заболеваний в последние годы широко применяются ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), включая ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PD-L1. Использование ИКТ сопряжено с риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений, одним из которых является внешесекреторная недостаточность ПЖ [52]. Проявления повреждения ПЖ, вызванного применением ИКТ, могут варьировать от асимптоматического повышения липазы/амилазы до клинического панкреатита, от незначительной гипергликемии до диабетического кетоацидоза. Механизмы, вызывающие повреждение ПЖ при применении ИКТ, в настоящее время недостаточно изучены.

Лечение онкологических заболеваний может нарушать баланс микробиоты кишечника, что способствует чрезмерному росту патогенных бактерий – возникновению СИБР. СИБР прежде всего появляется из-за цитотоксического воздействия препаратов на быстро делящиеся клетки. В результате уменьшается количество *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, но увеличивается количество патогенных видов. Вызванный химиотерапией мукозит усугубляет это состояние, создавая среду, способствующую избыточному бактериальному росту и ослаблению иммунного ответа [53]. В ряде исследований сообщалось о распространенности СИБР, связанного с онкологическим лечением. Так, исследование с участием пациентов с колоректальным раком, проходящих радиотерапию, выявило значимое снижение бактериального разнообразия в кишечнике, что коррелировало с появлением диареи и других желудочно-кишечных симптомов [54]. В другом исследовании, проведенном на лабораторных животных, получавших фторурацил, симптомы СИБР, такие как диарея во время и после терапии, а также бактериальная диссеминация в лимфатические узлы по ходу ЖКТ, наблюдались у 1/2 животных [55].

Существует ряд патогенетических механизмов, которые могут связывать ЭНПЖ и СИБР. Дефицит панкреатического секрета и ферментов, а также нарушения полостного пищеварения приводят к накоплению в просвете переваренных нутриентов, в первую очередь жиров, которые являются субстратом для развития бактерий. Токсины микроорганизмов могут инактивировать мембранные ферменты щеточной каемки тонкой кишки, в результате чего нарушается мембранное пищеварение. Кроме того, токсины могут стимулировать секрецию воды в просвет кишечника, вызывая диарею. Вторичное нарушение моторики тонкой кишки проявляется болевым синдромом и диареей. Разрушение бактериями ферментов ПЖ в ДПК и начальных отделах тощей кишки усугубляет вторичную ЭНПЖ [56, 57].

Пациенты с нутритивной недостаточностью без ЭНПЖ

Необходимо учитывать, что у многих пациентов с онкологическими заболеваниями развивается нутритивная недостаточность при отсутствии ЭНПЖ. В патогенезе нутритивной недостаточности можно выделить 3 основных синдрома, тесно связанных и зачастую неотделимых друг от друга: синдром анорексии-кахексии (САК), синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма, синдром кишечной недостаточности. В условиях ограниченного доступа к оценке нутритивных маркеров одним из ключевых показателей, используемых для диагностики нутритивной недостаточности, является индекс массы



тела (ИМТ). Нутритивную поддержку таких пациентов следует начинать, если ожидается, что пациент не сможет питаться обычным путем более 7 сут или что прием пищи будет недостаточным (<60% суточной потребности) более 1–2 нед [58]. В таких случаях для поддержания адекватного питания может потребоваться ФЗТ. Показано, что ФЗТ в сочетании с нутритивной поддержкой ассоциируется с более продолжительной общей выживаемостью у пациентов с метастатическим РПЖ [59].

Нутритивный статус влияет на эффективность лечения и выживаемость пациента. Недоедание и кахексия (крайняя степень истощения) описаны во множестве исследований как прогностические факторы, связанные с неблагоприятным исходом, более низкой эффективностью лечения из-за плохой переносимости, более высокой стоимостью лечения и более частыми госпитализациями, а также со снижением качества жизни [60, 61]. Наибольшему риску подвержены пациенты с поздними стадиями рака, а также те, кто госпитализирован неоднократно [62]. Несмотря на то что при госпитализации врачи должны проводить оценку питания пациента, саркопения и кахексия по-прежнему плохо выявляются и не лечатся [63].

САК у онкологических пациентов развивается ввиду невозможности полноценно питаться и усваивать пищу, или ввиду основного заболевания, или вследствие проведения терапии. САК характеризуется потерей массы тела, связанной со снижением мышечной массы и жировой ткани [64]. В связи с этим пациентам с онкологическими заболеваниями с риском развития САК рекомендованы комплексная оценка нутритивного статуса и проведение соответствующей коррекции, в том числе адекватными дозами ФЗТ [35]. Важно учесть, что пациенты с САК, как правило, питаются небольшими порциями, в связи с чем дозы ФЗТ в данном случае могут быть ниже, чем у других пациентов.

Диагностика и лечение ЭНПЖ

Заподозрить ЭНПЖ у любого онкологического пациента можно при наличии симптомов мальдигестии, мальабсорбции и изменении нутритивных маркеров [17]. Важно отметить, что симптоматика ЭНПЖ может быть стерта. Симптомы мальабсорбции у пациентов с ЭНПЖ развиваются только тогда, когда количество пищи превосходит остаточную пищеварительную способность секрета ПЖ. Кроме того, пациенты часто самостоятельно сокращают потребление жиров и иных трудноперевариваемых продуктов, чтобы уменьшить или избежать стеатореи. Соответственно, диарея, метеоризм, вздутие живота или спазмы в животе не всегда выявляются у пациентов с ЭНПЖ. Потеря массы тела может быть поздним проявлением. В этой связи требуется целенаправленное выявление маркеров мальнутриции. У пациентов с ЭНПЖ часто наблюдается дефицит жирорастворимых витаминов, витамина В₁₂, различных белков, таких как преальбумин, ретинол-связывающий белок, аполипопротеины, липопротеины высокой плотности, трансферрин, а также железа, магния и цинка [17].

Таким образом, целесообразно проведение диагностики ЭНПЖ на основании оценки маркеров нутритивного статуса: антропометрии (ИМТ, толщины кожно-жировой складки, окружности мышц на уровне середины плеча), уровней жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), белков (общего белка, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего белка, трансферрина), микроэлементов (железа, магния, цинка), а также витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, метаболизм которой тесно связан с метаболизмом витамина В₁₂.

По результатам заседания Совета экспертов 11 апреля 2024 г. разработан Алгоритм диагностики ЭНПЖ (рис. 2).

При наличии симптомов, среди которых стеаторея, снижение массы тела, и изменении нутритивных параметров следует задуматься о наличии вторичной недостаточности ПЖ. Если у пациента поражена ПЖ (например, при РПЖ), то для подтверждения диагноза при доступности проводится тест на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1). Эластаза является специфичным для ПЖ человека ферментом, который не разрушается при кишечном транзите. Следовательно, концентрация ФЭ значимо коррелирует с секрецией фермента ПЖ [17]. Значение <200 мкг/г свидетельствует о наличии у пациента первичной недостаточности ПЖ, что является показанием для назначения пожизненной ФЗТ. При показателе ФЭ-1, превышающем 200 мкг/г, необходимо исключить вторичные причины панкреатической недостаточности. Следует отметить, что «золотым стандартом» диагностики ЭНПЖ является оценка коэффициента абсорбции жира, однако данный показатель в рутинной врачебной практике не применяется ввиду его трудоемкости (необходимости сбора кала в течение 72 ч с соблюдением стандартной диеты, содержащей 100 г жиров). Коэффициент абсорбции жира является основным инструментом в клинических исследованиях [65].

В неоднозначной ситуации при подозрении на наличие ЭНПЖ врач-онколог может назначить ФЗТ на 4–6 нед для оценки ответа на терапию или до окончательного подтверждения диагноза. При сниженном потреблении пищи, например при изменении вкуса на фоне химиотерапии, возможно назначение ФЗТ для улучшения пищеварения. У пациента, перенесшего тотальную панкреатэктомию, проведение диагностических тестов не требуется, а ФЗТ назначается сразу после операции [66, 67]. Методы визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) могут предоставить дополнительную информацию о состоянии ПЖ, но они недостаточно точны для диагностики ЭНПЖ [17].

Стандартом лечения при ЭНПЖ является ФЗТ, однако частота ее назначения у онкологических больных невелика. По данным метаанализа 9 наблюдательных когортных исследований, частота назначения ФЗТ при РПЖ до операции составляет 44%, а через 6 мес после проведения операции – 74% [68]. В целом данные о частоте назначения ФЗТ ограничены и неоднородны.

Показано, что ФЗТ может улучшать состояние пациентов с неоперабельным РПЖ. Так, согласно метаанализу

11 исследований [69], ФЗТ позволила увеличить продолжительность жизни у пациентов с РПЖ на 3,8 мес (95% доверительный интервал – ДИ 1,37–6,19). ФЗТ приводила к значимому увеличению массы тела по сравнению с плацебо после 8 нед лечения. Согласно результатам другого исследования с участием 469 пациентов после панкреатодуоденэктомии по поводу периапулярного рака [70] медиана выживаемости у пациентов, получавших ФЗТ, была на 6,4 мес больше по сравнению с теми, кто не получал ФЗТ (26,7 мес vs 33,1 мес, $p=0,034$, отношение рисков – ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98).

В настоящее время для коррекции панкреатической недостаточности должны применяться препараты панкреатина в капсулах, содержащие частицы с кишечнорастворимой оболочкой. В качестве препарата выбора для ФЗТ выступает панкреатин в минимикросферах. Важно отметить, что панкреатин в таблетках и панкреатин растительного происхождения в настоящее время не рекомендованы для применения у пациентов с ЭНПЖ. Капсулы, содержащие минимикросферы (Креон®), являются препаратом выбора ввиду минимального размера частиц, обеспечивающих наиболее физиологичный процесс пищеварения [71]. Мельчайший размер частиц позволяет обеспечивать максимальную площадь соприкосновения с химусом и одновременное с ним прохождение из желудка в ДПК с каждой порцией.

Применение более крупных частиц панкреатина ассоциировано с меньшей эффективностью ФЗТ [11, 71–76]. Эффективность и безопасность минимикросфер панкреатина подтверждены в исследованиях. Согласно ретроспективному анализу данных 160 пациентов с нерезектабельным РПЖ [77] прием препарата Креон® в стартовой дозировке 50 000 ЕД на прием пищи ассоциировался с более продолжительной выживаемостью у пациентов со значимым снижением массы тела (>10% в течение 6 мес) по сравнению с пациентами, не получавшими ФЗТ (ОР 2,52, 95% ДИ 1,55–4,11; $p<0,001$). В другом исследовании 91 пациент с нерезектабельным РПЖ и диагностированной ЭНПЖ получал химиотерапию и панкреатин в дозе 48 000 ЕД липазы в каждый прием пищи в течение 16 нед [78]. У пациентов, получавших ФЗТ, наблюдалась тенденция к улучшению нутритивного статуса, выражавшаяся в изменении ИМТ к 16-й неделе от исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию ($p<0,001$ для изменения ИМТ). В еще одном ретроспективном исследовании с участием 110 пациентов с аденокарциномой ПЖ, получающих химиотерапию (гемицитабином и наб-паклитакселом), при проведении ФЗТ препаратами панкреатина через 3 мес отмечались снижение выраженности симптомов нарушенного пищеварения и значимое увеличение выживаемости (выживаемость через 2 года составила 27,9% в группе ФЗТ и 0% в группе пациентов, не принимавших панкреатин) [79]. У больных, принимавших панкреатин, наблюдали уменьшение частоты вздутия и жирного стула ($p=0,003$), а также снижение частоты стула ($p<0,0001$) в отличие от группы пациентов, не принимавших ФЗТ ($p=0,18$ и $0,12$ соответственно). Согласно результатам ретроспективного анализа данных 469 пациентов с ЭНПЖ после панкреатодуоденэктомии по поводу периапулярного рака [70] ФЗТ ассоциировалась с увеличением медианы выживаемости: данный показатель при приеме ФЗТ составил 33,1 мес, тогда как без ФЗТ – 26,7 мес (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98, $p=0,034$).

Выбор доз для ФЗТ ЭНПЖ

Врач-онколог является главным врачом для пациента с онкологическим заболеванием. В его компетенцию входит принятие решений по назначению любой терапии, в том числе ФЗТ, поэтому при подозрении на панкреатическую недостаточность и для улучшения пищеварения он может самостоятельно назначить препараты панкреатина. В случае сложностей в постановке диагноза, особенно при вторичных механизмах панкреатической недостаточности, онколог может привлечь к консультации врача-гастроэнтеролога и/или терапевта.

При ЭНПЖ в настоящее время рекомендуется доза 40 000–75 000 ЕД липазы на основной прием пищи. Обоснованием

дозы ФЗТ является физиологический уровень выработки липазы ПЖ. В норме ПЖ вырабатывает 360 000–720 000 ЕД липазы на каждый прием пищи [9–11]. ЭНПЖ развивается при утрате 90–95% ацинарной ткани. Для компенсации экзокринной функции ПЖ и предотвращения мальабсорбции достаточно компенсировать 10% липазы, секретируемой в физиологических условиях [9–11]. Таким образом, на основной прием пищи должно приходиться 40 000–50 000 ЕД, а на промежуточный прием пищи (перекус) – 25 000–40 000 ЕД.

Ответ на лечение определяется несколькими факторами, включая степень остаточной внешнесекреторной функции ПЖ, а также содержание жира в пище. Из-за различий в остаточной секреции ПЖ и выработке липазы терапия должна быть индивидуализирована в зависимости от тяжести симптомов и реакции на лечение. Ответ на ФЗТ должен оцениваться по улучшению симптомов, включая консистенцию стула, потерю видимого жира или маслянистых капель в стуле и увеличение массы тела. Следует отметить, что ФЗТ не влияет на показатели ФЭ-1, в связи с чем данный анализ не должен использоваться для корректировки дозы [80]. Контроль эффективности проводимой терапии осуществляется не только по оценке клинической картины, но и по маркерам нутритивного статуса. При недостаточной эффективности ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует рассмотреть увеличение дозы, а при сохранении симптомов мальабсорбции на фоне высоких доз панкреатической липазы может быть рекомендовано назначение препаратов, подавляющих желудочную секрецию, – ингибиторов протонной помпы.

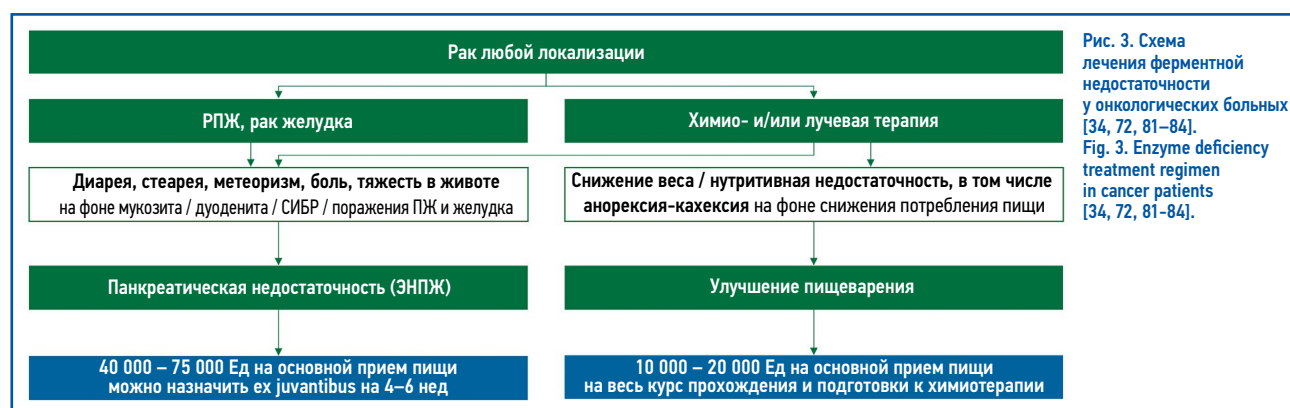
Ферментные препараты при первичной панкреатической недостаточности рекомендовано назначать пожизненно с контролем каждые 6–12 мес, однако доза может варьировать в зависимости от многих факторов, в том числе от выполнения пациентами рекомендаций по диете. После тотальной панкреатэктомии и при опухолевой деструкции головки ПЖ ФЗТ может назначаться без проведения диагностических тестов [4, 5]. Вторичная панкреатическая недостаточность предполагает курсовой прием ферментов. При нутритивной недостаточности на фоне сниженного потребления пищи панкреатические ферменты могут назначаться с целью улучшения пищеварения (для улучшения переваривания пищи при нерегулярном, ограниченном питании, при изменении пищевого поведения) [84]. Общие принципы применения ФЗТ у онкологических больных суммированы на рис. 3.

Российские и международные рекомендации по ФЗТ при ЭНПЖ

Исследования показали, что до 100% пациентов с РПЖ подвержены риску ЭНПЖ [18]. Согласно европейской практике лечения больных РПЖ [85] использование ФЗТ рекомендовано для поддержания массы тела и повышения качества и продолжительности жизни. Стандартизация доз в клинических исследованиях не проводилась, однако в ряде согласительных документов прослеживается общая тенденция: на основной прием пищи – 20 000–50 000 ЕД липазы, на перекусы – 1/2 дозы. В то же время наблюдается общемировой тренд на увеличение дозировок ФЗТ при ЭНПЖ. Так, в испанских рекомендациях указывается стартовая доза 75 000 ЕД на прием пищи [18].

Лечение пациентов с ЭНПЖ в Российской Федерации не стандартизировано ввиду отсутствия клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом России. Имеются отдельные рекомендации по хроническому панкреатиту, муковисцидозу. В то же время в ряде других рекомендаций отмечается польза приема ферментов [18, 86, 87]. В этом году ожидается публикация новых европейских рекомендаций по ЭНПЖ, в которой отдельным блоком выделены РПЖ, хирургические операции на ПЖ, желудке, пищеводе и прочие состояния, приводящие к ЭНПЖ [88].

В рекомендациях RUSSCO отмечается, что у пациентов с ЭНПЖ в первую очередь используют препараты панкреатина в виде минимикросфер <2 мм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой [4]: их прием способствует оптимальному



перемешиванию с пищей и повышает эффективность препарата в среднем на 25%. Препараты панкреатина являются наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, не оказывающими при этом влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника. Кроме того, их прием не влияет на секрецию собственных ферментов поджелудочной железой. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) также рекомендует ФЗТ минимикросферами панкреатина [5, 89]. Таблетированный панкреатин не рекомендован и не должен применяться у пациентов с ЭНПЖ. RUSSCO отмечает, что минимальная доза липазы, необходимая для адекватной ФЗТ, составляет около 200 000 ЕД/сут, после панкреатэктомии – не менее 300 000 ЕД/сут, при этом рекомендуется назначать 75 000–80 000 ЕД липазы на основной прием пищи, 40 000–50 000 ЕД в зависимости от калорийности принимаемых продуктов – на промежуточный, 10 000 ЕД – при перекусе при небольшом приеме пищи.

В рекомендациях RUSSCO отмечается [4], что даже комплексная диагностика и адекватный подбор дозы препаратов не могут гарантировать абсолютную эффективность терапии. Причинами могут стать кислотная агрессия при прохождении через желудок (в таких случаях рекомендовано назначение ингибиторов протонной помпы), некорректная фармакокинетика ферментных препаратов (в связи с этим рекомендованной формой препарата являются мельчайшие минимикросферы, равномерно перемешивающиеся с химусом и имеющие максимальную площадь соприкосновения с химусом), а также назначение неадекватно низких доз ферментов для снижения общей стоимости лечения.

Заключение

ФЗТ можно применять при панкреатической недостаточности и для улучшения пищеварения.

ЭНПЖ, в том числе вторичная, широко распространена у онкологических пациентов. На ранних стадиях ЭНПЖ может быть латентной и проявляться мальнутрицией, но даже на более поздних стадиях симптомы ЭНПЖ могут быть схожи с симптомами онкологических заболеваний или маскироваться состоянием после прохождения химиолучевой терапии. Важно отметить, что противоопухолевая терапия сама по себе может также приводить к ЭНПЖ.

В настоящее время диагностика и лечение ЭНПЖ не отражены в согласительных документах и клинических

рекомендациях Минздрава России по соответствующим нозологиям, однако ведущие онкологические сообщества RUSSCO и RASSC отмечают важность применения ФЗТ.

Для улучшения пищеварения в случае сниженного потребления пищи при нутритивной недостаточности может потребоваться ФЗТ 10 000–20 000 ЕД липазы на прием пищи.

При подозрении на ЭНПЖ диагностику и коррекцию состояния может проводить врач любой специальности, в том числе врач-онколог. В помощь практикующим врачам разработан алгоритм, учитывающий пациентов с раком любой локализации. При подозрении на ЭНПЖ рекомендовано назначение ФЗТ ex juvantibus на 4–6 нед в дозировке 40 000–75 000 ЕД липазы на основной прием пищи. Назначение ФЗТ позволяет улучшать переносимость противоопухолевого лечения, позитивно влиять на качество жизни и прогноз пациента. Препаратом выбора при проведении ФЗТ является панкреатин в минимикросферах (Креон®).

Необходимо проведение дальнейших исследований по определению места и дозировок ФЗТ для коррекции нутритивной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями без ЭНПЖ.

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

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660
- Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. International Agency for Research on Cancer, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>. Accessed: 15.08.2024.
- Каприн А., Старинский В., Шахзадова А. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФНБУ «МНИОИ радиологии» Минздрава России, 2022 [Kaprin A, Starinskii V, Shakhzadova A. Zlokachestvennye novobrazovaniia v Rossii v 2021 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FNBU "MNIOI radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Практические рекомендации по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2023>. Ссылка активна на 15.08.2024 [Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu oslozhnenii zlokachestvennykh opukholei i protivopukholevoi lekarstvennoi terapii. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2023>. Accessed: 15.08.2024 (in Russian)].
- Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А., и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова.

- 7-е изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2023 [Kononenko IB, Snegovoi AV, Kliasova GA, et al. Protokoly klinicheskikh rekomendatsii podderzhivaiushchei terapii v onkologii. Pod red. MI Davydova. 7-e izd., pererab. i dop. Moscow: ABV-press, 2023 (in Russian)].
6. 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
 7. 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
 8. Kolbeinsinn 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
 9. Keller J, Luyer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54(Suppl. 6):vi1-28. DOI:10.1136/gut.2005.065946
 10. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Кучерявый Ю.А. Принципы заместительной ферментной терапии при экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013;1:68-74 [Maev IV, V'uchnova ES, Kucheriavyy YuA. Principles of enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2013;(1):68-74 (in Russian)].
 11. 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*. 2018;28(2):72-100 [Ivashkin VT, Mayev IV, Okhlobystin AV, et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):72-100 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100
 12. Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Luyer P, Lerch MM. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Dig Dis*. 2020;38(1):53-68. DOI:10.1159/000501675
 13. Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatol*. 2015;15(5):449-55. DOI:10.1016/j.pan.2015.06.003
 14. 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
 15. Gullo L, Priori P, Costa PL, et al. Action of secretin on pancreatic enzyme secretion in man. Studies on pure pancreatic juice. *Gut*. 1984;25(8):867-73. DOI:10.1136/gut.25.8.867
 16. Imrie CW, Connert G, Hall RI, Charnley RM. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32 Suppl. 1:1-25. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04437.x
 17. Domínguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54. DOI:10.1097/MOG.0000000000000459
 18. 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
 19. Liu Y, Zhang H, Zhou L, et al. Immunotherapy-Associated Pancreatic Adverse Events: Current Understanding of Their Mechanism, Diagnosis, and Management. *Front Oncol*. 2021;11:627612. DOI:10.3389/fonc.2021.627612
 20. 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
 21. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):337-47. DOI:10.1016/j.bpg.2010.03.006
 22. Ankar A, Bhimji SS. Vitamin B12 Deficiency. *StatPearls*. 2022.
 23. Kuan LL, Dennison AR, Garcea G. Prevalence and Impact of Sarcopenia in Chronic Pancreatitis: A Review of the Literature. *World J Surg*. 2021;45(2):590-9. DOI:10.1007/s00268-020-05828-0
 24. de la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):277-83. DOI:10.1111/jgh.14460
 25. Bresnahan KA, Tanumihardjo SA. Undernutrition, the acute phase response to infection, and its effects on micronutrient status indicators. *Adv Nutr*. 2014;5(6):702-11. DOI:10.3945/an.114.006361
 26. Krishnamurthy DM, Rabiee A, Jagannath SB, Andersen DK. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):507-20. DOI:10.2147/tcrm.s3196
 27. Data visualization tool for exploring the global cancer burden in 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed: 17.11.2023.
 28. 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
 29. 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
 30. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694-705. DOI:10.3748/wjg.v22.i44.9694
 31. 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
 32. Key Statistics for Pancreatic Neuroendocrine Tumor. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-neuroendocrine-tumor/about/key-statistics.html>. Accessed: 15.08.2024.
 33. Key Statistics for Pancreatic Cancer | American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed: 15.08.2024.
 34. 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
 35. Pezzilli R, Caccialanza R, Capurso G, et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2). DOI:10.3390/cancers12020275
 36. O'Reilly D, Fou L, Hasler E, et al. Diagnosis and management of pancreatic cancer in adults: A summary of guidelines from the UK National Institute for Health and Care Excellence. *Pancreatol*. 2018;18(8):962-70. DOI:10.1016/j.pan.2018.09.012
 37. Gianotti L, Besseling MG, Sandini M, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035-08. DOI:10.1016/j.surg.2018.05.040
 38. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust*. 2010;193(8):461-7. DOI:10.5694/j.1326-5377.2010.tb04000.x
 39. Redding SW. Oral complications of cancer therapy. *Tex Med*. 2003;99(5):54-7.
 40. Viswanathan C, Bhosale P, Ganeshan DM, et al. Imaging of complications of oncological therapy in the gastrointestinal system. *Cancer Imaging*. 2012;12(1):163-72. DOI:10.1102/1470-7330.2012.0014
 41. Abigerges D, Chabot GG, Armand JP, et al. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):210-1. DOI:10.1200/JCO.1995.13.1210
 42. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-40. DOI:10.1056/NEJMoa1612674
 43. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-66. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30608-3
 44. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25. DOI:10.1056/NEJMoa1713137
 45. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24. DOI:10.1056/NEJMoa065044
 46. Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neo-adjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4504-11. DOI:10.1200/JCO.2013.50.9448
 47. Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(13):1801-7. DOI:10.1080/14656566.2016.1217993
 48. Perry MC, Doll DC, Freter CE. Perry's The Chemotherapy Source Book. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
 49. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(12):1767-79; discussion 1779-82, 1791-2.
 50. Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer*. 2005;103(6):1165-71. DOI:10.1002/cncr.20878
 51. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1491-8. DOI:10.1200/JCO.2002.20.6.1491
 52. Satish D, Lin IH, Flory J, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2023;28(12):1085-93. DOI:10.1093/oncolo/oyad150
 53. Deng Y, Hou X, Wang H, et al. Influence of Gut Microbiota-Mediated Immune Regulation on Response to Chemotherapy. *Pharmaceutics (Basel)*. 2024;17(5). DOI:10.3390/ph17050604
 54. Manichanh C, Varela E, Martinez C, et al. The gut microbiota predispose to the pathophysiology of acute proctodermatitis diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1754-61. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.01868.x
 55. Von Bültzingslöwen I, Adlerberth I, Wold AE, et al. Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 2003;18(5):278-84. DOI:10.1034/j.1399-302x.2003.00075.x
 56. Бордин Д.С., Осипенко Ю.В., Винокурова Л.В., Дубцова Е.В. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение хронического панкреатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;7:43-7 [Bordin DS, Osipenko YuV, Vinokurova LV, Dubtsova EV. Vlianie izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke na techenie khronicheskogo pankreatita. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012;7:43-7 (in Russian)].
 57. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал*

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):65-91 [Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65-91 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
58. Горбунова Е.А., Зуков Р.А., Медведева Н.Н. Нутритивная недостаточность и нутритивная поддержка больных раком желудка (обзор). Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/news/oncology/2020/05/14>. Ссылка активна на 15.08.2024 [Gorbunova EA, Zukov RA, Medvedeva NN. Nutritivnaia nedostatochnost' i nutritivnaya podderzhka bol'nykh rakom zheludka (obzor). Available at: <https://www.rosoncweb.ru/news/oncology/2020/05/14>. Accessed: 15.08.2024 (in Russian)].
 59. 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
 60. Polański J, Jankowska-Polańska B, Mazur G. Relationship Between Nutritional Status and Quality of Life in Patients with Lung Cancer. *Cancer Manag Res*. 2021;13:1407-46. DOI:10.2147/CMAR.S287551
 61. Arrieta O, Luvian-Morales J, Turcott JG, Oñate-Ocaña LF. Quality of life and anorexia/cachexia in lung cancer: validation of the Spanish version of the FAACT instrument. *Qual Life Res*. 2018;27(10):2709-78. DOI:10.1007/s1136-018-1930-4
 62. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013;81(2):288-93. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.03.008
 63. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):514-27. DOI:10.3390/ijerph8020514
 64. Hariyanto TI, Kurniawan A. Appetite problem in cancer patients: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100336. DOI:10.1016/j.ctarc.2021.100336
 65. Дубцова Е.А., Кириуква М.А., Никольская К.А., Бордин Д.С. Влияние заместительной ферментной терапии на течение хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(18):30-4 [Dubtsova EA, Kiriukova MA, Nikol'skaia KA, Bordin DS. Vlianie zamestitel'noi fermentnoi terapii na techenie khronicheskogo pankreatita i raka podzheleduchnoi zhelezy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(18):30-4 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-18-30-34
 66. Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC; Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust*. 2017;207(4):161-6. DOI:10.5694/mja16.00851
 67. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10). DOI:10.3390/medicina56100523
 68. Tseng DS, Molenaar IQ, Besselink MG, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periapillary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas*. 2016;45(3):325-30. DOI:10.1097/MPA.0000000000000473
 69. Iglesias D, Avci B, Kiriukova M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1115-25. DOI:10.1177/2050640620938987
 70. Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periapillary malignancy. *HPB (Oxford)*. 2017;19(10):859-67. DOI:10.1016/j.hpb.2017.05.009
 71. Adler G, Mundlos S, Kühnelt P, Dreyer E. New methods for assessment of enzyme activity: do they help to optimize enzyme treatment? *Digestion*. 1993;54 Suppl. 2:3-9. DOI:10.1159/000201095
 72. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99. DOI:10.1177/2050640616684695
 73. Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis*. 2010;28(2):339-43. DOI:10.1159/000319411
 74. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):99-156 [Ivashkin VT, Kriger AG, Okhlobystin AV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndo" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):99-156 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
 75. Shimizu K, Ito T, Iwasawa 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
 76. Maev IV, Kucheryavyy YA, Gubergits NB, et al. Differences in In Vitro Properties of Pancreatin Preparations for Pancreatic Exocrine Insufficiency as Marketed in Russia and CIS. *Drugs R D*. 2020;20(4):369-76. DOI:10.1007/s40268-020-00326-z
 77. Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):534. DOI:10.1186/s12885-018-4439-x
 78. Saito T, Hirano K, Isayama H, et al. The Role of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer: A Prospective Cohort Study. *Pancreas*. 2017;46(3):341-4. DOI:10.1097/MPA.0000000000000767
 79. 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
 80. Brennan GT, Saif MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. *JOP*. 2019;20(5):121-2.
 81. Семглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимиров Л.Ю., и др. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2022;12:242-50 [Semiglazova Tlu, Belyak NP, Vladimirova Llu, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu i profilaktike mukozitov. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2022;12:242-50 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-242-250
 82. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных: патогенетические аспекты и возможности лечения. *Онкогематология*. 2020;15(4):91-102 [Snegovoy AV, Lariionova VB, Kononenko IV. Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients: pathogenetic aspects and treatment options. *Oncohematology*. 2020;15(4):91-102 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2020-15-4-91-102
 83. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2022;12:134-9 [Sytyov AV, Zuzov SA, Kukosh Mlu, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu sindroma anoreksii-kakhekсии u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2022;12:134-9 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-134-139
 84. Общая характеристика лекарственного препарата Креон® 10 000, капсулы кишечнорастворимые, 10 000 ЕД, ЛП-№(004863)-(PF-RU) [Obshchaia kharakteristika lekarstvennogo preparata Kreon® 10 000, kapsuly kishchnorastvorimyie, 10 000 ED, LP-№(004863)-(RG-RU) (in Russian)].
 85. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2017;9(3). DOI:10.3390/nu9030183
 86. 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). DOI:10.1136/bmjgast-2021-000643
 87. PERT Guide for health professionals. Available at: <https://www.pancreaticcancer.org.uk/health-professionals/pert-guide-for-health-professionals>. Accessed: 15.08.2024.
 88. PEI Guidelines | European Pancreatic Club. Available at: <https://www.europeanpancreaticclub.org/about-us/diagnosis-and-treatment-guidelines/european-guidelines-on-the-diagnosis-and-therapy-of-pancreatic-exocrine-insufficiency-pei>. Accessed: 15.08.2024).
 89. Жукова Л.Г., Бордин Д.С., Дубцова Е.А., и др. Как достигается значимое увеличение выживаемости при раке поджелудочной железы. Роль нутритивного статуса и сопроводительной терапии. *Современная Онкология*. 2023;25(4):472-83 [Zhukova LG, Bordin DS, Dubtsova EA, et al. 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):472-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.4.202541

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU