

Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения

И.Е. ХАТЬКОВ^{1,2}, И.В. МАЕВ², С.Р. АБДУЛХАКОВ^{3,4}, С.А. АЛЕКСЕЕНКО⁵, Р.Б. АЛИХАНОВ¹, И.Г. БАКУЛИН⁶, Н.В. БАКУЛИНА⁶, А.Ю. БАРАНОВСКИЙ⁷, Е.В. БЕЛОБОРОДОВА⁸, Е.А. БЕЛОУСОВА⁹, С.Э. ВОСКАНЫАН¹⁰, Л.В. ВИНОКУРОВА¹, В.Б. ГРИНЕВИЧ¹¹, В.В. ДАРВИН¹², Е.А. ДУБЦОВА¹, Т.Г. ДЮЖЕВА¹³, В.И. ЕГОРОВ¹⁴, М.Г. ЕФАНОВ¹, Р.Е. ИЗРАИЛОВ¹, В.Л. КОРОБКА¹⁵, Б.Н. КОТИВ¹¹, Н.Ю. КОХАНЕНКО¹⁶, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ², М.А. ЛИВЗАН¹⁷, В.К. ЛЯДОВ¹⁸, К.А. НИКОЛЬСКАЯ¹, М.Ф. ОСИПЕНКО¹⁹, В.Д. ПАСЕЧНИКОВ²⁰, Е.Ю. ПЛОТНИКОВА²¹, О.А. САБЛИН²², В.И. СИМАНЕНКОВ⁶, В.В. ЦВИРКУН¹, В.В. ЦУКАНОВ²³, А.В. ШАБУНИН²⁴, Д.С. БОРДИН^{1,25}; Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб»

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

⁹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

¹⁰ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

¹²Медицинский институт БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;

¹³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных» ДЗМ, Москва, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

¹⁸ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²⁰ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;

²³ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия;

²⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²⁵ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения подготовлен по инициативе Российского «Панкреатологического клуба» по Дельфийской системе. Его целью явилась консолидация мнений отечественных специалистов по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения экзо- и эндокринной недостаточности после хирургических вмешательств на поджелудочной железе. Междисциплинарный подход обеспечен участием ведущих гастроэнтерологов и хирургов.

Ключевые слова: консенсус, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, эндокринная недостаточность поджелудочной железы, хирургия поджелудочной железы, Панкреатологический клуб.

Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment

I.E. KHATKOV^{1,2}, I.V. MAEV², S.R. ABDULKHAKOV^{3,4}, S.A. ALEKSEENKO⁵, R.B. ALIKHANOV¹, I.G. BAKULIN⁶, N.V. BAKULINA⁶, A.Yu. BARANOVSKIY⁷, E.V. BELOBORODOVA⁸, E.A. BELOUSOVA⁹, S.E. VOSKANYAN¹⁰, L.V. VINOKUROVA¹, V.B. GRINEVICH¹¹, V.V. DARVIN¹², E.A. DUBTSOVA¹, T.G. DYUZHEVA¹³, V.I. EGOROV¹⁴, M.G. EFANOV¹, R.E. IZRAILOV¹, V.L. KOROBKA¹⁵, B.N. KOTIV¹¹, N.Yu. KOKHANENKO¹⁶, Yu.A. KUCHERYAVYY², M.A. LIVZAN¹⁷, V.K. LYADOV¹⁸, K.A. NIKOLSKAYA¹, M.F. OSIPENKO¹⁹, V.D. PASECHNIKOV²⁰, E.Yu. PLOTNIKOVA²¹, O.A. SABLIN²², V.I. SIMANENKOV⁶, V.V. TSVIRKUN¹, V.V. TSUKANOV²³, A.V. SHABUNIN²⁴, D.S. BORDIN^{1,25}; Professional medical society "Pancreatic Club Russia"

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;

⁴Kazan Federal University, Kazan, Russia;⁵The Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk, Russia;⁶I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia;⁷Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia;⁸Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia;⁹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia;¹⁰A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;¹¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia, Saint-Petersburg, Russia;¹²Medical Institute of Surgut State University, Surgut, Russia;¹³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;¹⁴City Clinical Hospital named after the Bakhrushin Brothers, Moscow, Russia;¹⁵Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;¹⁶Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia;¹⁷Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia;¹⁸Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;¹⁹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia;²⁰Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia;²¹Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia;²²A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Russian Ministry for Emergency Situations, Saint-Petersburg, Russia;²³Krasnoyarsk Scientific Center of Siberian Branch in Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia;²⁴S.P. Botkin City Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;²⁵Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

The Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment was prepared on the initiative of the Russian "Pancreatic Club" on the Delphi method. His goal was to clarify and consolidate the opinions of specialists on the most relevant issues of diagnosis and treatment of exo- and endocrine insufficiency after surgical interventions on the pancreas. An interdisciplinary approach is provided by the participation of leading gastroenterologists and surgeons.

Keywords: consensus, exocrine pancreatic insufficiency, endocrine pancreatic insufficiency, pancreatic surgery, Pancreatic Club.

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

НПЖ – недостаточность поджелудочной железы

ОП – острый панкреатит

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация

СД – сахарный диабет

СМИ – скелетно-мышечный индекс

ХП – хронический панкреатит

ЦНИИГ – Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии

NRS – Шкала оценки нутритивного риска (Nutritional Risk Screening)

Экзо- и эндокринная недостаточность может возникать при любом поражении поджелудочной железы (ПЖ) [1]. В структуре заболеваний, приводящих к ее развитию, лидирует хронический панкреатит (ХП), причиной панкреатической недостаточности при котором является развитие необратимых структурных изменений паренхимы и протоков с замещением их соединительной (фиброзной) тканью [2]. Экзокринная недостаточность приводит к мальабсорбции, нарушениям нутритивного статуса, дефициту витаминов и остеопорозу. Следствием эндокринной недостаточности ПЖ является сахарный диабет (СД) 3С типа [3].

Увеличение числа хирургических вмешательств на ПЖ и их объема привлекло внимание к развитию экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ (НПЖ) после операций. В 2016 г. опубликованы основанные на принципах доказательной медицины международные рекомендации по диагностике и лечению экзокринной НПЖ после хирургических вмешательств [4]. Согласно рекомендациям, выраженность экзокринной НПЖ определяется основным заболеванием, типом хирургического вмешательства, объемом резекции поджелудочной железы и видом анатомической реконструкции. Однако проблема эндокринной НПЖ осталась за рамками этих рекомендаций.

С учетом изложенных выше фактов общественная организация профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб» (www.pancreaticclub.ru) выступила с инициативой создания Консенсуса, целью которого является консолидация мнений отечественных ведущих специалистов (гастроэнтерологов, хирургов) по наиболее актуальным вопросам экзо- и эндокринной НПЖ после хирургического лечения.

Для реализации этой задачи приглашено 35 экспертов – гастроэнтерологов и хирургов из 13 городов России, представляющих 25 учреждений. Список вопросов для обсуждения сформирован инициативной группой «Панкреатологического клуба» и разослан экспертам. Эксперты подготовили литературные справки по порученным им вопросам. Они изучили соответствующие положения зарубежных консенсусов, проанализировали публикации, оценили доказательную базу, позицию по данному вопросу в России, предложили положения для голосования.

Полученные литературные справки объединены в единый документ, который вновь разослан всем экспертам Консенсуса для обоснования их позиции при итоговом электронном онлайн-голосовании. Голосование прошло по Дельфийской системе с использованием шестибалльной шкалы Лайкерта: «1» означало «полностью согласен» (A+), «2» – «согласен с небольшими замечаниями» (A), «3» – «согласен со значительными замечаниями» (A-), «4» – «не согласен, но при этом со значительными замечаниями» (D-), «5» – «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями» (D), «6» – «категорически не согласен» (D+). Соглашение считалось достигнутым, если с положением согласились (A+, A, A-) свыше 2/3 экспертов (67% и более) [5].

Итоги работы и результаты голосования представлены на Консенсус-конференции по экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ после хирургического лечения, организованной «Панкреатологическим клубом» в рамках 43-й сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ; Москва, 2 марта 2017 г.). Структуру Российского консенсуса по экзо- и эндокринной

недостаточности ПЖ после хирургического лечения составили 30 положений, сгруппированных в 5 глав.

Глава 1. Экзо- и эндокринная недостаточность поджелудочной железы, нозология

1. Какова частота развития экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы у больных, оперированных по поводу некротизирующего панкреатита?

Среди больных, оперированных по поводу некротизирующего панкреатита, частота развития экзокринной недостаточности колеблется в пределах 25–50%, частота развития эндокринной недостаточности составляет более 30%.

Уровень доказательности 1с. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 70,6%; А, 23,5%; А-, 5,9%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Сведения об авторах:

Хатьков Игорь Евгеньевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор МКНЦ им. А.С. Логинова, зав. каф. факультетской хирургии №2 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

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

Абдуллаков Сайяр Рустамович – к.м.н., доц. каф. общей врачебной практики Казанского ГМУ; зав. каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета

Алексеев Сергей Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии Дальневосточного ГМУ

Алиханов Руслан Богданович – к.м.н., зав. отд.-нием гепатопанкреато-билиарной хирургии МКНЦ им. А.С. Логинова

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова

Бакулина Наталья Валерьевна – д.м.н., проф. каф. терапии и клинической фармакологии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова

Барановский Андрей Юрьевич – д.м.н., проф., руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета

Белобородова Екатерина Витальевна – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины Сибирского ГМУ

Белоусова Елена Александровна – д.м.н., проф., зав. каф. гастроэнтерологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Восканян Сергей Эдуардович – д.м.н., проф., зам. гл. врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, зав. каф. хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

Винокурова Людмила Васильевна – д.м.н., в.н.с. отд.-ния патологии поджелудочной железы и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова

Гриневиц Владимир Борисович – д.м.н., проф., зав. 2-й каф. терапии (усовершенствования врачей) ВМА им. С.М. Кирова

Дарвин Владимир Васильевич – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной хирургии Сургутского ГМУ

Дубцова Елена Анатольевна – д.м.н., зав. отд.-нием патологии поджелудочной железы и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова

Дюжева Татьяна Геннадьевна – д.м.н., проф. каф. госпитальной хирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Частота развития экзо- и эндокринной НПЖ после острого панкреатита (ОП), по данным разных авторов, колеблется в пределах 11–85% после тяжелого панкреатита и 13–55% после легкого панкреатита [6, 7]. Отмечена тенденция к более тяжелому течению экзокринной и эндокринной НПЖ у больных, перенесших инфицированный панкреонекроз и оперированных по этому поводу, по сравнению с больными, перенесшими стерильный панкреонекроз. У больных с сегментарным расширением главного панкреатического протока и наличием псевдокист также велика вероятность развития экзо- и эндокринной НПЖ [7, 8]. Проспективное исследование, включившее 23 больных ОП, показало, что экзокринная недостаточность является обычным явлением у больных, перенесших тяжелый ОП, и коррелирует с выраженностью некроза поджелудочной железы и сопутствующей эндокринной недостаточностью [9]. В проспективном исследовании,

Егоров Вячеслав Иванович – д.м.н., зам. гл. врача по онкологии ГKB им. братьев Бахрушиных

Ефанов Михаил Германович – д.м.н., зав. отд. гепатопанкреато-билиарной хирургии МКНЦ им. А.С. Логинова

Израилов Роман Евгеньевич – д.м.н., зав. отд. высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии МКНЦ им. А.С. Логинова

Коробка Вячеслав Леонидович – д.м.н., доц. каф. хирургических болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ростовского ГМУ

Котив Богдан Николаевич – д.м.н., проф., зам. начальника по учебной и научной работе ВМА им. С.М. Кирова

Коханенко Николай Юрьевич – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова СПбГПМУ

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

Ливзан Мария Анатольевна – д.м.н., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней, проректор по НИР, и.о. ректора Омского ГМУ

Лядов Владимир Константинович – к.м.н., доц. каф. онкологии РМАНПО

Никольская Карина Аксельевна – к.м.н., с.н.с. отд.-ния патологии поджелудочной железы и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова

Осипенко Марина Федоровна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Новосибирского ГМУ

Пасечников Виктор Дмитриевич – д.м.н., проф., зав. каф. терапии с курсом диетологии Ставропольского ГМУ

Плотникова Екатерина Юрьевна – д.м.н., проф. каф. подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии Кемеровского ГМУ

Саблин Олег Александрович – д.м.н., проф., зав. клиническим отделом терапии и профпатологии Клиники №1 Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России

Симаненков Владимир Ильич – д.м.н., проф., зав. каф. терапии и клинической фармакологии, Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова

Цвиркун Виктор Викторович – д.м.н., проф., гл.н.с. МКНЦ им. А.С. Логинова

Цуканов Владислав Владимирович – д.м.н., проф., руководитель клинического отд.-ния патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера

Шабунин Алексей Васильевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, гл. врач ГKB им. С.П. Боткина

проведенном в 2013 г. [10] и включившем 109 больных, перенесших ОП, эндокринная недостаточность была выявлена у 34,7% больных.

По данным российских источников, экзокринная НПЖ в отдаленном периоде после перенесенного тяжелого ОП развивается у 35% пациентов, после некроза ПЖ – у 59%. В отдаленные сроки после операции по поводу некротического панкреатита экзокринная недостаточность развилась у 66,7% больных, эндокринная недостаточность отмечена у 40,5% больных, перенесших операции по поводу инфицированного некроза [11].

2. Имеется ли разница в частоте развития экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы при калькулезном и некалькулезном характере панкреатита?

Калькулезный панкреатит является фактором риска экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности.

Уровень доказательности 3с. Степень рекомендации С.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 70,6%; А, 20,6%; А-, 5,9%; D-, 2,9%; D, 0%; D+, 0%.

У 20% больных ХП определяется экзокринная и эндокринная недостаточность [12]. При ХП происходит постепенная утрата функционирующей паренхимы, замещение ее фиброзной тканью, снижение секреции ферментов и бикарбонатов и, как следствие, появление экзокринной недостаточности [13, 14]. Причиной эндокринной НПЖ при ХП является вторичное поражение островкового аппарата ПЖ [15–17]. Кальцификация отражает тяжесть структурных изменений в ПЖ и повышает риск панкреатической недостаточности, особенно после хирургических вмешательств на этом органе.

3. Можно ли прогнозировать развитие экзокринной панкреатической недостаточности с учетом локализации и распространенности опухоли?

Локализация опухоли в головке ПЖ и ее злокачественный характер являются предикторами экзокринной недостаточности ПЖ.

Уровень доказательности 5. Степень рекомендации D.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 58,8%; А, 29,4%; А-, 8,8%; D-, 0%; D, 2,9%; D+, 0%.

При злокачественных опухолях ПЖ предоперационный уровень эластазы ниже, чем при доброкачественных: отклонения от нормального уровня наблюдаются у каждого второго больного при злокачественных и у каждого пятого – при доброкачественных опухолях [18]. В группе пациентов с чрезмерно сниженным уровнем эластазы опухоль статистически значимо чаще локализовалась в головке ПЖ [19]. Предикторами экзокринной недостаточности являются локализация опухоли в головке ПЖ и обструкция главного панкреатического протока [20]. Отмечено, что злокачественная опухоль приводит к синдрому мальабсорбции при замещении ею по меньшей мере 65% ацинарной ткани [21, 22].

Локализация опухоли в дистальных отделах ПЖ с вовлечением или без вовлечения перешейка, независимо от ее природы, не является предиктором экзокринной недостаточности ПЖ.

Контактная информация:

Бордин Дмитрий Станиславович – д.м.н., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова, проф. каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры Тверского ГМУ, ученый секретарь «Панкреатологического клуба»; тел.: +7(495)304-30-25; e-mail: d.bordin@mknc.ru

Уровень доказательности 5. Степень рекомендации D.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 41,2%; А, 47,1%; А-, 5,9%; D-, 5,9%; D, 0%; D+, 0%.

В исследовании J.E. Speicher и L.W. Traverso [23], проведенном на 115 пациентах, было показано, что дистальная резекция ПЖ с пересечением железы как слева, так и справа от воротной вены значимо не влияет на экзокринную функцию ПЖ.

Данных, подтверждающих влияние размера опухоли на степень экзокринной недостаточности, в настоящее время недостаточно.

Уровень доказательности 5. Степень рекомендации D.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 79,4%; А, 14,7%; А-, 5,9%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

В 2015 г. опубликован проведенный в США обзор литературы, в котором выделено две группы пациентов: с резектабельным и нерезектабельным раком ПЖ [24]. Однако использование разных методов в диагностике внешнесекреторной недостаточности не позволяет с достоверностью судить о полученных результатах. При этом отмечается, что прогрессирование заболевания ведет к прогрессированию внешнесекреторной недостаточности.

4. Какова частота экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с опухолями панкреатодуоденальной зоны?

Экзокринная недостаточность у больных с опухолями панкреатодуоденальной зоны выявляется в 46–100%, эндокринная – в 45–65% случаев.

Уровень доказательности 2с. Степень рекомендации С.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 64,7%; А, 26,5%; А-, 8,8%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

По данным разных авторов, частота экзокринной НПЖ у пациентов с опухолями панкреатодуоденальной зоны различна. Так, по данным голландских авторов, при постановке диагноза «опухоль ПЖ» распространенность экзокринной недостаточности составила 66% и увеличилась до 92% при медиане наблюдения 2 мес [20]. Обзор данных литературы, выполненный итальянскими коллегами в 2013 г., показывает высокую распространенность экзокринной недостаточности ПЖ, но в большинстве случаев – умеренной степени. Сообщается, что 65% больных раком ПЖ имеют мальабсорбцию жира [25].

Упомянутый ранее обзор литературы, проведенный в США в 2015 г., показал, что внешнесекреторная НПЖ возникает у 46–100% больных с резектабельным раком ПЖ и зависит от распространенности опухоли [24]. После резекции частота внешнесекреторной НПЖ остается на высоком уровне и в большинстве случаев возрастает до 70–100%, независимо от варианта резекции.

Эндокринная НПЖ выявлялась у 45–65% пациентов с опухолями панкреатодуоденальной зоны. При этом большинство авторов отмечают, что впервые выявленный СД является фактором высокого риска последующего обнаружения рака ПЖ [26, 27].

5. Оказывает ли влияние панкреатическая гипертензия при обтурирующей опухоли на риск развития экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы?

Панкреатическую гипертензию не следует рассматривать в качестве самостоятельного фактора, оказывающего значимое влияние на нарушение метаболизма глюкозы у больных раком ПЖ.

Уровень доказательности 3с. Степень рекомендации С.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 58,8%; А, 41,2%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Около 45–65% пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ страдают СД, а у 80% пациентов гипергликемия

впервые появляется уже после диагностики рака [26, 27]. Причина гипергликемии у больных раком ПЖ не имеет однозначного объяснения [28]. Нарушение метаболизма глюкозы может быть следствием нарушения конверсии проинсулина в инсулин, поскольку у больных с протоковой аденокарциномой отмечен повышенный уровень проинсулина, но снижено содержание С-пептида. Нарушение толерантности к глюкозе также объясняется инсулинорезистентностью [26]. Подтверждением существования механизма инсулинорезистентности в развитии нарушения метаболизма глюкозы служат данные о наличии повышенного уровня инсулина в крови пациентов с протоковой аденокарциномой и нарушением у них толерантности к глюкозе. Влияние на метаболизм глюкозы панкреатической гипертензии вопреки ожидаемой атрофии островков на фоне склероза ткани железы и снижения уровня инсулина, вероятнее всего, реализуется противоположным образом, а именно – увеличением продукции инсулина вследствие повышенной пролиферации бета-клеток. Наличие такого механизма доказано в эксперименте на мышках с лигированием главного панкреатического протока, вызывавшем гиперплазию бета-клеток посредством увеличения синтеза молекулы сурвивина (кодируется геном *Birc5*), что относится к типовым механизмам гиперплазии бета-клеток как в эмбриогенезе, так и в постнатальном периоде [29]. Публикаций, анализирующих связь панкреатической гипертензии и протоковой аденокарциномы у людей, в доступной литературе нет. Тем не менее доказанное повышение уровня инсулина при этом заболевании и экспериментальные данные о повышении пролиферации бета-клеток в ответ на лигирование главного панкреатического протока не противоречат гипотезе о ведущей роли инсулинорезистентности периферических тканей в механизме развития нарушения толерантности к глюкозе и СД у больных с протоковой аденокарциномой.

При наличии опухолевой обструкции главного панкреатического протока возникает и прогрессирует внешнесекреторная НПЖ.

Уровень доказательности 3с. Степень рекомендации С. Уровень достигнутого соглашения: А+, 85,3%; А, 14,7%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Сводные данные различных (преимущественно – ретроспективных) исследований показывают, что распространенность экзокринной НПЖ у больных раком этого органа составляет 50–100% [20, 30]. Согласно недавнему систематическому обзору с метаанализом, проведенному D.S. Tseng и соавт. [31], около половины пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ имеют признаки панкреатической недостаточности, которая усугубляется после резекции ПЖ. Принято считать, что основным механизмом возникновения и прогрессии внешнесекреторной недостаточности является атрофия ацинарной ткани на фоне нарушенного дренажа панкреатического секрета [32].

Глава 2. Развитие (степень выраженности) экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы в зависимости от метода (объемов) оперативного лечения.

1. Имеется ли разница в выраженности экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы у больных, перенесших идентичные по объему оперативные вмешательства по поводу опухоли и хронического панкреатита?

Экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ после оперативных вмешательств по поводу ХП наблюдается чаще и более выражена, чем при оперативных вмешательствах

по поводу опухоли ПЖ при идентичных по объему резекциях.

Уровень доказательности 1с. Степень рекомендации С. Уровень достигнутого соглашения: А+, 61,8%; А, 35,3%; А-, 0%; D-, 0%; D, 2,9%; D+, 0%.

Сравнить отдаленные результаты в этих двух группах довольно сложно, поскольку при вмешательствах у пациентов со злокачественными заболеваниями ПЖ медиана продолжительности жизни остается на уровне 20–24 мес при условии проведения комбинированного лечения, а работ, посвященных изучению этой проблемы, мало. Тем не менее при раке не вовлеченная в патологический процесс часть железы, как правило, функционально активна, а при ХП – патологически изменена. Поэтому экзо- и эндокринная НПЖ после резекции при ХП более выражена и развивается в 90–94% случаев, что позволяет назначать ферментозаместительную терапию без диагностического тестирования [33, 34].

2. Какова частота экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы у больных после дренирующих операций?

Частота экзо- и эндокринной НПЖ после дренирующих операций, как правило, определяется исходным состоянием ПЖ.

Уровень доказательности 2с. Степень рекомендации С. Уровень достигнутого соглашения: А+, 79,4%; А, 17,6%; А-, 0%; D-, 0%; D, 2,9%; D+, 0%.

Однозначного ответа на вопрос о влиянии на экзо- и эндокринную функцию ПЖ дренирующих операций, по данным литературы, нет. Одни исследователи считают, что выраженность и степень нарушения функций ПЖ после хирургического лечения у больных ХП зависят от исходного состояния железы, объема удаленной ткани, полноты дренирования панкреатического секрета, типа анастомоза между протоковой системой поджелудочной железы и просветом желудочно-кишечного тракта [35]. По другим данным, ранние дренирующие хирургические вмешательства при хроническом панкреатите снижают риск развития НПЖ и необходимости хирургических вмешательств в дальнейшем [36]. При этом большинство исследователей считают, что исходно практически у всех больных ХП есть эндо- и экзокринная недостаточность, в связи с этим очень трудно определить влияние операции на функциональное состояние ПЖ, так как нельзя утверждать, обусловлены ли диагностированные нарушения операцией или естественным прогрессированием ХП [37, 38]. При долгосрочном наблюдении больных с дренирующими операциями при ХП СД возникает у ½ наблюдаемых, а экзокринная недостаточность со стеатореей – у ⅓, но это не результат индивидуальной операции, а естественное течение болезни [12].

3. Какова частота экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы у больных после проксимальных резекций поджелудочной железы с радикальным изменением анатомических взаимоотношений (панкреатодуоденальной резекции)?

Частота развития эндокринной недостаточности ПЖ после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) составляет 8–49%, а частота развития экзокринной недостаточности ПЖ после ПДР составляет 53–88%.

Уровень доказательности 2с. Степень рекомендации С. Уровень достигнутого соглашения: А+, 64,7%; А, 23,5%; А-, 11,8%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Реконструкция после выполнения ПДР при новообразованиях ПЖ и периампулярной области приводит к изменениям анатомии и физиологии органов верхних

отделов желудочно-кишечного тракта и ПЖ, что способствует развитию экзо- и/или эндокринной НПЖ, негативно влияющих на качество жизни пациентов [39–41]. По обобщенным данным, частота развития эндокринной НПЖ после ПДР составляет около 8–49%, а частота развития экзокринной НПЖ после ПДР составляет 53–88% [42–45].

4. Какова частота экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы у больных после проксимальных резекций поджелудочной железы без изменения анатомических взаимоотношений (операции Фрея, Бегера)?

Частота развития эндокринной и экзокринной недостаточности после проксимальных резекций ПЖ без изменения анатомических взаимоотношений (операции Фрея, Бегера) колеблется от 44 до 88% и от 39 до 83% соответственно и зависит от степени утраты функционирующей ткани ПЖ вследствие ХП.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 82,4%; А-, 14,7%; А-, 2,9%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

У большинства пациентов с хроническим панкреатитом до выполнения оперативного пособия выявляются нарушения экзо- и/или эндокринной функции ПЖ [16, 46, 47]. Выполнение таким пациентам проксимальных резекций ПЖ без изменения анатомических взаимоотношений благоприятно сказывается на качестве жизни в послеоперационном периоде за счет сохранения двенадцатиперстной кишки и физиологического пассажа содержимого.

У таких пациентов развитие эндокринной и экзокринной недостаточности после проксимальных резекций ПЖ без изменения анатомических взаимоотношений колеблется от 44 до 88% и от 38,7 до 83% соответственно. При сравнении отдаленных результатов (5, 7 и 16 лет) различных оперативных вмешательств отмечаются сопоставимый эффект купирования панкреатической боли и близкие частоты экзо- и эндокринной НПЖ [48–50], что, по всей видимости, обусловлено в большей степени прогрессированием основного заболевания, чем объемом оперативного вмешательства.

5. Какова частота экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы у больных после органосберегающих операций при доброкачественных опухолях поджелудочной железы?

Частота экзо- и эндокринной НПЖ у больных после органосберегающих операций при доброкачественных опухолях ПЖ определяется объемом операции: при энуклеации опухоли – в 1,1–5 и 2,4–7% наблюдений соответственно; после срединной резекции ПЖ – в 5 и 4% соответственно; после корпорокаудальной резекции экзокринная НПЖ развивается у 8–15,6% больных, эндокринная – у 13–38%.

Уровень доказательности 1b. Степень рекомендаций В. Уровень достигнутого соглашения: А+, 82,4%; А-, 11,8%; А-, 5,9%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

В 2016 г. Y. Zhou и соавт. [51] провели анализ 27 клинических исследований, опубликованных в период с 1990 по 2016 г. и включавших 1316 пациентов, которым выполнена энуклеация опухолей ПЖ. Экзокринная и эндокринная недостаточность в отдаленном периоде наблюдалась в 1,1 и 2,4% случаев соответственно. А.Р. Jilesen и соавт. [52] при сравнении отдаленных результатов энуклеации и стандартных резекций при нейроэндокринных опухолях ПЖ показали, что экзокринная/эндокринная недостаточность развивалась в 55/19% случаев после ПДР, в 8/13% случаев после дистальной резекции и в 5/7% – после энуклеации.

S. Strippa и соавт. [53] отметили, что эндокринная недостаточность наблюдалась в 4% случаев после срединной резекции ПЖ и в 38% – после корпорокаудальной резекции. Экзокринная недостаточность развилась у 5 и 15,6% больных соответственно.

6. Какова частота экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы у больных после дистальных резекций с удалением более 50% ткани железы?

При резекции более 50% неизменной ПЖ экзокринная недостаточность развивается у 20–40% больных, при наличии фиброзных изменений оставшейся ткани этот показатель достигает 90%. Частота эндокринной недостаточности достигает 73,3%.

Уровень доказательности 2b. Степень рекомендаций В. Уровень достигнутого соглашения: А+, 76,5%; А-, 17,6%; А-, 5,9%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Дистальная резекция ПЖ является стандартом хирургического лечения опухолевых и неопухолевых поражений тела и хвоста этого органа. Частота экзокринной недостаточности коррелирует с исходной степенью фиброза ПЖ: она составляет 10–15% при резекции неизменной паренхимы и может достигать 80% при выраженном фиброзе. Отмечена взаимосвязь между прогрессированием экзокринной недостаточности и сроком, прошедшим после операции (до 10 лет – 25%, более 25 лет – свыше 80%) [54].

Риск развития эндокринных послеоперационных осложнений зависит от дооперационной толерантности к глюкозе данного пациента. У больных без нарушения толерантности к глюкозе он составляет 9,1%. У больных с дооперационным нарушением толерантности к глюкозе риск развития СД в послеоперационном периоде значительно выше – 29,9%. При резекции более 50% неизменной железы экзокринная недостаточность развивается у 20–40% пациентов, при наличии фиброзных изменений оставшейся ткани этот показатель достигает 90%. После дистальной резекции ПЖ с удалением более 50% ткани частота развития эндокринной недостаточности достигает 73,3% [55].

Глава 3. Диагностика экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы

1. Какие критерии следует использовать для оценки функционального состояния поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом при планировании хирургических вмешательств?

Оптимальным методом оценки экзокринной функции ПЖ, с учетом стоимости и чувствительности метода, является иммуноферментный тест на фекальную эластазу-1. Для оценки эндокринной функции рекомендуется определение концентрации глюкозы в плазме натощак и гликозилированного гемоглобина А1с (HbA1c).

Уровень доказательности 2с. Степень рекомендаций В. Уровень достигнутого соглашения: А+, 73,5%; А-, 20,6%; А-, 5,9%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

В настоящее время золотым стандартом диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы считают определение коэффициента абсорбции жиров путем количественной оценки экскреции жира в каловых массах, собранных в течение последовательных 72 ч [12]. Однако в силу трудоемкости на практике данный метод неприменим. Существует дыхательный тест с ¹³C-меченными триглицеридами (чувствительность – 91%, специфичность – 91%) [56], однако для его проведения также требуются определенные условия, в связи с чем он пока не получил широкого распространения.

Вот почему в настоящее время оптимальным методом оценки экзокринной функции ПЖ является иммуноферментный тест на фекальную эластазу-1 [57]. Активность эластазы-1 <200 мкг/г свидетельствует о незначительной внешнесекреторной недостаточности ПЖ, а значения <50 мкг/г – о тяжелой недостаточности [34, 58, 59].

Диагностика эндокринной НПЖ должна проводиться путем регулярного определения концентрации HbA1c, уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальный вариант скрининга остается спорным [64]. Международный экспертный комитет рекомендовал использовать уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ [12].

2. Каковы клинические проявления экзокринной панкреатической недостаточности?

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ после хирургических вмешательств на ней проявляется симптомами нарушенного пищеварения в кишечнике (стеаторея, метеоризм и симптомы диспепсии) и/или признаками мальнутриции (потеря массы тела, дефицит жирорастворимых витаминов и др.).

Уровень доказательности 1 b. Степень рекомендаций В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 79,4%; А, 20,6%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Эзокринная НПЖ проявляется при дефиците панкреатической липазы и проявляется симптомами мальдигестии жира и кишечными расстройствами (диарея, стеаторея, полифекалия) [14, 60], а также рядом клинических маркеров мальнутриции: снижением массы тела, слабой репарацией, признаками дефицита витаминов, электролитными нарушениями, остеопорозом, ОП и ОП-ассоциированными переломами костей [4, 61].

3. Каков оптимальный метод диагностики экзокринной панкреатической недостаточности?

В настоящее время наиболее доступным и распространенным в клинической практике методом диагностики экзокринной панкреатической недостаточности является измерение концентрации фекальной эластазы-1, особенно при экзокринной недостаточности тяжелой степени.

Уровень доказательности 5. Степень рекомендации D.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 70,6%; А, 29,4%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Эластаза-1 специфична для человека, сохраняет относительную стабильность при прохождении по желудочно-кишечному тракту, результаты теста не зависят от проведения ферментной заместительной терапии [4, 57].

4. Каковы особенности панкреатогенного сахарного диабета?

СД, развившийся вследствие заболеваний ПЖ, относится к третьему типу (СД типа 3c). Его следует называть панкреатогенным СД. СД типа 3c отличается лабильностью течения, быстрым переходом из состояния гипергликемии в состояние гипогликемии и низкой частотой развития кетоацидоза и гиперосмолярности.

Уровень доказательности 1a. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 82,4%; А, 11,8%; А-, 0%; D-, 2,9%; D, 2,9%; D+, 0%.

Все больные с заболеваниями ПЖ, и особенно после резекции ПЖ, должны быть обследованы на наличие панкреатогенного СД.

Уровень доказательности 1a. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 97,1%; А, 2,9%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

СД и нарушение толерантности к глюкозе являются достаточно частой проблемой при заболеваниях ПЖ и после оперативных вмешательств на ней [62]. В соответствии с

существующей классификацией, это третий тип (тип 3c) СД, или панкреатогенный СД [3, 16]. У пациентов с длительным течением ХП, с ранним формированием кальцифицирующего панкреатита и с предшествующей частичной резекцией ПЖ риск развития СД повышен в 2–3 раза [63]. В основе патогенеза панкреатогенного СД лежит повреждение или утрата островков Лангерганса [64]. При этом поражаются все типы клеток островкового аппарата с уменьшением их массы и функциональной активности. Поражение бета-клеток приводит к дефициту инсулина. Повреждение альфа-клеток приводит к нарушению синтеза контринсулярных гормонов, прежде всего – глюкагона. Поэтому СД типа 3c отличается лабильностью течения, быстрым переходом из состояния гипергликемии в состояние гипогликемии и низкой частотой развития кетоацидоза и гиперосмолярности [65]. Эпизодическая гипогликемия развивается с частотой до 79% случаев, а тяжелая гипогликемия – с частотой до 41% [57], что ассоциировано с повышенным риском смерти.

5. Какие методы следует использовать для диагностики панкреатогенного сахарного диабета?

Диагностика эндокринной НПЖ должна быть своевременной и тщательной путем регулярного определения концентрации HbA1c и уровня глюкозы крови натощак.

Уровень доказательности 3b. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 76,5%; А, 17,6%; А-, 5,9%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Международный экспертный комитет рекомендовал использовать для диагностики диабета HbA1c (при пороговом уровне $\geq 6,5\%$), а не концентрацию глюкозы в крови [66]. Преимущество HbA1c заключается в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови.

Глава 4. Нутритивный статус больных

1. Следует ли использовать шкалу NRS-2002 для оценки нутритивных рисков?

Для оценки нутритивных рисков у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ рекомендуется использование шкалы NRS-2002.

Уровень доказательности 2a. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 55,9%; А, 38,2%; А-, 5,9%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

В 2002 г. Европейское общество парентерального и энтерального питания (ESPEN) рекомендовало Шкалу оценки нутритивного риска (Nutritional Risk Screening – NRS) для использования в оценке питания у взрослых пациентов, находящихся в стационаре. Этот метод является скрининг-тестом для оценки адекватности нутритивной поддержки в случае острого заболевания. Первичная оценка проводится по трем параметрам: индекс массы тела (ИМТ), скорость снижения массы тела за последние 3 мес и за последнюю неделю, тяжесть состояния больного [67]. Дальнейшее опеределение предполагает оценку питательного статуса в зависимости от степени снижения ИМТ, возраста больного и тяжести заболевания. Европейское проспективное когортное исследование с участием 5051 пациента из 26 европейских клиник показало, что пациенты из «группы риска» (32,6%) по NRS-2002 имели больше клинических осложнений (30,6% против 11,3%), более высокий уровень смертности (12% против 1%) и более длительное пребывание в стационаре (9 дней против 6 дней) по сравнению с больными, не вошедшими в группу риска [68, 69].

2. Следует ли для первичной оценки нутритивного статуса использовать оценку абсолютного числа лим-

фоцитов в анализе крови, определение уровня общего белка и альбумина крови?

Для первичной оценки нутритивного статуса следует использовать лабораторные данные: оценку абсолютного числа лимфоцитов, определение уровня общего белка и альбумина крови.

Уровень доказательности 3a. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 61,8%; А-, 29,4%; А-, 8,8%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Согласно данным E. Domingues-Munoz [34], маркерами изменения нутритивного статуса при экзокринной НПЖ являются снижение уровней гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего белка, трансферрина, витамина D, магния, абсолютного числа лимфоцитов. По рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению хронического панкреатита (2014), лабораторная оценка нутритивного статуса является для большинства российских клиник общедоступной и эффективной даже при использовании сочетания простых тестов, таких как определение общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина. Доказано, что учет отклонений нутритивного статуса и их своевременная коррекция существенно улучшают прогноз, способствуют сокращению сроков госпитализации и уменьшению прямых затрат на лечение [57].

3. В какие сроки необходима оценка нутритивного статуса больных, перенесших операцию на поджелудочной железе?

Нутритивный статус пациентов, перенесших резекцию головки ПЖ либо панкреатэктомию, рекомендуется оценивать до операции, через 6 мес после вмешательства и далее каждые 6–12 мес по мере клинической необходимости.

Уровень доказательности 5. Степень рекомендации D.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 64,7%; А-, 23,5%; А-, 11,8%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Нутритивный статус пациентов, перенесших хирургические вмешательства на ПЖ, зависит от первичного состояния пациента, выраженности исходной атрофии паренхимы ПЖ и ее внешнесекреторной недостаточности, объема удаляемой части железы, а также наличия или отсутствия прогрессирования основного заболевания после операции [70], поэтому необходимо иметь четкое представление о нутритивном статусе пациента до оперативного лечения.

Важными факторами, связанными с нутритивным статусом пациента и одновременно негативно влияющими на отдаленную выживаемость больных, являются прогрессирующее снижение массы тела после операции [71], наличие у пациента старческой астении либо преастении [72], саркопении (дефицита скелетной мускулатуры) [73]. Для корректной оценки динамики состояния пациента, в том числе его нутритивного статуса, необходимы консультации специалиста – гастроэнтеролога/диетолога каждые 6–12 мес [74].

4. Следует ли использовать биоимпедансный анализ состава тела для экспертной оценки нутритивного статуса больных, перенесших операцию на поджелудочной железе?

Для экспертной оценки нутритивного статуса больных, перенесших операцию на ПЖ, рекомендуется использовать биоимпедансный анализ состава тела.

Уровень доказательности 2b. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 52,9%; А-, 20,6%; А-, 14,7%; D-, 5,9%; D, 2,9%; D+, 2,9%.

Биоимпедансометрия – неинвазивная методика, позволяющая рассчитывать абсолютные и относительные значения жировой, тощей, скелетно-мышечной и активной клеточной массы, объем и распределение жидкости в организме. Применение метода биоимпедансометрии для оценки нутритивного статуса пациентов рекомендовано Европейским обществом клинического питания и метаболизма [75, 76].

5. Какие лабораторные параметры следует использовать для экспертной оценки нутритивного статуса больных, перенесших операцию на поджелудочной железе?

Экспертная оценка нутритивного статуса пациентов с экзокринной НПЖ должна включать определение нескольких параметров: уровня жирорастворимых витаминов (витамин Е), преальбумина, ретинол-связывающего белка, цинка и магния.

Уровень доказательности 1b. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 58,8%; А-, 29,4%; А-, 8,8%; D-, 2,9%; D, 0%; D+, 0%.

В литературе описано развитие дефицита витаминов А, D, Е, К, снижение уровня цинка, селена, железа у пациентов с ХП и после резекции ПЖ по поводу рака ПЖ [77, 78]. Однако указанные маркеры неспецифичны для нутритивного дефицита, связанного с экзокринной НПЖ, и могут быть вызваны другими причинами нутритивного дефицита. Среди жирорастворимых витаминов витамин Е считается наиболее оптимальным маркером экзокринной НПЖ; в нескольких исследованиях была показана связь между его уровнем и экзокринной НПЖ [79]. Дефицит витамина D не может считаться надежным маркером экзокринной НПЖ в связи с его высокой распространенностью в общей популяции, особенно в северных странах [80].

Оценка нутритивного статуса пациентов с экзокринной НПЖ может включать определение нескольких параметров: уровень жирорастворимых витаминов (предпочтительно витамина Е), преальбумина, ретинол-связывающего белка, цинка и магния [81]. Эта точка зрения нашла отражение в рекомендациях Испанского панкреатического клуба [16] и РГА [57].

6. Следует ли для выявления трофологической недостаточности у больных, перенесших операцию на поджелудочной железе, оценивать индекс массы тела?

Для оценки нутритивной недостаточности у больных, перенесших операцию на ПЖ, наряду с оценкой нутритивного риска следует оценивать ИМТ.

Уровень доказательности 1b. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 78,3%; А-, 12,4%; А-, 3,1%; D-, 3,1%; D, 0%; D+, 3,1%.

У пациентов, перенесших операцию на ПЖ, наряду с общепринятыми лабораторными критериями оценивают массу тела [82], а также в качестве дополнительного критерия – ее снижение [83]. В рекомендациях РГА нет специальных указаний по оценке ИМТ у больных, перенесших операцию на ПЖ. Однако отмечается, что у больных ХП даже с нормальным или повышенным ИМТ нередко развивается трофологическая недостаточность, а редукция массы тела служит наиболее значимым потенциальным маркером риска ее развития [57, 84].

7. Следует ли проводить денситометрию у больных с признаками нутритивной недостаточности, перенесших операцию на поджелудочной железе?

У больных с признаками нутритивной недостаточности, перенесших операцию на ПЖ, для своевременности и адекватности лечебно-профилактических мероприятий целесообразно однократное проведение денситометрии.

Уровень доказательности 4. Степень рекомендации С.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 46,9%; А, 37,5%; А-, 0%; D-, 0%; D, 12,5%; D+, 3,1%.

У больных ХП достаточно часто встречаются нарушения минеральной плотности костной ткани [85–87]. Риск повышается при наличии признаков экзокринной недостаточности и у больных, перенесших операцию на ПЖ. Рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии) у пациентов с ХП, учитывая, что ОП в результате панкреатогенной мальабсорбции является доказанным осложнением ХП [12, 54].

8. Какие данные компьютерной томографии следует использовать для экспертной оценки нутритивного статуса больных, перенесших операцию на поджелудочной железе?

Для экспертной оценки нутритивного статуса больных, перенесших операцию на ПЖ, наряду с другими показателями рекомендуется использование скелетно-мышечного индекса (СМИ), который рассчитывается из соотношения площади скелетной мускулатуры на уровне тела L_{III} позвонка (по данным компьютерной томографии – КТ) к квадрату роста пациента.

Уровень доказательности 3а. Степень рекомендации С.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 52,9%; А, 35,3%; А-, 11,8%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Для оценки нутритивного статуса наряду с другими показателями определяется уровень саркопении, которая отражает степень метаболических нарушений при заболеваниях ПЖ. Одним из критериев саркопении является СМИ, который рассчитывается как отношение площади скелетной мускулатуры на уровне тела L_{III} позвонка к квадрату показателя роста пациента [88]. Площадь скелетной мускулатуры определяется по данным КТ по двум последовательным аксиальным срезам, выполненным на уровне тела L_{III} позвонка, из расчета среднего арифметического. Определение СМИ при помощи КТ представляет большое практическое значение в связи с широкой распространенностью этого метода в диагностике различных заболеваний, простотой использования, что позволяет с высокой точностью произвести количественную оценку конкретных тканей [89]. Данные КТ позволяют проводить анализ состава тела и определять количество висцерального жира [90]. В связи с простотой и доступностью определение СМИ при помощи КТ успешно используется отечественными и зарубежными исследователями. Особенное значение этот метод имеет при онкологических заболеваниях [91], СД, ожирении и т. д. [92]. Однако многочисленные исследования по оценке скелетно-мышечного индекса как показателя нутритивного статуса больных, оперированных на ПЖ, не проводились.

Глава 5. Лечение экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы

1. Когда следует начинать лечение экзокринной панкреатической недостаточности?

Лечение экзокринной НПЖ следует начинать при появлении ее клинических (потеря массы тела на 10% и более, клинически выраженная стеаторея и метеоризм) и/или лабораторных (снижение уровня фекальной эластазы или характеризующих нутритивный статус) признаков.

Уровень доказательности 1b. Степень рекомендации А.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 73,5%; А, 17,6%; А-, 8,8%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Заместительная ферментная терапия показана при появлении признаков мальдигестии: потеря массы тела, мышечной массы, остеопения у лиц с ХП или после операции на ПЖ, стеаторея. Явная мальабсорбция развивается при потере более 90% паренхимы ПЖ, первый симптом – стеаторея, которая предшествует дефициту белка. Однако следует учитывать, что чувствительность стеатореи для диагностики экзокринной НПЖ составляет не более 38% [93].

Большинство консенсусов определяют в качестве показаний для заместительной терапии потерю массы тела более 10%, суточную экскрецию жира 15 г, появление диспепсических симптомов с диареей и метеоризмом у лиц с ХП или изменения нутритивного статуса: магний <2,05 мг/дл, снижение уровня преальбуминов, альбумина, ретинол-связанного протеина, ферритина, гемоглобина [14, 57, 94].

2. Каковы принципы лечения экзокринной панкреатической недостаточности?

Для лечения экзокринной НПЖ следует использовать препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке с размером частиц <2 мм, содержащие достаточное количество единиц липазы.

Уровень доказательности 1b. Степень рекомендации А.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 94,1%; А, 5,9%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Минимальная начальная доза ферментозаместительной терапии составляет 25–40 тыс. единиц липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. единиц – на промежуточный.

Уровень доказательности 2b. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 91,2%; А, 8,8%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

При неэффективности терапии доза удваивается и/или назначаются ингибиторы протонной помпы.

Уровень доказательности 3b. Степень рекомендации В.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 76,5%; А, 23,5%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

При тяжелой внешнесекреторной недостаточности и после хирургических операций на ПЖ дозы составляют 50–75 тыс. единиц липазы на основной прием пищи и 25–50 тыс. единиц липазы на промежуточный. Терапия назначается пожизненно.

Уровень доказательности 1а. Степень рекомендации А.

Уровень достигнутого соглашения: А+, 91,2%; А, 5,9%; А-, 0%; D-, 2,9%; D, 0%; D+, 0%.

Основные принципы лечения экзокринной НПЖ не связаны с ее этиологией и не различаются в большинстве консенсусов [4, 16, 57, 74, 95]. Более высокую эффективность панкреатина в виде микросфер с кишечнорастворимой оболочкой у больных муковисцидозом с панкреатической недостаточностью продемонстрировал Кокрановский обзор [96]. Панкреатин для лечения внешнесекреторной панкреатической недостаточности должен содержать достаточное количество единиц липазы в стартовой дозе 25–40 тыс. единиц на основной прием пищи и 10–25 тыс. единиц на промежуточный. В случае недостаточной эффективности заместительной терапии дозу панкреатина необходимо удвоить или утроить и/или должны быть назначены ингибиторы протонной помпы [16, 74, 93, 97].

После хирургических операций на ПЖ заместительная терапия внешнесекреторной панкреатической недостаточности должна включать панкреатин в виде минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Эффективные дозы составляют 72–75 тыс. единиц липазы на основной прием пищи и 36–50 тыс. единиц липазы – на промежуточный [4].

3. Каковы критерии эффективности лечения экзокринной панкреатической недостаточности?

К основным критериям эффективности лечения экзокринной панкреатической недостаточности следует относить динамику клинических симптомов (уменьшение метеоризма и диареи, увеличение массы тела) и лабораторных тестов (снижение стеатореи, нормализация содержания жирорастворимых витаминов, витамина В₁₂, кальция и цинка в крови).

Уровень доказательности 2b. Степень рекомендации В. Уровень достигнутого соглашения: А+, 76,5%; А, 23,5%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

К основным методам оценки эффективности лечения в настоящее время относят оценку динамики клинических симптомов (стеаторея, увеличение массы тела, абдоминальные симптомы) и лабораторные тесты: исследование количества жира в стуле, ¹³C-триглицеридного дыхательного теста, нормализацию содержания жирорастворимых витаминов, витамина В₁₂, кальция и цинка в крови [16, 93].

Немецкий консенсус подчеркивает, что успешность заместительной терапии может оцениваться только на основании клинических параметров (увеличение массы тела, нормализация нутритивного статуса, исчезновение абдоминальных симптомов), а при персистировании клинических симптомов целесообразно применять лабораторную диагностику экзокринной недостаточности [93]. Большинство консенсусов считают обязательным синхронное мониторингирование клинических и лабораторных показателей [16, 98, 99], а хирургический – придает большее значение лабораторным тестам [4].

4. Каковы особенности ведения больных с панкреатогенным сахарным диабетом?

Рекомендуемым методом лечения панкреатогенного СД является инсулинотерапия, режимы и дозы которой соответствуют таковым при СД 1-го типа. Повышенная угроза гипогликемии требует постоянного контроля уровня глюкозы в крови.

Уровень доказательности 2. Степень рекомендации В. Уровень достигнутого соглашения: А+, 79,4%; А, 20,6%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Ферментные препараты являются важным компонентом в лечении панкреатогенного СД.

Уровень доказательности 4. Степень рекомендации С. Уровень достигнутого соглашения: А+, 76,5%; А, 17,6%; А-, 5,9%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

В зависимости от тяжести гипергликемии назначается гипогликемическая терапия, предпочтительно инсулин, режимы и дозы которой соответствуют таковым при СД 1-го типа [100]. Показанием к инсулинотерапии является уровень HbA_{1c} >9,5%. При лечении панкреатогенного СД необходима компенсации экзокринной НПЖ ферментными препаратами [3]. При назначении последних улучшается углеводный обмен, повышается контроль гликемии, стабилизируются показатели гликозилированного гемоглобина, уменьшается риск развития осложнений СД. В связи с этим заместительную терапию ферментными препаратами считают адьювантным методом лечения панкреатогенного СД [16].

5. Каковы особенности ведения больных после тотальной панкреатэктомии?

После тотальной панкреатэктомии больные нуждаются в постоянной ферментозаместительной терапии высокими дозами панкреатина, в постоянной инсулинотерапии и тщательном мониторинге гликемии ввиду опасно-

сти гипогликемических состояний, обусловленных дефицитом глюкагона.

Уровень доказательности 5. Степень рекомендации D. Уровень достигнутого соглашения: А+, 100%; А, 0%; А-, 0%; D-, 0%; D, 0%; D+, 0%.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что принципы лечения экзокринной НПЖ после хирургического лечения такие же, как при ХП [34, 101]. Для коррекции экзокринной НПЖ рекомендуются высокие дозы ферментов в энтеросолюбильной оболочке и минимикросферах, начиная с 40–50 тыс. единиц липазы на основные приемы пищи и половинную дозу на промежуточные приемы пищи, при необходимости – увеличение дозы до 90 тыс. единиц липазы на прием и, возможно, больше [34, 102], индивидуально до максимальной дозы 10 тыс. единиц липазы на 1 кг массы тела в день [100].

При тотальной панкреатэктомии в 100% случаев развивается СД, который характеризуется лабильным течением и высокой частотой постпрандиальной гипогликемии [103, 104]. Больным показана инсулинотерапия.

6. Имеются ли особенности в коррекции экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы у больных, перенесших идентичные по объему оперативные вмешательства по поводу опухоли и хронического панкреатита?

Принципы коррекции экзо- и эндокринной НПЖ у больных, перенесших идентичные по объему оперативные вмешательства по поводу опухоли и ХП, не различаются.

Уровень доказательности 5. Степень рекомендации D. Уровень достигнутого соглашения: А+, 70,6%; А, 20,6%; А-, 5,9%; D-, 0%; D, 2,9%; D+, 0%.

Наличие и выраженность экзо- и эндокринной НПЖ определяются следующими факторами:

- объемом удаленной панкреатической паренхимы;
- структурными изменениями (выраженность фиброза при ХП или замещение опухолью при нерадикальных вмешательствах) оставшейся части ПЖ;
- функциональной адаптацией, определяемой методом реконструкции после резекции желудка, двенадцатиперстной кишки и/или ПЖ;
- комплексом вторичных механизмов мальдигестии (нарушение естественного пассажа, ваготомия, нарушение холецистокининового механизма, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и др.) [105–107].

Возможно, выраженность панкреатической недостаточности может определяться и самой патологией ПЖ, потребовавшей хирургического вмешательства [105], однако убедительных доказательств этого в сравнительных рандомизированных исследованиях до сих пор не получено.

Заключение

В статье представлен «Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения». Разработка и принятие Консенсуса прошли под эгидой российского «Панкреатологического клуба» по Дельфийской системе. Консенсус отражает современное состояние проблемы, его отличает междисциплинарный подход, обеспеченный участием ведущих отечественных специалистов по патологии ПЖ – гастроэнтерологов, хирургов.

С увеличением числа различных хирургических вмешательств на ПЖ растет и число больных с ее экзо- и эн-

докринной недостаточностью, выраженность которой определяется как основным заболеванием, так и видом и объемом оперативного лечения. В данной работе мы постарались осветить все стороны этой проблемы: частоту возникновения экзо- и эндокринной НПЖ у больных ХП и опухолями панкреатодуоденальной зоны в до- и послеоперационном периоде; определить оптимальные мето-

ды диагностики экзо- и эндокринной НПЖ; методы оценки нутритивного статуса и сроки ее проведения в послеоперационном периоде; принципы лечения экзо- и эндокринной НПЖ, что крайне важно для улучшения состояния, качества жизни и социализации данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Andren-Sandberg A, Hardt PD. Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7-8, 2008. *JOP*. 2008 Jul 10;9(4):541-575.
- Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;2:105-113 [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(2):105-113 (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh2017892105-113
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081
- Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, et al Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Ann Surg*. 2016;264(6):949-958. doi: 10.1097/SLA.0000000000001732
- Linstone H, Turoff M. The Delphi method: Techniques and applications. URL: <http://www.is.njit.edu/pubs/delphibook>
- Symersky T, van Hoorn B, Masclee AA The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *JOP*. 2006 Sep 10;7(5):447-453.
- Rana SS, Bhasin DK, Rao C, et al. Comparative evaluation of structural and functional changes in pancreas after endoscopic and surgical management of pancreatic necrosis. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:162-166.
- Gupta R, Wig JD, Bhasin DK, et al. Severe acute pancreatitis: the life after. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(7):1328-1336. doi: 10.1007/s11605-009-0901-z. Epub 2009 May 5.
- Boreham B, Ammori BJ. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatol*. 2003;3(4):303-308. doi: 10.1159/000071768
- Garip G, Sarandöl E, Kaya E. Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 28;19(44):8065-8070. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.8065
- Омельянович Д.А. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита. Дисс... к.м.н. Москва; 2015 [Omelyanovich DA. *Otdalennyye rezul'taty lecheniya tyazhelogo ostrogo pankreatita* [Long-term results of treatment of severe acute pancreatitis]. Thesis for the degree of candidate of medical sciences. Moscow; 2015 (In Russ.)].
- Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J*. 2010;100(12):845-860.
- Chakraborty PP, Chowdhury S. A look inside the pancreas: The «Endocrine-exocrine Cross-talk». *Endocrinol Metab Syndr*. 2015;4(1):160-164.
- Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7930-7946. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7930
- Czakó L, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatol*. 2009;9(4):351-359. doi: 10.1159/000181169
- 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
- Шевченко Б.Ф., Бабий А.М., Макачук В.А. Морфофункциональное состояние поджелудочной железы на этапах ее фиброзной трансформации при хроническом панкреатите. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;4(113):305-312 [Shevchenko BF, Babiy AM, Makarchuk VA. Morphofunctional state of the pancreas at the stages of its fibrous transformation in chronic pancreatitis. *Visnik problem biologii i meditsini = Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2014;4(113):305-312 (In Russ.)].
- Matsumoto J, Traverso LW. Exocrine function following the Whipple operation as assessed by stool elastase. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(9):1225-1229. doi: 10.1016/j.gassur.2006.08.001
- Roeyen G, Berrevoet F. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy is more prevalent with pancreaticogastrostomy than with pancreaticojejunostomy. A retrospective multicenter observational cohort study. *HPB (Oxford)*. 2016;18(12):1017-1022. doi: 10.1016/j.hpb.2016.09.002
- Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, et al. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(5):e43-e46. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829f56e7
- Yuasa Y, Murakami Y, Nakamura H, Uemura K, Ohge H, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Hiyama E, Sueda T. Histological loss of pancreatic exocrine cells correlates with pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Pancreas*. 2012;41(6):928-933. doi: 10.1097/MPA.0b013e31823d837d
- 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;11:535-545. doi: 10.1159/000333308
- Speicher JE, Traverso LW. Pancreatic exocrine function is preserved after distal pancreatectomy. PMID: 20387129. doi: 10.1007/s11605-010-1184-0
- 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):1013-1020. doi: 10.1016/j.dld.2015.06.015
- Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011;378(9791):607-620. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0
- Hart PA, Chari ST. Diabetes mellitus and pancreatic cancer: why the association matters? *Pancreas*. 2013;42(8):1207-1209. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a7c963
- Muniraj T, Chari ST. Diabetes and pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012;58(4):331-345.
- Schmid BM, Ulrich AB, Matsuzaki H, et al. Alteration of the Langerhans islets in pancreatic cancer patients. *Int J Pancreatol*. 2000;28:187-197.
- Wu X, Zhang Q, Wang X, et al. Survivin is required for beta-cell mass expansion in the pancreatic duct-ligated mouse model. *PLoS One*. 2012;7(8):e41976. doi: 10.1371/journal.pone.0041976
- Partelli S, Frulloni L, Minniti C, et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig Liver*

- Dis. 2012;44(11):945-951. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.017. Epub 2012 Jun 28.
31. Tseng DS, Molenaar IQ, Besselink MG, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periampullary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas*. 2016;45(3):325-330. doi: 10.1097/MPA.0000000000000473
 32. Ghaneh P, Neoptolemos JP. Exocrine pancreatic function following pancreatectomy. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;880:308-318.
 33. Lemaire E, O'Toole D, Sauvagnet A, et al. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. *Br J Surg*. 2000;87(4):434-438.
 34. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 2:12-16. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x
 35. Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(5):947-955.
 36. Yang CJ, Bliss LA, Schapira EF, et al. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain, pancreatic function, and re-intervention. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(10):1863-1869. doi: 10.1007/s11605-014-2571-8
 37. Винокурова Л.В., Бордин Д.С., Дубцова Е.А. и др. Некоторые аспекты лечения больных после операций на поджелудочной железе. *Consilium Medicum*. 2015;(8):38-41 [Vinokurova LV, Bordin DS, Dubtsova EA, et al. Some aspects of treatment of patients after operations on the pancreas. *Consilium Medicum*. 2015;8:38-41 (In Russ.)].
 38. Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatol*. 2015;15(5):449-455. doi: 10.1016/j.pan.2015.06.003
 39. Morera-Ocon FJ, Sabater-Orti L, Muñoz-Former E, et al. Considerations on pancreatic exocrine function after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(9):325-329. doi: 10.4251/wjgo.v6.i9.325
 40. Kang CM, Lee JH. Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):5794-5804. doi: 10.3748/wjg.v21.i19.5794
 41. Lim PW, Dinh KH, Sullivan M, et al. Thirty-day outcomes underestimate endocrine and exocrine insufficiency after pancreatic resection. *HPB*. 2016;18(4):360-366. doi: 10.1016/j.hpb.2015.11.003
 42. Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, et al. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(7):1321-1327. doi: 10.1007/s11605-009-0896-5
 43. Валиев Р.К., Файнштейн И.А., Нечушкин М.И., Нурбердыев М.Б. Оценка внешнесекреторной функции поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции. *Вестник ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. 2015;26(1):59-61 [Valiev RK, Fainstein IA, Nechushkin MI, Nurberdyev MB. Evaluation of the exocrine function of the pancreas after pancreatoduodenal resection. *Bulletin of the FGBU RCRC n.a. NN Blokhin*. 2015;26(1):59-61 (In Russ.)].
 44. Лядов В.К., Новожилов Н.В. Лекарственная терапия после операций на поджелудочной железе: обзор литературы. *Гастроэнтерология*. 2015;(2):21-25 [Lyadov VK, Novozhilov NV. Drug therapy after operations on the pancreas: a review of the literature. *Gastroenterologiya = Gastroenterology*. 2015;(2):21-25 (In Russ.)].
 45. Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, et al. Reduced pancreatic parenchymal thickness indicates exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy. *J Surg Res*. 2011;171(2):473-478. doi: 10.1016/j.jss.2010.03.052
 46. Российское общество хирургов. Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных хроническим панкреатитом, 2014 [Russian Society of Surgeons. Association of hepatopancreatobiliary surgeons of CIS countries. Clinical recommendations for surgical treatment of patients with chronic pancreatitis, 2014 (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <http://xn--9sdbbejx7bduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/unkr/abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendacipo-hirurgicheskomu-lecheniyu-bolnyh-hronicheskim-pankreatitom.html>
 47. 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
 48. Bachmann K, Tomkoetter L, Erbes J, et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *J Am Coll Surg*. 2014;219(2):208-216. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.040
 49. Müller MW, Friess H, Martin DJ, et al. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2008;95(3):350-356.
 50. Strate T, Bachmann K, Busch P, et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1406-1411. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.056
 51. Zhou Y, Zhao M, Wu L, et al. Short- and long-term outcomes after enucleation of pancreatic tumors: An evidence-based assessment. *Pancreatol*. 2016;16(6):1092-1098. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.006
 52. Jilesen AP, van Eijck CH, Busch OR, et al. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg*. 2016;40(3):715-728. doi: 10.1007/s00268-015-3341-9
 53. Crippa S, Bassi C, Warshaw AL, et al. Middle pancreatectomy: indications, short- and long-term operative outcomes. *Ann Surg*. 2007;246(1):69-76. doi: 10.1097/01.sla.0000262790.51512.57
 54. Keim V, Klar E, et al. Postoperative care following pancreatic surgery: surveillance and treatment. *Deut Arzteblatt Intern*. 2009;106(48):789-794. doi: 10.3238/arztebl.2009.0789
 55. Kang JS, Jang JY, Kang MJ, et al. Endocrine Function Impairment After Distal Pancreatectomy: Incidence and Related Factors. *World J Surg*. 2016;40(2):440-446. doi: 10.1007/s00268-015-3228-9
 56. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M, Iglesias-Rey M. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):484-488. doi: 10.1016/j.cgh.2007.01.004
 57. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014;24(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 24(4):70-97 (In Russ.)].
 58. Lohr JM. Exocrine pancreatic insufficiency. Bremen: UNI-MED; 2010. 91 p.
 59. Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, et al. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol*. 2012;12(1):71-73. doi: 10.1016/j.pan.2011.12.010
 60. Forsmark CE. Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1355-1357. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.70661.x
 61. Kucheryavyi YuA, Andreev DN. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J Nutr Ther*. 2014;3(3):122-132.
 62. Nils Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7276-7281. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276
 63. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from Pancreas Fest 2012. *Pancreatol*. 2013;13(4):336-342. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002
 64. Meier JJ, Giese A. Diabetes Associated With Pancreatic Diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(5):400-406. doi: 10.1097/MOG.0000000000000199
 65. Makuk J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:311-315. doi: 10.2147/DMSO.S99701. eCollection 2016

66. Olson DE, Rhee MK, Herrick K, et al. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2184-2189. doi: 10.2337/dc10-0433
67. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22:321-336.
68. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr*. 2008;27(3):340-349. doi: 10.1016/j.clnu.2008.03.012
69. Ockenga J. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *HPB (Oxford)*. 2009;11 Suppl 3:11-15. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00134.x
70. Goess R, Ceyhan GO, Friess H. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery. *Panminerva Med*. 2016;58(2):151-159.
71. Hashimoto D, Chikamoto A, Ohmuraya M, et al. Impact of postoperative weight loss on survival after resection for pancreatic cancer. *JPEN*. 2015;39(5):598-603. doi: 10.1177/0148607114520992
72. Augustin T, Burstein MD, Schneider EB, et al. Frailty predicts risk of life-threatening complications and mortality after pancreatic resections. *Surgery*. 2016;160(4):987-996. doi: 10.1016/j.surg.2016.07.010
73. Onesti JK, Wright GP, Kenning SE, et al. Sarcopenia and survival in patients undergoing pancreatic resection. *Pancreatol*. 2016;16(2):284-289. doi: 10.1016/j.pan.2016.01.009
74. Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *UEGJ*. 2013;1(2):79-83. doi: 10.1177/2050640613476500
75. Earthman C, Traugher D, Dobrzt J, Howell W. Bioimpedance spectroscopy for clinical assessment of fluid distribution and body cell mass. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(4):389-405. doi: 10.1177/0115426507022004389
76. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(2):180-193. doi: 10.1177/0884533614568155
77. Armstrong T, Strommer L, Ruiz-Jasbon F, et al. Pancreaticoduodenectomy for peri-ampullary neoplasia leads to specific micronutrient deficiencies. *Pancreatol*. 2007;7(1):37-44. doi: 10.1159/000101876
78. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(3):348-354. doi: 10.1177/0884533614528361
79. Nakamura T, Takebe K, Imamura K, et al. Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta Gastroenterol Belg*. 1996;59(1):10-14.
80. Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res*. 2012;32(5):1991-1998.
81. Lindkvist B, Domínguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2012;12(4):305-310. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.006
82. Park JS, Chung HK, Hwang HK, et al. Postoperative nutritional effects of early enteral feeding compared with total parental nutrition in pancreaticoduodenectomy patients: a prospective, randomized study. *J Korean Med Sci*. 2012;27(3):261-267. doi: 10.3346/jkms.2012.27.3.261
83. Berry AJ. Pancreatic surgery: indications, complications, and implications for nutrition intervention. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):330-357. doi: 10.1177/0884533612470845
84. Кучерявый Ю. А., Маев И. В., Москалева А. Б. и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. *Медицинский совет*. 2012;(2):100-104 [Kucheryavy YuA, Maev IV, Moskaleva AB, et al. Influence of the nutritional status on the course of chronic pancreatitis. *Medical Council*. 2012;(2):100-104 (In Russ.)].
85. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, et al. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2008;8(6):583-586. doi: 10.1159/000159845
86. Чернышова И. В., Дроздов В. Н., Винокурова Л. В. и др. Эзокринная недостаточность поджелудочной железы и нарушения минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом. *Вестник клуба панкреатологов*. 2010;(1):52-54 [Chernyshova IV, Drozdov VN, Vinokurova LV, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and bone mineral density disorders in patients with chronic pancreatitis. *Vestnik Kluba Pankreatologov = Bulletin of the Club of Pancreatologists*. 2010;(1):52-54 (In Russ.)].
87. Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, et al. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas*. 2012;41(7):1119-1124. doi: 10.1097/MPA.0b013e31824abb4d
88. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts. A population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-635. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0
89. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006. doi: 10.1139/H08-075
90. Gomez-Perez SL, Haus JM, Shean P, et al. Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health Image. *J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(3):308-318. doi: 10.1177/0148607115604149
91. Kilgour RD, Cardiff K, Rosenthal L, et al. Use of prediction equations to determine the accuracy of whole-body fat and fat-free mass and appendicular skeletal muscle mass measurements from a single abdominal image using computed tomography in advanced cancer patients. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(1):70-75. doi: 10.1139/apnm-2015-0068
92. Baker ST, Strauss BJ, Prendergast LA, et al. Estimating dual-energy X-ray absorptiometry-derived total body skeletal muscle mass using single-slice abdominal magnetic resonance imaging in obese subjects with and without diabetes: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(5):628-632. doi: 10.1038/ejcn.2012.3
93. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinge C, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2015;53(12):1447-1495. doi: 10.1055/s-0041-107379
94. Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. Working Party of the Australasian Pancreatic Club. *Pancreatol*. 2016;16(2):164-180. doi: 10.1016/j.pan.2015.12.006
95. Хатьков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):80-87 [Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Enzyme replacement therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(8):80-87 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789880-87
96. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD008227. doi: 10.1002/14651858.CD008227.pub2
97. Dominguez-Munoz 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
98. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143-1162. doi: 10.1097/MPA.0000000000000237
99. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(2):85-92. doi: 10.1007/s00535-015-1149-x
100. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18:2905-2912.
101. Delhaye M, van Steenberghe W, Csemeli E, et al. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis

- and nutritional, medical, and surgical treatment. *Acta Gastroenterol Belg.* 2014;77(1):47-65.
102. Forsmark CE. Management of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1282-1291.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.008
103. Karpoff H, Klimstra DS, Brennan MF, Conlon KC. Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg.* 2001;136(1):44-47.
104. Егоров В.И., Вишнеvский В.А., Коваленко З.А. и др. Тотальная панкреатэктомия. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.* 2012;(7):85-92 [Egorov VI, Vishnevsky VA, Kovalenko ZA, et al. Total pancreatectomy. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Surgery. Journal n.a. N.I. Pirogov.* 2012;(7):85-92 (In Russ.)].
105. Кучеряvый Ю.А. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность после оперативных вмешательств на желудке и поджелудочной железе. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2012;(1):42-46 [Kucheryavyy YuA. External secretory pancreatic insufficiency after surgical interventions on the stomach and pancreas. *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Surgery. Supplement to the journal Consilium Medicum.* 2012;(1):42-46 (In Russ.)].
106. Tran TC, van Hof G, Kazemier G, et al. Pancreatic fibrosis correlates with exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy. *Dig Surg.* 2008;25(4):311-318. doi: 10.1159/000158596
107. Ito K. Duodenum preservation in pancreatic head resection to maintain pancreatic exocrine function (determined by pancreatic function diagnostic test and cholecystokinin secretion). *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(2):123-128. doi: 10.1007/s00534-004-0954-z

Поступила 18.04.2018