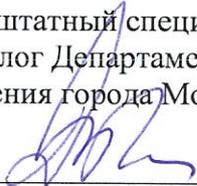


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист  
гастроэнтеролог Департамента  
здравоохранения города Москвы  
Бордин Д.С.



«    » \_\_\_\_\_ 2022 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения города  
Москвы



« 15 » \_\_\_\_\_ 2022 г.

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ВНЕШЕСЕКРЕТОРНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методические рекомендации № 48

Москва 2022

УДК 616.37

ББК 54.13

Д 44

**Учреждение-разработчик:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

**Авторский коллектив:**

**Дубцова Елена Анатольевна** - д. м. н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

**Винокурова Людмила Васильевна** - д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

**Кузьмина Татьяна Николаевна** - д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории нутрицевтики ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

**Малых Марина Васильевна** - младший научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

**Кирюкова Мария Анатольевна** - младший научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

**Никольская Карине Аксельевна** - старший научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Заведующий организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии ГБУЗ НИИ ОЗММ

**Бордин Дмитрий Станиславович** – д. м. н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

**Рецензенты:**

**Лоранская Ирина Дмитриевна**, д. м. н., профессор, декан терапевтического факультета и зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ»

**Гуляев Павел Владимирович**, д. м. н., главный врач ГБУЗ «Диагностический центр №5 Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры поликлинической терапии Лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, МЗ РФ (Сеченовский университет)»

Диагностика и коррекция внешнесекреторной недостаточности при заболеваниях поджелудочной железы: методические рекомендации / сост. А.И. Парфенов, О.В. Князев, И.Н. Ручкина [и др.] М.: ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, 2022. – 36 с.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов. Методические рекомендации подготовлены в рамках НИР «Совершенствование диагностики и лечения хронических заболеваний поджелудочной железы».

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежат тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических рекомендациях.

## Содержание

|  |    |
|--|----|
| Список сокращений.....   | 4  |
| Нормативные ссылки.....  | 5  |
| 1. Роль поджелудочной железы в пищеварении.....  | 6  |
| 2. Нарушение пищеварительной функции поджелудочной железы при её поражениях.....                           | 8  |
| 2.1 Клинические проявления нарушения внешнесекреторной (экзокринной) функции поджелудочной железы.....     | 9  |
| 2.2 Лабораторная диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.....                   | 10 |
| 3 Мальдигестия как следствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.....                   | 12 |
| 3.1 Необходимость оценки нарушения питания.....  | 12 |
| 3.2 Опросники и шкалы.....   | 12 |
| 3.3 Антропометрические параметры.....  | 14 |
| 3.4 Лабораторные параметры для оценки нарушений питания.....   | 16 |
| 3.5 Инструментальная оценка нутритивного статуса.....  | 18 |
| 3.5.1. Саркопения и её диагностика.....  | 18 |
| 4. Особенности нарушения нутритивного статуса при заболеваниях поджелудочной железы.....                   | 20 |
| 4.1 Особенности нарушения нутритивного статуса при хроническом панкреатите.....                            | 20 |
| 4.2 Особенности нарушения нутритивного статуса при раке поджелудочной железы.....                          | 22 |
| 4.3 Особенности нарушения нутритивного статуса после резекции поджелудочной железы.....                    | 23 |
| 5. Принципы питания при заболеваниях поджелудочной железы.....   | 24 |
| 5.1 Принципы питания при обострении хронического панкреатита.....  | 25 |
| 5.2 Питание при хроническом панкреатите в период ремиссии.....   | 26 |
| 5.3 Питание больных раком поджелудочной железы.....  | 26 |
| 5.4 Питание больных после резекции поджелудочной железы.....   | 26 |
| 6. Коррекция экзокринной недостаточности и нутритивного статуса при заболеваниях поджелудочной железы..... | 27 |
| 6.1 Ферментозаместительная терапия.....  | 27 |
| 6.2 Алгоритм применения программы нутриционной терапии пациентам с заболеваниями поджелудочной железы..... | 28 |
| Список литературы.....   | 31 |

### **Список сокращений**

ПЖ – поджелудочная железа

ХП – хронический панкреатит

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ХЦК - холецистокинин

ВНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

НС – нутритивный статус

РПЖ – рак поджелудочной железы

ФЗТ – ферментозаместительная терапия

Е-1 – фекальная эластаза

ТДТ – триглицеридный дыхательный тест

ИМТ – индекс массы тела

РМТ – рекомендуемая масса тела

ОП – окружность плеча

КЖСТ – толщина кожно-жировой складки над трицепсом

ОМП – окружность мышц плеча

РСБ – ретикулоосвязывающий белок

БИА – биоимпедансный анализ

СМИ – скелето-мышечный индекс

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

КТ – компьютерная томография

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ДР – дистальная резекция

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.9-95 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.0-99 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому - делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения.

ГОСТ 7.32-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ ИСО 8601-2001 Система стандартов по информации, библиотечному издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования.

ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.60-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения.

ГОСТ Р 7.0.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.0.4-2006 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.0.49-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения.

ГОСТ Р 7.0.53-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление.

ГОСТ Р 7.0.5-2008 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления.

ГОСТ Р 7.0.12-2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила.

## 1. Роль поджелудочной железы в пищеварении

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой паренхиматозный орган, который состоит из экзокринной и эндокринной части, и осуществляет, соответственно, внешне- и внутрисекреторную функции. [1, 2]. Внешнесекреторная функция заключается в выработке пищеварительных ферментов, внутрисекреторная – в выработке гормонов: инсулина, глюкагона, соматостатина, а также регуляторных пептидов.

Структурно-функциональной единицей ПЖ является долька: ацинус, представляющий собой скопление пирамидных ацинарных клеток, которые составляют более 90% ткани железы, centroацинарные клетки, выстилающие секреторные каналцы и эпителиальные клетки протоков. Последние называют также протоковыми или дуктулярными клетками.

Основной физиологической функцией ацинарной клетки является синтез, хранение и выделение пищеварительных ферментов. Это достигается за счет скоординированных и последовательных действий различных органелл ацинарной клетки [3]. Centroацинарные и протоковые клетки секреторируют воду, бикарбонат, нейтрализующий кислый желудочный сок, и слизь, защищающую протоки. Уровень pH секрета протоков способствует тому, что пищеварительные ферменты неактивны, пока они не достигнут двенадцатиперстной кишки (ДПК) [4]. Секрет экзокринной части ПЖ составляет около 1,5 – 2 л в сутки. Это прозрачная жидкость, состоящая на 97% из воды и электролитов, содержащая 3% белков, которые представлены протеазами (80%), амилазой (7%), липазой (4%) и нуклеазами (1%). Натошак ПЖ выделяет небольшое количество умеренно щелочной и богатой белком жидкости. Максимальное высвобождение ферментов ПЖ происходит в ответ на потребление пищи.

Процесс пищеварения состоит из нескольких фаз. Первоначальный стимул - это вид, запах и вкус пищи, который опосредуется блуждающим нервом и называется цефалической фазой. Далее наступает желудочная фаза: растяжение желудка и выработка кислоты во время еды стимулируют S-клетки двенадцатиперстной кишки для выделения в кровь гормона секретина, который дает сигнал клеткам малых протоков ПЖ вырабатывать большой объем богатой бикарбонатом прозрачной водянистой жидкости. Этот процесс называют гастропанкреатическим рефлексом. Кроме того, увеличение количества аминокислот и жирных кислот в двенадцатиперстной кишке, поступающих с пищей, стимулирует I-клетки к секреции холецистокинина (ХЦК), также известного как панкреозимин. Последний, в свою очередь, сигнализирует ацинарным клеткам ПЖ высвобождать богатую ферментами жидкость в её проток и далее – в ДПК (кишечная фаза).

Стимулированная секреция длится 3-4 часа, с начальным пиком 2 часа, затем она медленно снижается, возвращаясь к базальным показателям через 12-16 часов после приёма пищи. Эффекты секретина и ХЦК меняются при хроническом панкреатите [5] В частности, при запущенном заболевании уровни ХЦК, как правило, низкие [6].

Неорганические компоненты панкреатического сока выделяются преимущественно клетками протоковой системы ПЖ – дуктулоцитами. Компонентами протоковой секреции является вода и электролиты, в частности, растворимые гидрокарбонаты, за счёт которых панкреатический секрет имеет основную реакцию:  $\text{pH} = 7,5-8,8$ . Чем выше напряжение секреции, тем больше концентрация в соке  $\text{HCO}^3$  - и, соответственно, дебит гидрокарбонатов, выше  $\text{pH}$ . Таким образом происходит ощелачивание кислого желудочного содержимого, поступившего в ДПК, останавливается кислое желудочное пищеварение, которое постепенно и переводится в кишечное. Электролиты обеспечивают оптимальную  $\text{pH}$  для гидролиза нутриентов в полости тонкой кишки и поддерживают изотонию кишечного содержимого, что необходимо для реализации пищеварительных функций: моторики, секреции, всасывания и механизмов их регуляции [7].

Поврежденная ПЖ производит уменьшенный объем бикарбонатов и ферментов в панкреатическом соке в ответ на стимулы, по сравнению со здоровой. Основным механизмом повреждения ПЖ при ХП является системное воспаление, приводящее к изменению морфологической структуры железы, в том числе островкового аппарата. Развитие фиброза ПЖ приводит к формированию как экзокринной, так и эндокринной недостаточности ПЖ [8]. Этот факт объясняет развитие сахарного диабета при различных поражениях поджелудочной железы.

В ткани ПЖ островки, содержащие эндокринные клетки, отделенные от ацинусов соединительной тканью, т.н. островки Лангерганса. В них выявлено, по крайней мере, 5 типов эндокринных клеток, секретирующих полипептидные гормоны. Наиболее многочисленными являются  $\beta$  -клетки, которые составляют 50–70% клеток островков у человека, синтезируют и секретируют инсулин, понижающий уровень глюкозы в крови за счет ее поступления в ткани и повышения утилизации.  $\alpha$ -клетки, составляющие 20–40% от общего количества эндокринных клеток ПЖ у человека секретируют глюкагон, который повышает уровень глюкозы в крови.  $\delta$  и клетки PP, выделяющие соматостатин и панкреатический полипептид поджелудочной железы, соответственно, являются наименее частым типом клеток. и представлены менее 10% клеток [9]. Наконец, гормон грелин высвобождается из эпсилон-клеток, которые составляют менее 1% [10]. Все гормоны поступают в кровь, однако кровеносная система поджелудочной железы устроена таким

образом, что кровь из островков обязательно омывает ацинарные клетки, что позволяет эндокринной составляющей железы локально влиять на экзокринные клетки [11].

Проведение морфоиммуноцитохимических и биохимических исследований предполагает, что экзокринная функция ПЖ находится под гормональным контролем эндокринного аппарата ПЖ. Топографическое расположение островков и ацинарной ткани уже заранее предполагает регуляцию экзокринной функции через островки. В эксперименте показано, что инсулин влияет на базальную секрецию амилазы, однако сложность экспериментальной системы не позволяет точно оценить влияние инсулина на экзокринную секрецию поджелудочной железы у людей [12]. Гипоинсулинемия ингибирует рост ацинарных клеток и синтез панкреатических энзимов [13]. С другой стороны, показано участие гастроинтестинальных гормонов в регуляции секреторной деятельности бета-клеток. Было продемонстрировано стимулирующее влияние на секрецию инсулина гормонов, регулирующих экзокринную функцию ПЖ: секретина, холецистокинина, гастрина [14,15]. Таким образом, считается, что гормоны, вырабатываемые ПЖ, участвуют в регуляции островково-ацинарной оси, а нарушение регуляции или дефицит этих гормонов при диабете также способствует развитию ВНПЖ [16].

## **2. Нарушение пищеварительной функции поджелудочной железы при её поражениях**

Нарушение пищеварительной функции ПЖ, или внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) представляет собой снижение синтеза ферментов и секреции бикарбонатов поджелудочной железой, независимо от её происхождения [17]. Основными причинами развития экзокринной недостаточности ПЖ у взрослых являются хронический панкреатит, рак поджелудочной железы и перенесенная резекция поджелудочной железы [18]. Другими возможными причинами ВНПЖ считаются обструкция главного протока поджелудочной железы, снижение стимуляции поджелудочной железы или блокирование экзокринной функции, вызванное эндокринными опухолями или медикаментозным лечением (вторичная ВНПЖ) [19]. Принято считать, что декомпенсация функции ПЖ с развитием стеатореи и креатореи происходит только тогда, когда секреция соответствующих ферментов снижается на 90 - 95% [20, 21].

## 2.1 Клинические проявления нарушения внешнесекреторной (экзокринной) функции поджелудочной железы

Нарушение продукции ферментов ПЖ приводит к нарушению пищеварения, развитию симптомов мальдигестии и мальабсорбции [22].

Мальдигестия – нарушение внутриполостного пищеварения вследствие дефицита пищеварительных ферментов, а также недостатка желчных кислот и изменение щелочной реакции содержимого двенадцатиперстной кишки в сторону закисления [23].

Мальабсорбция – нарушение всасывания ингредиентов пищи в кишечнике.

Типичными клиническими симптомами внешнесекреторной недостаточности ПЖ являются неприятные ощущения в животе, кишечные расстройства: диарея, стеаторея, полифекалия, метеоризм, а также утомляемость и бессонница [24, 25, 26].

Поскольку дефицит липазы проявляется раньше, чем протеаз и амилазы, при ВНПЖ достаточно быстро проявляется мальабсорбция триглицеридов, увеличивается содержание жира в фекалиях, что и вызывает стеаторею [23]. Обильный стул обычно трудно смывается в туалете, особенно после жирной пищи. Диарея с жирным зловонным калом более 200 г/сутки возникает после снижения секреции панкреатической липазы менее 10% от нормы. Поскольку стеаторея возникает после еды, то при питании с нормальным содержанием жира она наблюдается, как правило, 2-3 раза в день. Отмечается снижение массы тела, несмотря на нормальный суточный калораж и сбалансированность питания [27].

С течением времени развиваются признаки мальнутриции: электролитные нарушения, дефицит витаминов, слабая репарация [27].

Следует заметить, что клинические проявления гиповитаминозов и недостатка микроэлементов при ВНПЖ наблюдаются редко. Они развиваются длительно и проявляются клинически при уже тяжелых расстройствах, что приводит к формированию стойких органических нарушений, которые требуют более продолжительной коррекции [28]. Для начальных проявлений ВНПЖ характерен длительный субклинический дефицит витаминов, который может быть выявлен при лабораторном скрининге [29]. Тем не менее, возможно развитие клинических симптомов и признаков дефицита микроэлементов из-за нарушенной абсорбции жирорастворимых витаминов, а именно: экхимозы из-за нарушения процесса свертывания крови, вызванных дефицитом витамина К; атаксия и периферическая нейропатия вследствие дефицита витамина Е; нарушение зрения, ксерофтальмия ввиду дефицита витамина А; а дефицит витамина D проявляется мышечными сокращениями или спазмами, остеомаляцией, остеопорозом и остеопороз-

ассоциированными переломами костей. Последующие клинические последствия ВНПЖ могут включать гипероксалурию, оксалатные камни в моче, почечную недостаточность, нарушение когнитивной функции, работоспособности и снижение общего качества жизни [27].

## **2.2 Лабораторная диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы**

Для диагностики ВНПЖ существуют прямые и косвенные функциональные тесты.

Принцип прямого метода основан на определении секреторной активности ПЖ путём анализа панкреатического секрета. Базальная секреция ПЖ варьирует, поэтому необходимо использовать физиологические (прием пищи) или гормональные стимуляторы (секретин, холецистокинин или его аналоги) [30]. Прямые функциональные тесты являются наиболее чувствительными по сравнению с косвенными [31,32], так как основаны на измерении компонентов секрета ПЖ (бикарбоната и/или пищеварительных ферментов)

*Секретиновый тест.* Позволяет оценить способность ПЖ продуцировать бикарбонат в ответ на стимуляцию секретинном. Снижение продукции бикарбоната характеризует сниженную внешнесекреторную функцию ПЖ. Существует несколько методик проведения секретинового теста. Все они заключаются в аспирации содержимого ДПК каждые 15 минут в течение 30-60 минут [32,33, 34]

*Холецистокининовый тест.* Основан на количественной оценке активности липазы в дуоденальном содержимом после стимуляции холецистокинином. Принцип проведения аналогичен секретinovому тесту.

*Холецистокинин-секретиновый тест.* Одновременная стимуляция ПЖ секретинном и холецистокинином обеспечивает оценку секреторной способности протоков и ацинусов. Методика проведения схожа с традиционным секретинным тестом, но в качестве стимуляторов применяются 2 гормона – секретин и холецистокинин.

*Тест Лунда.* Основой теста является использование физиологического стимулятора (прием пищи) [35] для определения функции ПЖ. Неоднозначные показатели чувствительности и специфичности теста Лунда по сравнению с секретинным и холецистокининовым, привели к отказу от него [36].

Несмотря на хорошую чувствительность, прямые тесты являются инвазивными, трудоемкими, дорогостоящими и не имеют стандартизированных протоколов, в связи с чем не применяются в клинической практике [32].

Косвенные тесты оценивают последствия нарушения экзокринной функции ПЖ, то есть результат неадекватной выработки пищеварительных ферментов, бикарбоната или инсулина [37].

*72-часовой тест с количественной оценкой экскреции фекального жира* считается «золотым стандартом» для диагностики ВНПЖ [38, 39]. Методика проведения заключается в соблюдении диеты с высоким содержанием жира (100 г в день) в течение не менее 2 дней до сбора кала и в течение 3 дней во время сбора. Недостатками теста является сложность проведения исследования для пациентов, медицинского персонала [40] и высокая вероятность ложноотрицательных результатов при недостаточно тщательном соблюдении диеты.

*Оценка фекальной эластазы (E-1)*. Эластаза является продуктом секреции ПЖ, который остается относительно стабильным при прохождении через желудочно-кишечный тракт, результаты теста не зависят от проведения ферментозаместительной терапии (ФЗТ) [41, 42, 43, 44]. Тест легко воспроизводим, для анализа требуется небольшой объем кала, подвергаемый иммуноабсорбционному анализу с моноклональными антителами [28]. Оценка E-1 обычно используется в качестве стандартного теста для диагностики ВНПЖ в большинстве центров по всему миру, поскольку он не инвазивен, менее трудоемок и менее дорог, не требует специального соблюдения диеты [45].

Относительно недавно для диагностики ВНПЖ появился быстрый тест определения эластазы-1 (ScheBo Biotech AG, Гиссен, Германия), для проведения которого используются тест-полоски с моноклональными антителами. [46].

*Определение фекального химотрипсина, сывороточного трипсиногена* не имеют достаточной чувствительности и специфичности для применения в клинической практике.

*<sup>13</sup>C- триглицеридный дыхательный тест (ТДТ)* заключается в пероральном введении субстрата триглицеридов с меченым углеродом (<sup>13</sup>C) и последующей оценкой продуктов метаболизма (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>) в выдыхаемом воздухе. Является безопасным и простым методом оценки ВНПЖ. Дополнительным преимуществом является то, что его можно использовать для оценки ответа на ферментозаместительную терапию (ФЗТ) [47, 51]. Однако, на результаты ТДТ влияют время измерения CO<sub>2</sub>, компоненты тестовой пищи и физические упражнения [48]. Помимо этого, тест не позволяет дифференцировать панкреатогенную стеаторею от других форм, так как на его точность могут влиять абсорбция в кишке, метаболизм в печени, заболевания тонкой кишки, печени и легких [49].

*Секретин-стимулированная магнитно-резонансная холангиопанкреатография (s-MРХПГ)* с внутривенным введением секретина фиксирует наполнение ДПК, протоковую

секрецию и кровоток ПЖ. Тест был разработан для изучения как структурных, так и экзокринных изменений ПЖ у пациентов с хроническими заболеваниями ПЖ, в частности с ХП [50]. Однако этот метод пока труднодоступен для применения в клинической практике.

Таким образом, на настоящее время оптимальным, с учетом стоимости и чувствительности, методом, позволяющим оценить внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, является иммуноферментный анализ на фекальную эластазу [41]. Приоритетность оценки Е-1 для определения ВППЖ отмечена многими консенсусами [51, 52, 53].

В норме уровень эластазы (Е-1) в кале составляет 200-500 мкг/г и более. Экзокринная недостаточность лёгкой и средней степени характеризуется снижением эластазы менее 100-200 мкг/г, тяжелой степени – менее 100 мкг/г. Однако следует учитывать, что диарея любой этиологии может исказить результат в сторону гипердиагностики внешнесекреторной недостаточности.

### **3. Мальдигестия как следствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы**

Мальдигестия при заболеваниях ПЖ приводит к нарушению всасывания белков, жиров и углеводов с пищей, что обуславливает развитие трофологической недостаточности и возникновение нарушений статуса питания, иными словами – нарушений трофологического или нутритивного статуса.

#### **3.1 Необходимость оценки нарушения питания**

При заболеваниях ПЖ всегда необходимо проводить оценку статуса питания, даже при сохранной внешнесекреторной функции, так как в силу различных причин возможны трофологические нарушения, нередко – скрытые. Оценка статуса питания проводится при помощи нескольких методов. Среди них – различные опросники для пациентов, антропометрические параметры, лабораторные тесты и современные инструментальные методы. Явные нарушения могут быть обнаружены при применении самых простых методов, скрытые нарушения требуют более детальной оценки.

#### **3.2 Опросники и шкалы**

Среди инструментов для оценки нутритивного статуса и риска развития его нарушений применяется целый ряд шкал и опросников [54].

Самым простым для применения с целью оценки нутритивного статуса является шкала оценки нутритивного риска NRS-2002 [55] (таблицы 1, 2).

**Таблица 1. Шкала оценки нутритивного риска NRS-2002**

|   |  |   |     |
|---|--|---|-----|
| 1   | Индекс массы тела менее 20,5   | Да  | Нет |
| 2   | Наблюдалась ли у пациента потеря веса на протяжении предыдущих 3 месяцев?  | Да  | Нет |
| 3   | Было ли снижено питание на предыдущей неделе?  | Да  | Нет |
| 4   | Страдает ли пациент серьезным заболеванием (например, проходит интенсивную терапию или противоопухолевое лечение)? | Да  | Нет |
| Ответ "Нет" на все вопросы - повторный скрининг проводится через неделю |  | При наличии ответа "Да" на любой вопрос продолжается скрининг по следующему блоку |     |

**Таблица 2. Интерпретация данных:**

| Нарушение питательного статуса                                    |  | Тяжесть заболевания      |  |
|---|--|--------------------------|--|
| 0 баллов - нет нарушений  | Нормальный питательный статус  | 0 баллов - нет нарушений | Нормальная потребность в нутриентах  |
| 1 балл - легкое   | Потеря массы более 5% за последние 3 мес. или потребление пищи в объеме 50 - 75% от обычной нормы в предшествующую неделю  | 1 балл - легкая          | Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет   |
| 2 балла - умеренное   | Потеря массы более 5% за последние 2 мес. или ИМТ 18,5 - 20,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25 - 60% от обычной нормы в предшествующую неделю | 2 балла - средняя        | Инсульт, тяжелая пневмония, радикальная абдоминальная хирургия, гемобластоз                            |
| 3 балла - тяжелое   | Потеря массы тела более 5% за 1 мес. или ИМТ 18,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи 0 - 25% от обычной нормы за предшествующую неделю                      | 3 балла - выраженная     | Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (оценка по АРАСНЕ-II > 10) |
| Общая сумма баллов:   |  |                          |  |
| Возраст пациента 70 и более лет - прибавить 1 балл к общей сумме. |  |                          |  |

Более 3 баллов - высокий риск питательной недостаточности, требующий разработки программы нутритивной поддержки.

Менее 3 баллов - повторный скрининг каждую неделю. Если планируется оперативное лечение, то необходима программа предоперационной подготовки.

### 3.3 Антропометрические параметры

Статус питания пациентов, иначе – трофологический или нутритивный статус, необходимо рассматривать с учетом междисциплинарного подхода [56], включая оценку клинических симптомов, внешнесекреторной и эндокринной функции поджелудочной железы, состава тела, здоровья костей, а также определения характера питания и образа жизни.

Идеального параметра нутритивного статуса (НС) на настоящее время не существует, поэтому для его оценки применяют различные характеристики.

Для объективной оценки чаще используют простые и доступные антропометрические данные. Наиболее распространенными антропометрическими параметрами НС являются рост, вес и индекс массы тела. Также имеет значение окружность плеча на уровне средней трети.

Индекс массы тела (ИМТ) представляет собой соотношение веса в килограммах к квадрату роста пациента, в метрах (индекс Кетле):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес}}{(\text{рост в метрах})^2} \quad \text{кг/м}^2$$

Например, пациент ростом 170 см и весом 50 кг имеет ИМТ:  $50/(1,7)^2 = 17,3 \text{ кг/м}^2$ .

Интерпретация результатов следующая:

- менее  $16 \text{ кг/м}^2$  – выраженный дефицит массы тела,
- $16-18,49 \text{ кг/м}^2$  – недостаточная масса тела (дефицит),
- $18,5-24,99 \text{ кг/м}^2$  – норма,
- $25-29,99 \text{ кг/м}^2$  – избыточная масса тела (предожирение),
- $30-34,99 \text{ кг/м}^2$  – ожирение I степени,
- $35-39,99 \text{ кг/м}^2$  – ожирение II степени,
- 40 и более  $\text{кг/м}^2$  – ожирение III степени.

Этот показатель рекомендуется определять для мужчин и женщин в возрасте от 20 до 65 лет. Не рекомендуется использовать его для детей, пожилых людей и беременных.

Существуют и другие, менее известные индексы, например, индекс Бернгарда, Брейтмана, Ноордена и др.

Более целесообразным представляется определение рекомендуемой массы тела (РМТ) по формулам Лоренца, которая рассчитывается отдельно для мужчин и женщин [57]:

$$\text{РМТ муж.} = (\text{Рост, см} - 100) - ((\text{Рост, см} - 152) \times 0,2)$$

$$\text{РМТ жен.} = (\text{Рост, см} - 100) - ((\text{Рост, см} - 152) \times 0,4)$$

Однако показатели ИМТ и РМТ не всегда полностью характеризуют НС. К примеру, если пациент с легким ожирением и ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup> теряет 10–15% своей массы тела за короткий период времени, он явно недоедает, но все еще имеет ИМТ в пределах нормы, 20–25 кг/м<sup>2</sup>. Это затрудняет своевременную диагностику нутриционной недостаточности [58]. Поэтому необходимо учитывать не только массу тела, но и уровень снижения веса за последние 6 месяцев [59]. В расчет берется снижение массы тела более 10% от исходной, либо снижение фактической массы тела в сравнении с рекомендуемой. Кроме того, масса тела зависит от изменения количества жидкости в организме [60].

Также показатель ИМТ не учитывает снижения объема мышечной массы [61]. При этом функционирование мышц может быть индикатором функционального статуса ПЖ и статуса питания. Отмечено, что эффекты диетической терапии, а именно возобновление питания при остром недоедании обнаруживается раньше по функции мышц, чем по изменениям в составе тела. [61]. В связи с этим имеет значение определение мышечной массы, которую характеризуют такие показатели, как окружность плеча (ОП) на уровне средней трети нерабочей руки и толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ). Особое значение эти показатели приобретают для пациентов с отеками или асцитом, когда нет возможности определения истинного ИМТ, а также в качестве долгосрочного наблюдения за НС [56]. Окружность мышц плеча (ОМП), характеризующую состояние мышечного белка, рассчитывают по формуле:  $ОМП (см^2) = ОП (см) - 0,314 \times КЖСТ (мм)$ , таблица 3. Помимо этих существует ряд других параметров, характеризующих состояние мышечной массы, однако они используются реже ввиду сложности их расчетов [62].

**Таблица 3.** Антропометрические характеристики статуса питания

| Показатель |             | Норма      | Степень недостаточности питания |             |            |
|------------|-------------|------------|---------------------------------|-------------|------------|
|            |             |            | лёгкая                          | средняя     | тяжёлая    |
| ОМП, см    | Мужчины, см | 25,7 – 23  | 22,9 – 20,4                     | 20,3 – 18   | Менее 18   |
|            | Женщины, см | 23,4 – 21  | 20,9 – 18,8                     | 18,7 – 16,4 | Менее 16   |
|            | %           | 100 – 90   | 90 – 80                         | 80 – 70     | Менее 70   |
| КЖСТ, мм   | Мужчины, мм | 10,5 – 9,5 | 9,4 – 8,4                       | 8,3 – 7,4   | Менее 7,4  |
|            | Женщины, мм | 14,5 – 13  | 12,9 – 11,6                     | 11,5 – 10,1 | Менее 10,1 |
|            | %           | 100 – 90   | 90 – 80                         | 80 – 70     | Менее 70   |
| ОП, см     | Мужчины, см | 29 – 26    | 25,9 – 23                       | 22,9 – 20   | Менее 20   |
|            | Женщины, см | 28 – 25    | 24,9 – 22,5                     | 22,4 – 19,5 | Менее 19,5 |
|            | %           | 100 – 90   | 90 – 80                         | 80 – 70     | Менее 70   |

### 3.4 Лабораторные параметры для оценки нарушений питания

Рекомендуется оценивать показатели общего (клинического) (гемоглобин, лимфоциты) и биохимического анализа крови (уровни альбумина, общего белка, общего холестерина, триглицеридов, железа, трансферрина, насыщение трансферрина железом) анализов крови у пациентов с риском недостаточности питания с целью постановки диагноза [63, 64, 65].

Обязательные лабораторные параметры НС включают в себя:

- абсолютное число лимфоцитов
- общий белок крови
- альбумин крови
- глюкоза крови
- холестерин крови
- калий, натрий крови.

Дополнительные лабораторные параметры НС включают в себя:

- трансферрин
- преальбумин
- магний, кальций, фосфор, железо крови
- жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К)
- витамин В12 и фолиевая кислота

Оценка степени тяжести недостаточности питания представлена в таблице 4 [66].

Простым и информативным показателем, позволяющим оценить степень тяжести белковой недостаточности, является абсолютное число лимфоцитов. По их содержанию можно охарактеризовать состояние иммунной системы выраженность супрессии, которая коррелирует со степенью белковой недостаточности.

Альбумин – белок, синтезируемый в печени, характеризуемый периодом полураспада около 20 дней. Определение уровня сывороточного альбумина необходимо проводить для выявления гипоальбуминемии, которая, может говорить в пользу длительного белкового голодания и позволяет идентифицировать среди больных группы повышенного риска неблагоприятного исхода, так как между гипоальбуминемией и прогнозом болезни наблюдается прямая корреляционная связь [63, 65].

**Таблица 4.** Оценка степени тяжести недостаточности питания

| Показатели*            | Баллы      |         |           |          |
|------------------------|------------|---------|-----------|----------|
|                        | 3 балла    | 2 балла | 1 балл    | 0 баллов |
| ФМТ/РМТ, %             | 100-90     | 90-80   | 80-70     | <70      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 25-19      | 19-17   | 17-15     | <15      |
| ОП, см: муж.           | 29-26      | 26-23   | 23-20     | <20      |
| жен.                   | 28-25      | 25-22,5 | 22,5-19,5 | <19,5    |
| КЖСТ, мм: муж.         | 10,5-9,5   | 9,5-8,4 | 8,4-7,4   | <7,4     |
| жен.                   | 14,5-13    | 13-11,6 | 11,6-10,1 | <10,6    |
| ОМП, см: муж.          | 25,7-23    | 23-20,5 | 20,5-18   | <18      |
| жен.                   | 23,5-21    | 21-18,5 | 18,5-16,5 | <16,5    |
| Общий белок, г/л       | >65        | 65-55   | 55-45     | <45      |
| Альбумин, г/л          | 35 и более | 35-30   | 30-25     | <25      |
| Трансферрин, г/л       | 2 и более  | 2-1,8   | 1,8-1,6   | <1,6     |
| Лимфоциты, тыс         | Более 1,2  | 1,0-1,2 | 0,9-1,0   | <0,8     |

\* Примечание: ФМТ – фактическая масса тела, РМТ – рекомендуемая масса тела, ОП – окружность плеча, КЖСТ – толщина кожно-жировой складки над трицепсом, ОМП – охват мышц плеча. 18-26 баллов – недостаточность питания легкой степени, 9-17 баллов – недостаточность питания средней степени тяжести, < 9 баллов – недостаточность питания тяжелой степени.

Однако стоит иметь в виду, что на фоне системного воспаления происходит не только снижение синтеза альбумина, но и ускорение его разрушения, а также внекапиллярного транспорта [67].

Трансферрин - в-глобулин сыворотки крови, относящийся к группе острофазовых белков, период полураспада которого составляет около 8 суток. Внесосудистый пул трансферрина весьма незначительный, а период полураспада по сравнению с альбумином короче, снижение его концентрации в сыворотке крови позволяет выявить более ранние изменения белкового питания.

Определение уровня сывороточного белка позволяет не только диагностировать степень белкового истощения, но и прогнозировать исходы заболевания, выявляя группы больных «повышенного риска», к которым относятся лица с уровнем трансферрина менее 1,75 г/л [67]

Преальбумин и ретинолсвязывающий белок (РСБ) обладают наибольшей чувствительностью в отношении нарушений нутритивного статуса. Короткий период полураспада преальбумина и РСБ (2 и 0,5 дня соответственно), незначительность их пула

во внесосудистом пространстве и быстрота синтеза в печени позволяют рекомендовать эти транспортные белки для ранней диагностики белковой недостаточности и скорой оценки эффективности ее лечения [68].

Среди лабораторных маркеров нутриционной недостаточности Российский консенсус (2017) по диагностике и лечению ХП [69] предлагает оценивать набор параметров: уровни витамина Е, ретинол-связывающего белка, преальбумина.

### **3.5 Инструментальная оценка нутритивного статуса**

Среди инструментальных методов оценки нутритивного статуса применяется биоимпедансный анализ (БИА) состава тела. В основе метода лежит сравнение электрической проводимости различных тканей тела, представленной двумя компонентами: активным и реактивным сопротивлениями. Субстратом активного сопротивления служат жидкости (клеточная и внеклеточная), а реактивного – клеточные мембраны. Путем расчета арктангенса отношения реактивного и активного сопротивления для некоторой частоты тока получается значение фазового угла. Фазовый угол характеризует емкостные свойства клеточных мембран и жизнеспособность биологических тканей. При РПЖ снижение фазового угла менее  $4,4^\circ$  методом БИА может служить прогностическим фактором дожития [70]. Однако следует понимать, что применение БИА у кахектичных больных может быть затруднено, поскольку сопоставление референсных (формульных значений) может быть некорректно [71]. Поэтому в качестве метода повседневного обследования пациентов клиническое использование БИА у субъектов с выраженными отклонениями от нормального ИМТ или отечно-асцитическим синдромом не может быть рекомендовано [61]. БИА состава тела также может быть использован для оценки влияния оперативного вмешательства на состав тела пациента [72] и эффективности нутриционной поддержки [73].

#### **3.5.1 Саркопения и её диагностика**

Немаловажным параметром в оценке нутритивного статуса является выявление саркопии. Саркопия - это синдром, характеризующийся прогрессирующей и общей потерей массы и силы скелетных мышц с риском неблагоприятных исходов, связанных с физическими возможностями, качеством жизни или даже смертью [74]. Первичная саркопия – это постепенное, прогрессирующее с возрастом, атрофическое изменение скелетной мускулатуры, приводящее к потере мышечной массы и силы. Вторичная саркопия развивается при различных патологических процессах, таких как злокачественные, воспалительные и нейродегенеративные заболевания [75].

Мышечная сила может быть измерена с помощью откалиброванного динамометра при соблюдении определенных условий испытания и интерпретации данных из соответствующих контрольных групп [76]. Кроме того, существует ряд простых опросников с тестов. Однако более объективным параметром является определение массы мышечной ткани (количества мышц).

*Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия)* является более широко доступным инструментом для неинвазивного определения количества мышц (общей массы безжировой ткани тела или массы аппендикулярных скелетных мышц) [77]. Метод основан на поглощении рентгеновских лучей тканями. Денситометрия изначально разработана для оценки минеральной плотности костей, в основном используется для диагностики остеопороза, однако, способность визуализировать жировую, костную и мышечную ткани было предложено использовать как инструмент для диагностики саркопении [74]. Для измерения мышечной ткани проводится оценка поперечнополосатых мышц конечностей и автоматически рассчитываемый скелетно-мышечный индекс (СМИ) [78]. Расчет СМИ основан на массе мышечной ткани и измеряется в кг/м<sup>2</sup>. Денситометры оснащены программным обеспечением, которые включают референсные значения СМИ. Снижение значений СМИ на два и более стандартных отклонений ниже порога нормальных значений позволяет выявить снижение мышечной массы [79].

*Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ)* считаются золотыми стандартами неинвазивной оценки количества/массы мышц [80].

Для определения скелетно-мышечного индекса (СМИ) при КТ чаще применяются два последовательных аксиальных среза на уровне третьего поясничного позвонка, рассчитывается общая площадь всех поперечнополосатых мышц, входящих в зону сканирования. СМИ является отношением полученной суммы к квадрату показателя роста пациента. Саркопения диагностируется, если СМИ ниже 52,4 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для мужчин и 38,5 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для женщин [81]. Данный метод визуализации может применяться для выявления снижения мышечной массы даже у пациентов с нормальной или избыточной массой тела [82, 83].

Магнитно-резонансная томография. Наиболее информативным для определения мышечной массы является T1-взвешенные изображения, при которых происходит наилучший контраст между мышечной и жировой тканью [84]. Проводится оценка 3-х изображений на уровне средней трети бедра, выполненных в аксиальной плоскости толщиной 5 мм с интервалом 1–3 см. Программа анализирует содержание жировой или мышечной массы в каждом пикселе зоны сканирования и определяется средняя площадь (см<sup>2</sup>) межмышечной жировой ткани и безжировой мышечной массы [85]. Помимо средней

трети бедра, применяется оценка мышечной ткани на уровне паравертебральных мышц на поясничном уровне [86].

#### **4. Особенности нарушения нутритивного статуса при заболеваниях поджелудочной железы**

Большинство заболеваний поджелудочной железы в той или иной степени приводят к нарушению пищеварения, что неизменно приводит к нарушению статуса питания. Несмотря на общность патофизиологических процессов, лежащих в основе этих нарушений, некоторые нозологии имеют свои отличительные особенности.

##### **4.1 Особенности нарушения нутритивного статуса при хроническом панкреатите**

В последние годы происходит переоценка понимания патологических процессов при хроническом панкреатите (ХП), рассматриваемых со стороны природы патологических процессов, лежащих в основе ХП и обуславливающих его осложнения. Эти изменения отразились в мировом признании «механистического» определения ХП, данного D.C. Whitcomb в 2016 г. и закрепленного в рекомендациях Американской Коллегии Гастроэнтерологов в 2020 г., согласно которому, в основе ХП лежит фиброзно-воспалительный процесс [87]. Развитие фиброза является основной характеристикой ХП. Фиброзные ткани постепенно замещают паренхиму ПЖ, выраженность которых зависит от длительности воздействия и вида этиологического фактора [88]. ПЖ является ключевым органом, секреция которым гидролитических ферментов обеспечивает пищеварение. Нарастание фиброза ПЖ и деградация ее паренхиматозных элементов приводит к функциональной экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ при ХП. [89,90,91].

Развитие синдромов мальдигестии и мальабсорбции связано с уменьшением продукции панкреатических ферментов, их инактивацией, разведением их концентрации в просвете кишки, быстрым транзитом кишечного содержимого, нарушения смешивания ферментов с химусом, нарушением регуляции функции ПЖ, в том числе со снижением продукции холецистокинина и секретина, то есть существует многообразие патогенетических механизмов и нозологических единиц.

Диагностика ХП на более ранних стадиях помогает своевременно определить наличие внешнесекреторной недостаточности и приступить к ФЗТ до развития серьезных осложнений, а именно – трофологической недостаточности [92,93,94]. Нарушения нутритивного статуса при ХП могут ухудшать течение и прогноз заболевания. Оценка

взаимосвязи между нутритивным статусом и клиническим течением заболевания, с учетом ИМТ в качестве прогностического фактора риска может менять лечебную тактику [95]. Однако снижение массы тела у больных ХП связано не только с ВНПЖ, но и с ограничением объема принимаемой пищи из-за болевого синдрома.

У пациентов, страдающих ХП с тяжелой ВНПЖ выявляются изменения ряда параметров трофологического статуса, включающих преальбумин, ретинол-связывающий белок, трансферрин, магний, цинк, ферритин и гемоглобин, что можно использовать в качестве тестов для диагностики экзокринной недостаточности [96].

Исторически сложилось так, что при ВНПЖ для уменьшения стеатореи рекомендовали диету с низким содержанием жиров. Однако из-за риска усугубления потери веса, связанной с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, и дефицита жирорастворимых витаминов [97, 98], в настоящее время больным ХП рекомендуют нормальное содержание жиров. Благодаря оптимизации дозы ФЗТ и коррекции уровня pH в ДПК ингибиторами протонной помпы [51, 69] большинство пациентов с ВНПЖ переносят диету с нормальным содержанием жиров хорошо. Прием пищи небольшими порциями обычно переносится лучше, чем более редкие большие объемы пищи. Дефицит жирорастворимых витаминов нередко выявляется у больных ХП с ВНПЖ, и поэтому при необходимости следует добавлять витамины к лечению [99].

При ХП алкогольной этиологии следует настоятельно рекомендовать воздержание от алкоголя, поскольку его отмена способствует замедлению развития экзокринной недостаточности ПЖ [100]. Курение является фактором риска рака поджелудочной железы, острого и хронического панкреатита [101], а также связано с повышенной вероятностью снижения экзокринной функции ПЖ [102]. Продолжение курения приводит к более раннему развитию кальцификации у пациентов с ХП и, соответственно, развитию ВНПЖ и трофологическим нарушениям.

У части больных ХП возникает дефицит витамина В12, в результате нарушения отщепления последнего от внутреннего фактора панкреатическими ферментами, но клинические проявления недостаточности витамина В12 встречаются редко. Назначение ферментов и употребление в пищу продуктов, содержащих витамин, быстро компенсируют данные нарушения. Дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, E, К) наблюдается преимущественно у больных с длительной стеатореей при ХП и ВНПЖ. [103]. Таким образом, нарушение питания и отклонение нутритивного статуса играют важную роль в патофизиологии ХП и прогнозе этого заболевания. Ограничение рациона без нутритивной поддержки не только приводит к недостатку поступления калорий и эссенциальных макро-

и микро нутриентов, но и усугубляет первичную панкреатическую недостаточность, замыкая один из кругов патогенеза ХП [52, <sup>104</sup>].

#### **4.2 Особенности нарушения нутритивного статуса при раке поджелудочной железы**

Мальнутриция при раке поджелудочной железы (РПЖ) имеет сложный генез. Одной из причин нарушения нутритивного статуса является недостаточное употребление пищи [<sup>105</sup>]. Оно возникает из-за манифестации диспепсических симптомов, среди которых изменение вкуса, отсутствие аппетита (анорексия) и тошнота/рвота. Такие симптомы могут быть как непосредственно ассоциированы с новообразованием, так и возникать на фоне лекарственного противоопухолевого лечения [<sup>106</sup>].

##### *Синдром анорексии-кахексии и саркопении при распространенном РПЖ.*

Анорексия при злокачественных новообразованиях первично вызывается изменением нейроэндокринной регуляции аппетита в центральной нервной системе под воздействием цитокинов, продуцируемых в рамках иммунного ответа на опухоль (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) [<sup>107</sup>]. Эти же медиаторы стимулируют синтез белков острой фазы печенью, что в свою очередь поддерживает системное воспаление и обуславливает нарушение метаболизма белков, жиров и углеводов [<sup>107, 108</sup>], становясь причиной состояния, называемого кахексией. Так, проявлениями синдрома анорексии-кахексии становятся слабость и прогрессирующее сокращение количества потребляемой пищи и, как следствие, снижение физической активности и похудание пациента [<sup>109</sup>].

Нарушение метаболизма макронутриентов на фоне избытка провоспалительных цитокинов и возросшей скорости катаболизма, в свою очередь, вызывает необратимую потерю мышечной ткани, уменьшение ее массы и силы [<sup>110</sup>] – саркопению. Важно, что саркопения может встречаться и у больных со стабильной массой тела, когда потеря веса маскируется задержкой жидкости, и у больных с высоким ИМТ – при саркопеническом ожирении, что делает особенно сложной ее диагностику [<sup>111</sup>].

Доказано, что у больных раком поджелудочной железы при кахексии и саркопении ниже общая выживаемость [<sup>112, 113</sup>].

##### *Масса тела при РПЖ*

Наиболее грубым, но одновременно самым легко диагностируемым симптомом мальнутриции у больных РПЖ становится снижение массы тела [<sup>114</sup>]. Похудание отмечают до 80% пациентов [<sup>115</sup>], причем более трети из них теряют свыше 10% от массы тела до выявления новообразования [<sup>116</sup>]. Показано, что у пациентов со стабильным весом и составом тела и более высоким потреблением калорий прогноз более благоприятный [<sup>117</sup>],

в том числе более высокие выживаемость (медиана 50 vs. 32 дня при высоком/низком потреблении калорий,  $p=0.02$ ) [118] и качество жизни [119]. Снижение массы тела и изменения аппетита в динамике могут быть объективными показателями ввиду временной оценки, при этом не являются сложно определяемыми характеристиками, однако наглядно демонстрируют риски развития нутриционной недостаточности.

#### *Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при РПЖ*

Отличительным компонентом мальнутриции при РПЖ становятся развивающиеся помимо раковой анорексии и кахексии органическое поражение поджелудочной железы и ее внешнесекреторная недостаточность [120], развивающаяся вследствие замещения функционирующей ткани опухолью.

ВНПЖ представляется определяющим фактором при распространенном РПЖ. По разным данным, частота встречаемости ВНПЖ у таких пациентов составляет 50-100% [121, 122]. Тяжелая степень ВНПЖ, диагностированная по уровню фекальной эластазы-1 ( $\leq 20$  мкг/г) связана с меньшей выживаемостью при распространенном РПЖ наравне с наличием метастазов, анемией и гипоальбуминемией [122]. В это же время применение заместительной ферментной терапии при хирургическом и лекарственном лечении увеличивает выживаемость таких больных [123, 124].

### **4.3 Особенности нарушения нутритивного статуса после резекции поджелудочной железы**

Хирургическая операция является основным радикальным методом лечения новообразований поджелудочной железы (ПЖ). Наиболее часто проводится частичная резекция с удалением проксимальной (пилорус-сохраняющая и гастропанкреатодуоденальная резекции) или дистальной (гемипанкреатэктомия, корпорокаудальная и дистальная резекции) части ПЖ.

Послеоперационные метаболические процессы и адаптационно-компенсаторные механизмы отличаются в зависимости от типа операции. Резекции ПЖ приводят к утрате части функционирующей ткани ПЖ, антро-фундального и дуодено-фундального рефлексов [125]. Изменение ферментного состава поджелудочного сока приводит к снижению качества внутрипросветного кишечного пищеварения, ферментативного гидролиза нутриентов и нарушению энергетического обмена. Возникает асинхронность между секрецией ферментов ПЖ и желчи, происходит связывание солей желчных кислот с плохо переваренными белками, углеводами и клетчаткой, приводящее к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, что еще больше способствует развитию желудочно-кишечных симптомов [126]. Вследствие сложной хирургической техники проведения

панкреатодуоденальной резекции (ПДР), вовлечения нескольких органов, данная группа пациентов подвергается более высокому риску нутритивных осложнений по сравнению с группой больных после дистальной резекции (ДР), при которой удаляется хвостовая часть ПЖ с сохранением нормальной анатомии и физиологии [127]. Небольшой объем резекции ПЖ в сочетании с нарушением физиологического транзита химуса при ПДР приводит к значительному изменению пищеварительной функции [128].

Несвоевременная коррекция развивающихся послеоперационных изменений может привести к нарушению питания, потере веса и снижению качества жизни больных [51, 129]. Функциональная недостаточность редко проявляется клинически на ранних стадиях благодаря большим компенсаторным возможностям организма. Стеаторея развивается при снижении секреции липазы более 90% от нормы [51, 52]. Кроме того, ограничение в рационе белков и/или жиров может привести к скрытию симптомов [60].

До хирургического лечения наиболее часто наблюдается дефицит цинка, витамина D, селена и железа. Можно предположить, что дефицит витаминов и микроэлементов, который присутствует до резекции ПЖ, может усугубиться при развитии послеоперационной ВНПЖ [130].

Таким образом, после резекции ПЖ необходим своевременный анализ показателей нутритивного статуса и как можно более раннее начало ферментозаместительной терапии и, при необходимости, коррекция нутритивного статуса.

## **5. Принципы питания при заболеваниях поджелудочной железы**

В последнее время большое внимание уделяется вопросам питания больных, страдающих заболеваниями ПЖ. Многие отечественные и зарубежные ученые отмечают нарушения статуса питания, вызванные чрезмерно строгой диетой и, в следствие этого, недоеданием [131, 132, 133]. Недоедание не только не оказывает лечебного эффекта, но и вызывает негативное влияние на течение заболевания. Доказано, например, что раннее энтеральное питание больных острым панкреатитом способствует снижению осложнений и смертности [134]. Больные заболеваниями ПЖ не должны получать излишне редуцированную диету, а напротив, нуждаются в сбалансированном разнообразном питании с достаточным количеством калорий. Существует точка зрения, что необходимо разрешать пациентам все, что они переносят [135].

При различных заболеваниях ПЖ подход к диетологическим рекомендациям будет различаться. Наибольшим ограничениям подвергаются больные с острым панкреатитом и в ранние сроки после резекций ПЖ.

## **5.1 Принципы питания при обострении хронического панкреатита**

Основные принципы: химическое, механическое и термическое щажение, низкая калорийность (ограничение жиров и простых углеводов), высокое содержание белка, дробный прием пищи: 5-6 раз в день.

Голод допускается не более 1-2 дней. Жидкость общим объёмом до 1,5 литров в сутки - 1-2 дня: щелочная негазированная минеральная вода, некрепкий чай.

Далее 1-2 дня - слизистые супы, протертые молочные каши, овощные и мясные пюре, кисели из фруктовых соков.

Расширение диеты и калорийности – постепенное. В первую очередь восстанавливается прием углеводов, затем добавляется белковая пища и, в последнюю очередь, в рацион вводятся жиры. Также постепенно в рацион включается клетчатка в виде отварных овощей и фруктов.

### **Рекомендуемые продукты и блюда:**

**Хлеб** — пшеничный, выпечки предыдущего дня или подсушенный 200—300 г в день, а также в виде сухарей.

**Супы:** вегетарианские (кроме белокочанной капусты), крупяные, с вермишелью.

**Блюда из мяса и птицы:** нежирная говядина, телятина, индейка, курица, кролик в отварном и паровом виде.

**Блюда из рыбы:** нежирные сорта, лучше речной, в отварном и паровом виде.

**Блюда из яиц** — в виде белкового омлета или яиц всмятку.

**Блюда из молока:** творог нежирный и неострый, молоко, кефир нежирный и неострый, сыр нежирный и неострый. Сметана как приправа не более 5—10 г в блюда. Молоко - только в блюдах: не более 1/3 объема жидкости.

**Масло** сливочное несоленое можно добавлять в готовые блюда.

**Овощи:** картофель, морковь, свекла, цветная капуста, кабачки, тыква, зеленый горошек в вареном протертом виде.

**Крупы и макаронные изделия:** манная, овсяная, перловая, рис в виде полужидких каш. Отварные макароны, вермишель.

**Фрукты и ягоды:** яблоки сладких сортов в печеном виде без сахара, компоты из ягод и яблок, сухофруктов — протертые, желе, муссы.

**Напитки:** некрепкий чай, щелочные минеральные воды без газа, отвар шиповника.

**Запрещаются:** мясные, рыбные и крепкие вегетарианские бульоны, особенно грибные; жирные сорта мяса, птицы и рыбы, гусь, утка, баранина, свинина, жареные блюда,

копчености, острые закуски, консервы, колбасы, сосиски, сдобное тесто, пироги, черный хлеб, мороженое, алкогольные напитки, свиное сало, говяжий и бараний жир, внутренние органы животных (печень, почки), белокочанная капуста, репа, редис, брюква, шпинат, щавель, редька, клюква, соленья, маринад, пряности, крепкий кофе, какао, шоколад, майонез.

## **5.2 Питание при хроническом панкреатите в период ремиссии**

Расширение диеты. Дробный приём пищи (до 5 раз в день) с высоким содержанием белка. Запрещаются жиры в чистом виде.

Рекомендуемые продукты и блюда те же, что и при обострении. Допускается меньшее щажение.

**Разрешаются:** обычные вегетарианские супы, более густые и рассыпчатые каши, макаронные изделия, овощи и фрукты в сыром виде, мягкие неострые сыры, докторская колбаса, мясо, птица и рыба нежирных сортов паровые, отварные, печеные или тушеные кусками

**Не рекомендуются:** крепкие бульоны, особенно грибные; жирные сорта мяса, птицы и рыбы, жареные блюда, копчености, острые закуски, консервы, алкогольные напитки, свиное сало, говяжий и бараний жир, внутренние органы животных (печень, почки), репа, редис, брюква, шпинат, щавель, редька, клюква, соленья, маринад, пряности, крепкий кофе, какао, майонез.

## **5.3 Питание больных раком поджелудочной железы**

Больным нерезектабельным раком поджелудочной железы необходимо получать достаточное количество калорий. Для них рекомендуется питание по желанию, т.е. все, на что есть аппетит. Понятие диеты в данном случае полностью исключается. Состав пищи должен зависеть от аппетита, предпочтений и индивидуальных привычек питания. Пища должна быть разнообразной. Кроме того, необходимо употреблять достаточное количество жидкости: 1,5-2 литра в сутки.

## **5.4 Питание больных после резекции поджелудочной железы**

После дистальной резекции поджелудочной железы нет специальных рекомендаций, так как анатомические соотношения органов не нарушены. Рекомендуется начинать энтеральное питание как можно раньше. Показан контроль и коррекция уровня глюкозы, а также ферментозаместительная терапия в средних дозах (около 100 000 Ед липазы в сутки) в течение 6 месяцев, после чего – определение уровня фекальной эластазы и коррекция дозы ферментозаместительной терапии.

После проксимальной резекции поджелудочной железы (панкреатодуоденальная резекция или операция Уиппла, операции Фрея, Бегера и др.) меняются анатомические и, соответственно, физиологические связи, что требует более длительной адаптации, чем после дистальной резекции. Кроме того, существует вариант частичной резекции желудка в рамках этой группы резекций. Особенностью питания в этих случаях будет необходимость дробного приема пищи, до 5-6-7 раз в день небольшими порциями, пища должна быть высококалорийной, предпочтительно белковой, легкоусвояемые углеводы в данном случае не рекомендуются. Пища на первых этапах после операции должна быть, как и при обострении ХП, механически, химически и термически щадящей. В дальнейшем допускается расширение диеты, употребление продуктов по переносимости. Пища должна быть сбалансированной (содержать белки, жиры и углеводы), достаточно калорийной и разнообразной. Рекомендуется придерживаться правила постепенного расширения рациона, как при ремиссии хронического панкреатита. Необходим контроль уровня глюкозы и своевременная инсулинотерапия. При проксимальных резекциях ПЖ показаны высокие дозы ФЗТ (150 000-200 000 Ед липазы в сутки) в течение первых 6 месяцев после операции с дальнейшим определением уровня фекальной эластазы и коррекции дозы ФЗТ.

## **6. Коррекция экзокринной недостаточности и нутритивного статуса при заболеваниях поджелудочной железы**

### **6.1 Ферментозаместительная терапия**

При появлении клинических и/или лабораторных признаков мальабсорбции назначается ферментозаместительная терапия. При ХП применяются полиферментные препараты – поликомпонентные лекарственные средства животного происхождения, основным действующим субстратом которых является панкреатин. Для лечения ВПЖ следует использовать препараты капсулированного панкреатина с размером микрочастиц  $\leq 2$  мм, имеющих кишечнорастворимую оболочку, содержащие достаточное количество единиц липазы. рН-чувствительная оболочка разрушается только в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, где микросферы/минитаблетки равномерно смешиваются с химусом и обеспечивают процессы пищеварения [69].

Подбор доз панкреатических ферментов больным ХП проводится индивидуально. Минимальная начальная доза ферментозаместительной терапии составляет 25–40 тыс. Ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. Ед. – на промежуточный. При неэффективности терапии доза удваивается и/или назначаются ингибиторы протонной помпы [69].

При тяжелой внешнесекреторной недостаточности и после хирургических операций на ПЖ дозы панкреатина составляют 50-75 тыс. Ед липазы на основной прием пищи и 25-50 тыс. Ед на промежуточный. Терапия назначается пожизненно [51]. Больным, страдающим РПЖ также назначают высокие дозы ФЗТ, подбор которых осуществляют индивидуально.

Препараты панкреатина принимают непосредственно перед едой, либо во время еды, желательно – в начале приема пищи.

Эффективность заместительной терапии нельзя оценить по анализу фекальной эластазы, так как эта терапия не меняет внешнесекреторную функцию ПЖ пациента. К основным критериям оценки эффективности лечения ВПЖ относят динамику клинических симптомов (уменьшение метеоризма и диареи, увеличение веса и, соответственно, ИМТ) и лабораторных тестов (снижение стеатореи, нормализация содержания гемоглобина, альбумина, электролитов и микроэлементов, жирорастворимых витаминов, витамина В<sub>12</sub> в крови) [51, 69].

При значительно выраженной панкреатической недостаточности полностью устранить стеаторею не всегда удается даже с помощью высоких доз препаратов, поэтому критерием адекватно подобранной дозы пищеварительных ферментов служит урежение стула (до 1-2 раз в день), уменьшение метеоризма, увеличение массы тела.

## **6.2 Алгоритм применения программы нутриционной терапии пациентам с заболеваниями поджелудочной железы**

Развитие заболевания поджелудочной железы может сопровождаться определенными особенностями в нарушениях нутритивного статуса, так как патогенез заболеваний различен и можно наблюдать ту или иную клиническую картину проявлений нутриционной недостаточности, в связи с чем целесообразно применять персонализированный подход к каждому пациенту.

Т

У 60% пациентов с острым панкреатитом происходит нарушение барьерной функции кишечника, сопровождающееся транслокацией кишечной флоры и инфицированием зоны панкреонекроза, угнетением усвоения питательных веществ, и развитием нутриционной

н

р При диагностике белково-энергетической недостаточности без сдвигов в лабораторных показателях и изменений пассажа по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ)

о

к

т

н

я

целесообразно начинать с перорального приема специальных питательных смесей (методом сипинга – маленькими глотками, медленно).

Для выбора смеси следует учитывать наличие и степень тяжести экзокринной и эндокринной недостаточности.

Следует рассчитывать потребность в калориях, белковом компоненте.

*Калораж 25-30 ккал/кг (на 1 кг рекомендуемой массы тела при избыточной массе тела, при недостаточной массе на фактическую массу тела, потребность в белке 1g (на 1кг рекомендуемой массы тела при избыточной массе тела, при недостаточной массе на фактическую массу тела).*

*IA. Программа (при отсутствии нарушений функций поджелудочной железы).*

1. Диета с ограничением продуктов с лактозой, грубой растительной клетчаткой.
2. Сипинг полимерными смесями (до 500 ккал/сутки).

*IIA. Программа (преобладание нарушений эндокринной функции поджелудочной железы)*

1. Диета с исключением легкоусвояемых углеводов.
2. Сипинг метаболически направленными смесями для пациентов, страдающих сахарным диабетом (до 500 ккал/сутки).

*IIIA. Программа (преобладание нарушений экзокринной функции поджелудочной железы)*

1. Диета с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров, обогащение рациона легкоусвояемыми животными белками.
2. Сипинг олигомерными смесями (до 500 ккал/сутки).

Выраженная белково-энергетическая недостаточность, сопровождающаяся сдвигами в показателях белкового обмена в крови, требует дополнительного подключения парентерального компонента питания.

*Калораж 30-35ккал/кг (на 1 кг рекомендуемой массы тела при избыточной массе тела, при недостаточной массе на фактическую массу тела), потребность в белке 1,0-1,5g (на 1 кг рекомендуемой массы тела при избыточной массе тела, при недостаточной массе на фактическую массу тела).*

*IB. Программа (нарушения экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы)*

1. Диета с ограничением продуктов с лактозой, легкоусвояемых углеводов, жиров, обогащение рациона легкоусвояемыми животными белками.
2. Сипинг олигомерными смесями.

3. Парентеральный компонент нутриционной поддержки (с направленным действием преимущественно в периферическую вену) + витаминотерапия.

Выраженные метаболические нарушения, развившиеся в условиях нарушенного пассажа по ЖКТ (сдавление двенадцатиперстной кишки увеличенной головкой поджелудочной железы, дуоденальная дегенерация), вызывают необходимость назначения зондового питания.

*Калораж 30-35ккал/кг (на 1 кг рекомендуемой массы тела при избыточной массе тела, при недостаточной массе на фактическую массу тела), потребность в белке 1,5-2,0г (на 1кг рекомендуемой массы тела при избыточной массе тела, при недостаточной массе на фактическую массу тела).*

*IIБ. Программа (нарушенный пассаж по ЖКТ).*

1. Установление зонда для нутритивной поддержки.
2. Введение в зонд полуэлементных смесей 500-1000мл в сутки, капельно.
3. Парентеральный компонент нутриционной поддержки (с направленным гепатотропным действием преимущественно в центральную вену), коррекция электролитных нарушений, витаминотерапия.

При технических сложностях с установлением зонда, проводится полное парентеральное питание.

*Калораж 25-30ккал/кг (на 1 кг рекомендуемой массы тела при избыточной массе тела, при недостаточной массе на фактическую массу тела), потребность в белке 1,0-1,5г (на 1кг рекомендуемой массы тела при избыточной массе тела, при недостаточной массе на фактическую массу тела).*

*IIIБ. Программа (полное парентеральное питание).*

1. Парентеральная нутриционная коррекция в центральную вену (коллоиды, кристаллоиды под прикрытием препаратов направленного действия (корректоры функций печени, почек)).
2. Коррекция водно-электролитных сдвигов.
3. Применение растворов «3 в 1».
4. Комплекс водорастворимых и жирорастворимых витаминов, микроэлементов.
5. Препараты железа (по показаниям).
6. Возможна экстракорпоральная детоксикация (по показаниям).
7. Анаболические препараты.

## Список литературы

- <sup>1</sup> Волкова И.А. Биохимическая диагностика печени и поджелудочной железы. Москва 2010 27с.
- <sup>2</sup> Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 2015;17(6):733-50. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x.
- <sup>3</sup> Murley A, Nunnari J. The emerging network of mitochondria-organelle contacts. *Mol Cell.* 2016;61:648–653. Senft D, Ronai ZA. UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response. *Trends Biochem Sci.* 2015;40:141–148. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.031
- <sup>4</sup> Dahl-Jensen S.B., Jenneck S., Flasse L. et al. Deconstruction of the principles of formation of a network of ducts in the pancreas. *PLoS Biol.* 2018;16(7):e2002842. DOI: 10.1371/journal.pbio.2002842
- <sup>5</sup> Варванина Г.Г., Трубицына И.Е., Смирнова А.В., и соавт. Механизмы регуляции гликемии через систему гастроинтестинальных гормонов у больных хроническим панкреатитом. *Доктор.Ру.* 2018(151):39-42. DOI:10.31550/1727-2378-2018-151-7-39-42
- <sup>6</sup> Slaff JI, Wolfe MM, Toskes PP Elevated fasting cholecystokinin levels in pancreatic exocrine impairment: evidence to support feedback regulation. *J Lab Clin Med.* 1985 Mar; 105(3):282-5.
- <sup>7</sup> Коротыко Г.Ф. Постпанкреатическая секреция поджелудочной железы. Краснодар. 2017. 132 с
- <sup>8</sup> Jaster R., Emmrich J. Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 22(1):17-29, 2008. DOI:10.1016/j.bpg.2007.10.004.
- <sup>9</sup> Rahier J, Wallon J, Henquin JC. Cell populations in the endocrine pancreas of human neonates and infants. *Diabetologia* 1981; 20:540-6. DOI: 10.1007/BF00252762
- <sup>10</sup> Andralojc KM, Mercalli A, Nowak KW, et al. Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas. *Diabetologia* 2009; 52:486-93. DOI: 10.1007/s00125-008-1238-y
- <sup>11</sup> Dolenshek J, Rupnik MS, Stožer A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets.* 2015;7(1):e1024405. DOI: 10.1080/19382014.2015.1024405
- <sup>12</sup> Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, et al. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010 Jul;299(1):G10-22. DOI: 10.1152/ajpgi.00077.2010
- <sup>13</sup> Czakó L, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevanc. *Pancreatology*, 2009; 9(4):351-359. DOI: 10.1159/000181169
- <sup>14</sup> Karlsson S., Ahren B.O. Cholecystokinin and Regulation of Insulin Secretion. *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992;27:161-165. DOI: 10.3109/00365529208999942
- <sup>15</sup> Quilliot D., Dousset B, Guerci B, et al. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2001 Apr;22(3):299-306. DOI: 10.1097/00006676-200104000-00012
- <sup>16</sup> Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2020 Apr 1;20(6):18. DOI: 10.1007/s11892-020-01304-0
- <sup>17</sup> Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. et al. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Atiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) *Z Gastroenterol.* 2012 Nov;50(11):1176-224. DOI: 10.1055/s-0032-1325479
- <sup>18</sup> Löhr J. Exokrine Pankreasinsuffizienz. 3rd ed. Bremen: UNI-MED Verlag;2010
- <sup>19</sup> Löhr JM, Oliver MR and Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 79–83. DOI: 10.1177/2050640613476500
- <sup>20</sup> DiMaggio EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813–815 DOI: 10.1056/NEJM197304192881603
- <sup>21</sup> DiMaggio EP, Malagelada JR, Go VL, et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *NEnglJMed* 1977; 296: 1318–1322 DOI: 10.1056/NEJM197706092962304
- <sup>22</sup> Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology.* 2015 Nov-Dec;15(6):589-97. DOI: 10.1016/j.pan.2015.07.001.
- <sup>23</sup> Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа. М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 632 с: ил. ISBN 978-5-98322-919-8
- <sup>24</sup> Heerkens HD, Tseng DS, Lips IM, et al. Health-related quality of life after pancreatic resection for malignancy. *Br J Surg.* 2016 Feb;103(3):257-66. DOI: 10.1002/bjs.10032.
- <sup>25</sup> Latenstein AEJ, Blonk L, Tjahjadi NS, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Long-term quality of life and exocrine and endocrine insufficiency after pancreatic surgery: a multicenter, cross-sectional study. *HPB (Oxford).* 2021 Apr 28;S1365-182X(21)00112-X. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.04.012.
- <sup>26</sup> Saluja SS, Kiran S, Mishra PK, et al. Long-Term Functional Outcome After Pancreatoduodenectomy for Periapillary Carcinoma With Morphological Correlation. *Pancreas.* 2019 Oct;48(9):1182-1187. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001392.
- <sup>27</sup> Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Израилов Р.Е., и соавт. Основные принципы диагностики и лечения хронического панкреатита. Методические рекомендации. Москва. 2019. 37с.

- <sup>28</sup> Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, et al. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017 May;62(5):1119-1130. DOI: 10.1007/s10620-017-4524-z.
- <sup>29</sup> Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания. *Фарматека* 2016; №5-16:27-32
- <sup>30</sup> Chowdhury R. S., Forsmark C. E. Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Mar 15;17(6):733-50. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x.
- <sup>31</sup> Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, et al. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105: 2498–2503. DOI: 10.1038/ajg.2010.274
- <sup>32</sup> Lieb JG 2nd, Brensinger CM, Toskes PP. The significance of the volume of pancreatic juice measured at secretin stimulation testing: a single center evaluation of 224 classical secretin stimulation tests. *Pancreas*. 2012;41: 1073–1079. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318249a271.
- <sup>33</sup> Moolsintong P., Burton F.R. Pancreatic function testing is best determined by the extended endoscopic collection technique. *Pancreas* 2008; 37:418. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31816fd7a4.
- <sup>34</sup> Stevens T., Conwell D.L., Zuccaro G.Jr., et al. The efficiency of endoscopic pancreatic function testing is optimized using duodenal aspirates at 30 and 45 minutes after intravenous secretin. *Am J Gastroenterol* 2007;102:297. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00949.x
- <sup>35</sup> Lundh G. Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable new test. *Gastroenterology* 1962; 42: 275–80.
- <sup>36</sup> Gyr K, Agrawal N.M., Felsenfeld O, et al. Comparative study of secretin and Lundh test. *Am J Dig Dis* 1975; 20:506–12.
- <sup>37</sup> Walsh RM, Augustin T, Aleassa EM, et al. Comparison of pancreas-sparing duodenectomy (PSD) and pancreatoduodenectomy (PD) for the management of duodenal polyposis syndromes. *Surgery*. 2019 Oct;166(4):496-502. DOI: 10.1016/j.surg.2019.05.060.
- <sup>38</sup> Raman M, Fenton T, Crotty P, et al. A novel method to identify fat malabsorption: the serum retinyl palmitate test. *Clin Chim Acta* . 2015;438:103–6. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.001
- <sup>39</sup> Dorsey J, Buckley D, Summer S, et al. Fat malabsorption in cystic fibrosis: comparison of quantitative fat assay and a novel assay using fecal lauric/behenic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:441–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181b18308
- <sup>40</sup> B Myles Shandro, R Nagarajah, A Poullis. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2018 Oct 25; 9(5): 39–46. DOI: 10.4292/wjgpt.v9.i5.39
- <sup>41</sup> C Löser, A Möllgaard, U R Fölsch. Faecal elastase-1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996 Oct;39(4):580-6. DOI: 10.1136/gut.39.4.580.
- <sup>42</sup> Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, et al. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999. Jan;44(1):210-3. DOI: 10.1023/a:1026691209094.
- <sup>43</sup> 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
- <sup>44</sup> J H Lim, J Seong Park, D Sup Yoon. Preoperative Fecal elastase-1 Is a Useful Prognostic Marker Following Curative Resection of Pancreatic Cancer. *HPB (Oxford)*. 2017 May;19(5):388-395. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.007
- <sup>45</sup> S J Lekkerkerker, S A Hoogenboom, et al. Correlation Between the Standard Pancreatic Elastase-1 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Test and the New, Rapid Fecal Pancreatic Elastase-1 Test for Diagnosing Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Pancreas*. 2019 Apr;48(4):e26-e27. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001291.
- <sup>46</sup> Walkowiak J, Glapa A, Nowak JK, et al. Pancreatic Elastase-1 Quick Test for rapid assessment of pancreatic status in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15: 664–668. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.009
- <sup>47</sup> Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, et al. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:484–488. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.004
- <sup>48</sup> Keller J, Meier V, Wolfram KU, et al. Sensitivity and specificity of an abbreviated (13)C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *United European Gastroenterol J*. 2014;2:288–294. DOI: 10.1177/2050640614542496
- <sup>49</sup> Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghoos YF, et al. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology*. 1989;96:1126–1134. DOI: 10.1016/0016-5085(89)91632-6.
- <sup>50</sup> Sanyal R, Stevens T, Novak E, et al. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:124–132. DOI: 10.2214/AJR.10.5713.
- <sup>51</sup> Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб». Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):13-26. DOI: 10.26442/terarkh201890813-26
- <sup>52</sup> Löhr J.M., Domínguez-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):153–199. DOI: 10.1177/2050640616684695

- <sup>53</sup> Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., и соавт. С. Клинические рекомендации ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(15): 60–72. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-60-72
- <sup>54</sup> Кузьмина Т.Н., Никольская К.А., Кирюкова М.А., и соавт. Единство и различие стратегии клинического питания и нутритивной поддержки больных хроническим панкреатитом: национальные рекомендации ESPEN. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(16): 76–90. DOI: 10.33978 / 2307-3586-2021-17-16-76-90
- <sup>55</sup> Kondrup J., Allison S.P., Elia M. et al. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clin Nutr 2003; 22(4): 415 – 21. DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
- <sup>56</sup> Duggan S, O’Sullivan M, Feehan S, et al. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. Nutr Clin Pract. 2010;25:362–370. DOI: 10.1177/0884533610373772
- <sup>57</sup> Федоров И.Г., Гаврилина Н.С., Седова Г.А., и соавт. под ред. академика РАН, д.м.н. профессора Сторожакова Г.И. Трофологическая недостаточность у пациентов гастроэнтерологического профиля. Методическое пособие. Москва. 2015. 53 с.
- <sup>58</sup> Ockenga J. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency. HPB (Oxford) 2009; 11(Suppl. 3):11–5. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00134.x
- <sup>59</sup> Loh K.W., Vriens M.R., Gerritsen A., et al. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. Neth. J. Med. 2012;70:365–69
- <sup>60</sup> Gianotti L, Besselink 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 Nov;164(5):1035-1048. DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.040.
- <sup>61</sup> Rasmussen H.H., Irtun O., Olesen S.S., et al. M. Nutrition in chronic pancreatitis. World J. Gastroenterol. 2013;19:7267–75. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7267
- <sup>62</sup> Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Оценка состояния питания (уч. пособие) – М: ПРОФИЛЬ, 2007. – 61 с.
- <sup>63</sup> Zhang Z, Pereira SL, Luo M, et al. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2017;9(8). pii: E829. DOI: 10.3390/nu9080829
- <sup>64</sup> Li S, Zhang J, Zheng H, et al. Prognostic Role of Serum Albumin, Total Lymphocyte Count, and Mini Nutritional Assessment on Outcomes After Geriatric Hip Fracture Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Arthroplasty. 2019 Jun;34(6):1287-1296. DOI: 10.1016/j.arth.2019.02.003.
- <sup>65</sup> Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, et al. V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis Maturitas. 2015 May;81(1):17-27. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.009
- <sup>66</sup> Руководство по клиническому питанию / под редакцией профессора Луфта В.М. СПб., «Арт-Экспресс», 2016. – 484 с., с илл.
- <sup>67</sup> Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. J Clin Med. 2019;8(6):775. DOI:10.3390/jcm8060775
- <sup>68</sup> Spiekerman AM. Nutritional assessment (protein nutrition). Anal Chem. 1995 Jun 15; 67(12):429R-436R. DOI: 10.1021/ac00108a026
- <sup>69</sup> Хатъков 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. DOI: 10.17116/terarkh201789880-87
- <sup>70</sup> Gupta D., Lis C.G., Dahlk S.L. et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. Br. J. Nutr. 2004. 92(6):957–962. DOI: 10.1079/bjn20041292
- <sup>71</sup> Bauer J., Capra S., Davies P.S.W. et al. Estimation of total body water from bioelectrical impedance analysis in patients with pancreatic cancer – agreement between three methods of prediction. J. Hum. Nutr. Dietet. 2002. 15(3):185–188. DOI: 10.1046/j.1365-277x.2002.00362.x
- <sup>72</sup> Mikamori M., Miyamoto A., Asaoka T. et al. Postoperative changes in body composition after pancreaticoduodenectomy using multifrequency bioelectrical impedance analysis. J. Gastrointest. Surg. 2016. 20(3):611–618. DOI: 10.1007/s11605-015-3055-1
- <sup>73</sup> Никольская К.А., Кузьмина Т.Н., Дубцова Е.А., и соавт. Коррекция метаболических расстройств у больных раком поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия 2020;16(24): 84–90. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-84-90
- <sup>74</sup> A J Cruz-Jentoft, G Bahat, J Bauer, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis, Age and Ageing, 2019;48(1):16–31, DOI: 10.1093/ageing/afy169
- <sup>75</sup> A J. Cruz-Jentoft, J P Baeyens, J M. Bauer, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People, Age and Ageing, 2010;39(4):412–423, DOI: 10.1093/ageing/afq034
- <sup>76</sup> Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing 2011;40:423–9. DOI: 10.1093/ageing/afr051
- <sup>77</sup> Buckinx F, Landi F, Cesari M et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2018;9:269–78. DOI: 10.1002/jcsm.12268
- <sup>78</sup> Sirola J, Kroger H. Similarities in acquired factors related to postmenopausal osteoporosis and sarcopenia. J Osteoporos. 2011; 2011:14. DOI: 10.4061/2011/536735

- <sup>79</sup> Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia. European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010; 39(4):412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034
- <sup>80</sup> Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* 2016;16:170. DOI: 10.1186/s12877-016-0349-4
- <sup>81</sup> Carrara G, Pecorelli N, De Cobelli F, et al. Preoperative sarcopenia determinants in pancreatic cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1649-1653. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.10.014.
- <sup>82</sup> Kim EY, Kim YS, Park I, et al. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10:1795–9. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000690
- <sup>83</sup> Baracos V, Kazemi-Bajestani SM. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:2302–8. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.06.016
- <sup>84</sup> Seabolt LA, Welch EB, Silver HJ. Imaging methods for analyzing body composition in human obesity and cardiometabolic disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1353(1):41–59. DOI: 10.1111/nyas.12842
- <sup>85</sup> Kovanlikaya A, Guclu C, Desai C, et al. Fat quantification using three-point Dixon technique: in vitro validation. *Acad Radiol*. 2005; 12(5):636–639. DOI: 10.1016/j.acra.2005.01.019
- <sup>86</sup> Schlaeger S, Inhuber S, Rohrmeier A, et al. Association of paraspinal muscle water–fat MRIbased measurements with isometric strength measurements. *Eur Radiol*. 2019 Feb; 29(2):599–608. DOI: 10.1007/s00330-018-5631-8
- <sup>87</sup> Whitcomb DC. Peering into the “Black Box” of the complex chronic pancreatitis syndrome. *Pancreas* 2016;45(10):1361–4., Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E., Sauer B.G., Taylor J.R., Whitcomb D.C. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:322–339. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535
- <sup>88</sup> Kloppel G, Detlefsen S, Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Arch*. 2004;445:1-8. DOI: 10.1007/s00428-004-1021-5
- <sup>89</sup> Jaster R., Emmrich J. Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008; 22(1):17-29. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.004
- <sup>90</sup> Гальперин Э.И., Семенов И.А. Фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Хирургия*. 2015; 12: 96-102. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-7-6-14
- <sup>91</sup> Mara H. Sherman stellate cells in tissue repair, inflammation, and cancer. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2018;38(1):333-5. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100617-062855
- <sup>92</sup> Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, et al. Vitamins D and K as factors associated with osteopathy in chronic pancreatitis: a prospective multicentre study (P-BONE study). *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(10):197. DOI: 10.1038/s41424-018-0066-8
- <sup>93</sup> de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Sendra N, Iglesias-Garcia J, et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(8):e63–e72. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000917
- <sup>94</sup> Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016;16(6):988–994. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.008
- <sup>95</sup> Кучерявый Ю.А., Москалёва А.Б., Свиридова А.В. и др. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2012, 7:10-18. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000488
- <sup>96</sup> Lindkvist B, Domínguez-Muñoz 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
- <sup>97</sup> Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010; 193: 461-467. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb04000.x
- <sup>98</sup> Domínguez-Muñoz 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
- <sup>99</sup> Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:238-242. DOI: 10.1016/j.pan.2013.02.008
- <sup>100</sup> Gullo L, Barbara L, Labò G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1063-1068. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90184-9
- <sup>101</sup> Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
- <sup>102</sup> Law R, Parsi M, Lopez R, et al. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2010; 10: 54-59. DOI: 10.1159/000225927
- <sup>103</sup> Христин Т.Н., Гонцарюк Д.А. Современные взгляды на варианты течения хронического панкреатита при сахарном диабете. *Вестник клуба панкреатологов*, 2021;3(52):19-23. DOI: 10.33149/vkr.2021.03.03
- <sup>104</sup> Бидеева Т.В., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина и коррекция нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование. *Тер.архив* 92(1):30-35. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000488

- <sup>105</sup> White J V, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2012;112:730–8. DOI: 10.1016/j.jand.2012.03.012
- <sup>106</sup> Ferrucci LM, Bell D, Thornton J, et al. Nutritional status of patients with locally advanced pancreatic cancer: A pilot study. *Support Care Cancer* 2011;19:1729–34. DOI: 10.1007/s00520-010-1011-x
- <sup>107</sup> Patel HJ, Patel BM. TNF- $\alpha$  and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci* 2017;170:56–63. DOI: 10.1016/J.LFS.2016.11.033
- <sup>108</sup> Ryan AM, Power DG, Daly L, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc* 2016;75:199–211. DOI: 10.1017/S002966511500419X
- <sup>109</sup> Roxburgh CSD, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: Treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer* 2014;110:1409–12. DOI: 10.1038/bjc.2014.90
- <sup>110</sup> Mitchell T, Clarke L, Goldberg A, et al. Pancreatic Cancer Cachexia: The Role of Nutritional Interventions. *Healthcare* 2019;7:89. DOI: 10.3390/healthcare7030089
- <sup>111</sup> Ryan AM, Power DG, Daly L, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc* 2016;75:199–211. DOI: 10.1017/S002966511500419X.
- <sup>112</sup> Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- <sup>113</sup> Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, et al. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. *Diagnosis* 2009. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1525
- <sup>114</sup> Gärtner S, Krüger J, Aghdassi AA, et al. Nutrition in Pancreatic Cancer: A Review. *Gastrointest Tumors* 2016;2:195–202. DOI: 10.1159/000442873
- <sup>115</sup> Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009;28:445–54. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.011
- <sup>116</sup> Ferrucci LM, Bell D, Thornton J, et al. Nutritional status of patients with locally advanced pancreatic cancer: A pilot study. *Support Care Cancer* 2011;19:1729–34. DOI: 10.1007/s00520-010-1011-x
- <sup>117</sup> Mueller TC, Burmeister MA, Bachmann J, et al. Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? *World J Gastroenterol* 2014;20:9361–73. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9361
- <sup>118</sup> Okusaka T, Okada S, Ishii H, et al. Prognosis of advanced pancreatic cancer patients with reference to calorie intake. *Nutr Cancer* 1998;32:55–8. DOI: 10.1080/01635589809514717
- <sup>119</sup> Ozola Zalite I, Zykus R, Francisco Gonzalez, et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Pancreatology* 2015;15:19–24. DOI: 10.1016/j.pan.2014.11.006
- <sup>120</sup> Blum D, Stene GB, Solheim TS, et al. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model—a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Ann Oncol* 2014;25:1635–42. DOI: 10.1093/annonc/mdu086
- <sup>121</sup> Iglesia D de la, 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 Eur Gastroenterol J* 2020;8:1115–25. DOI: 10.1177/2050640620938987
- <sup>122</sup> 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;44:945–51. DOI: 10.1016/j.dld.2012.05.017
- <sup>123</sup> Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB (Oxford)*. 2017 Oct;19(10):859-867. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.05.009
- <sup>124</sup> 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 May 5;18(1):534. DOI: 10.1186/s12885-018-4439-x
- <sup>125</sup> Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Layer P, et al. 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.
- <sup>126</sup> Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatology*. 2015 Sep-Oct;15(5):449-455. DOI: 10.1016/j.pan.2015.06.003.
- <sup>127</sup> Petzel MQB, Hoffman L. Nutrition Implications for Long-Term Survivors of Pancreatic Cancer Surgery. *Nutr Clin Pract*. 2017 Oct;32(5):588-598. DOI: 10.1177/0884533617722929.
- <sup>128</sup> Sabater L., Ausania F., Bakker O.J. et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Ann. Surg.* 2016. 264(4):949–958. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001732
- <sup>129</sup> Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients*. 2017 Mar 7;9(3):243. DOI: 10.3390/nu9030243.
- <sup>130</sup> Murphy DP, Kanwar MA, Stell MD, et al. The prevalence of micronutrient deficiency in patients with suspected pancreatico-biliary malignancy: Results from a specialist Hepato-Biliary and Pancreatic unit. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jul;47(7):1750-1755. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.03.227.
- <sup>131</sup> Scolapio J. S., Malhi-Chowla N., Ukleja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999. 28(3):695-707. DOI: 10.1016/s0889-8553(05)70082-0

- 
- <sup>132</sup> Кучерявый Ю. А., Москалева А. Б., Свиридова А. В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 7:10-16. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000488
- <sup>133</sup> Johann Ockenga. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency HPB (Oxford). 2009 Dec;11 Suppl 3(Suppl 3):11-15. DOI:10.1111/j.1477-2574.2009.00134.x
- <sup>134</sup> Paul E Marik What is the best way to feed patients with pancreatitis? Curr Opin Crit Care. 2009 Apr;15(2):131-8. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328319910a.
- <sup>135</sup> Mihaljevic AL, Friess H, Kleeff J. Bauchspeichel drüsenerkrankungen. 2007; Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.
- <sup>136</sup> Min M, Patel B, Han S, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: identification, treatment, and consequences. Pancreas 2018;47:1015-8. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001137
- <sup>137</sup> Wu LM, Sankaran SJ, Plank LD, Windsor JA, et al. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2014; 101:1644-56 Jan;44(1):210-3. DOI: 10.1023/a:1026691209094.