

Діагностика та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті: міжнародне експертне опитування та оцінка випадків із клінічної практики

F. E. M. de Rijk^{1,2}, C. L. van Veldhuisen^{2,3}, M. G. Besselink³, J. E. van Hooft⁴, H. C. van Santvoort^{5,6}, E. J. M. van Geenen⁷, P. Hegyi^{8,9}, J.-M. Löhr¹⁰, J. E. Dominguez-Munoz¹¹, P. J. F. de Jonge¹, M. J. Bruno¹, R. C. Verdonk¹², the Dutch Pancreatitis Study Group

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

²Department of Research and Development, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

³Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, the Netherlands

⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

⁵Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

⁶Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

⁸Center for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁹Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

¹⁰Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

¹¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

¹²Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 4. P. 457–465.

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, думка експертів, НаPanEU-рекомендації, замісна терапія ферментами підшлункової залози

1. Вступ

Хронічний панкреатит (ХП) характеризується тривалим запаленням тканини підшлункової залози (ПЗ) із значним негативним впливом на якість життя [2, 32]. Оцінити справжні показники поширеності ХП складно, оскільки не всі пацієнти отримують спеціалізовану стаціонарну допомогу [27]. ХП часто ускладнюється зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (ЗНПЗ), яка за відсутності належного лікування може призвести до мальдигестії та мальнутриції [11]. Оцінка поширеності ЗНПЗ серед пацієнтів з ХП коливається від 35% до 50% протягом 10 і 15 років після встановлення діагнозу, і частота значно підвищується через 15 років [27]. Клінічна картина ЗНПЗ широко варіює у різних пацієнтів. У той час як симптоми ЗНПЗ можуть містити явну стеаторею або інші менш специфічні симптоми, такі як діарея, втрата маси тіла, біль у животі та здуття живота, у деяких

пацієнтів перебіг залишається безсимптомним. Однак навіть у безсимптомних пацієнтів часто розвивається дефіцит жиророзчинних вітамінів та мікроелементів через порушення травлення, що також зветься «субклінічною ЗНПЗ» [5, 11, 28, 39]. Порушення трофологічного статусу у пацієнтів з ХП асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень, пов'язаних із недостатністю харчування, серцево-судинними явищами, а також зі збільшенням смертності [7]. Важливо відзначити, що ЗНПЗ негативно впливає на якість життя пацієнтів, а адекватна замісна терапія ферментами ПЗ пов'язана з поліпшенням самопочуття пацієнтів [25]. Таким чином, регулярний скринінг та адекватне лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП має вирішальне значення для зниження ризику ускладнень та поліпшення результатів лікування пацієнтів. З цієї причини сучасні керівництва рекомендують проводити тестування на ЗНПЗ при

встановленні діагнозу ХП і щороку надалі [29]. Однак, незважаючи на ці рекомендації, ЗНПЗ часто не діагностують та не лікують у повсякденній практиці [15, 23, 40]. Голландська дослідницька група з панкреатиту (DPSG) нещодавно оцінила рівень догляду за пацієнтами з ХП у Нідерландах з використанням рекомендацій НаPanEU як стандарту [9]. Аналогічне дослідження нещодавно було проведено в лікарні Каролінського університету в Стокгольмі [24]. Обидва дослідження показали субоптимальне дотримання цих рекомендацій, особливо щодо ведення пацієнтів із ЗНПЗ. Ці дані наголошують на необхідності більш оптимального впровадження в клінічну практику рекомендованої стандартизованої тактики обстеження та лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП. Можливими поясненнями неоптимального дотримання існуючих настанов є непоінформованість про їх існування та відсутність консенсусу серед панкреатологів щодо запропонованих діагностичних критеріїв та відповідного тестування на ЗНПЗ. Не зрозуміло, чи існують аналогічні проблеми в інших країнах. Таким чином, мета цього дослідження — отримати більш повне уявлення про поточну думку та процес прийняття клінічних рішень панкреатологами різних країн щодо діагностичного підходу та лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП.

2. Методи

2.1. Дизайн дослідження

Ми провели онлайн-опитування міжнародних експертів та огляд клінічних випадків, щоб вивчити поточну практику діагностики та лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП. Щоб отримати загальне уявлення про рівень сучасної практики, це опитування було поширене як серед фахівців з ХП, так і серед членів різних великих асоціацій панкреатологів та гепато-панкреатобіліарних хірургів, включно з Європейським клубом панкреатологів (EPC), Європейсько-Африканською гепатопанкреатобіліарною асоціацією (E-ANPBA) та Нідерландською групою з вивчення панкреатиту (DPSG). Списки членів цих асоціацій були конфіденційними, тому точна кількість адресатів, які отримали запрошення до участі, була недоступною. Експерти були відібрані на основі наявності ≥ 5 публікацій про ХП за останні п'ять років та запрошені електронною поштою у січні 2021 року з наступним нагадуванням кожні два тижні. Ті, хто не відповів, отримували до двох нагадувань.

Опитування складалося з 5 запитань, що стосуються профілю респондентів та досвіду лікування пацієнтів з ХП, та 15 загальних запитань, присвячених діагностиці та лікуванню ЗНПЗ, і продовжувалося п'ятьма описами випадків та трьома твердженнями. Ці описи стосувалися різних клінічних випадків, зокрема пацієнтів із субклінічною ЗНПЗ (пацієнти А, В та С), а також пацієнтів із незадовільною відповіддю на замісну терапію панкреатичними ферментами (пацієнти D та E). Консенсус визначався як згода щонайменше 80% всіх респондентів. Цей рівень був обраний тому, що такий самий рівень згоди використовувався у настановах НаPanEU для оцінки сили рекомендацій [29]. Опитування було розроблено міждисциплінарним комітетом (FR, CV, MBe, JH, HS, JD, PJ, MB та RV). Усі запитання були

перевірені на ясність та зміст носієм англійської мови. Огляд змісту опитування наведений у додатку. Відповіді на опитування було зібрано анонімно за допомогою інструментів електронного збору даних, розміщених у шпиталі St. Antonius (REDCap, Університет Vanderbilt, projectredcap.org) [18, 19]. Неповні відповіді виключалися з подальшого аналізу.

2.2. Статистичний аналіз

Застосовувалася стандартна описова статистика. Дані були подані у вигляді частоти з відсотками для категоріальних даних та у вигляді середнього значення зі стандартним відхиленням (СВ) або медіани з міжквартильним діапазоном (IQR) для безперервних даних залежно від нормальності розподілу. Аналіз підгруп проводився з використанням точного критерію χ^2 або точного критерію Fisher для порівняння стратегій ведення між різними підгрупами панкреатологів на основі спеціалізації та досвіду лікування пацієнтів із ХП. Двостороння альфа $< 0,05$ вважалася статистично значущою. Ці дані були проаналізовані з використанням IBM SPSS Statistics версії 26.

3. Результати

3.1. Профіль респондентів

Загалом 310 міжнародних експертів було відібрано на основі їх публікацій та запрошено для участі в опитуванні. Відповіді було отримано від 107 (35%) осіб, з яких 47 (44%) повідомили, що перестали активно займатися лікуванням ХП (тобто фундаментальні вчені, рентгенологи чи пенсіонери тощо), і, отже, були виключені з аналізу. Детальний опис процесу виявлення та відбору міжнародних експертів-панкреатологів наведено на рис. 1. Було запрошено ще 269 респондентів. Загальний відсоток відгуків після запрошення розрахувати неможливо через обмеження конфіденційності. Загалом в опитуванні взяли участь 329 міжнародних панкреатологів. В опитуванні взяли участь 252 панкреатологи (77%): 102 хірурги (41%), 142 гастроентерологи (56%) та 8 (3%) фахівців інших медичних спеціальностей або дослідників, що спеціалізуються на захворюваннях ПЗ. Більшість фахівців (74%) працювали в академічних центрах, 80% були з Європи. Близько 44% ($n=111$) мали досвід лікування хворих на ХП протягом понад 15 років, а 88 фахівців (35%) лікували понад 50 хворих на ХП на рік. Демографічні характеристики 252 міжнародних панкреатологів наведені у табл. 1.

3.2. Діагностичний підхід до ЗНПЗ

Дані про діагностичний підхід до ЗНПЗ наведені в табл. 2. Скринінг ЗНПЗ у рамках стандартного діагностичного обстеження пацієнтів із вперше виявленим ХП проводиться 175 панкреатологами (69%). Тільки 54 панкреатологи (21%) згодні із щорічним скринінгом на ЗНПЗ, а 65% ($n=163$) рекомендують виконувати тест з оцінки функції ПЗ (ТФПЗ) з появою чи погіршенням клінічних симптомів ЗНПЗ. Близько 87% панкреатологів вказують, що у повсякденній практиці вони вважають тест на фекальну еластазу 1 (ФЕ-1) діагностичним методом першого вибору з метою оцінки функції ПЗ. Немає єдиної думки щодо найбільш придатного порогового значення для цього тесту. Результат ФЕ-1 менше ніж 200 мкг/г

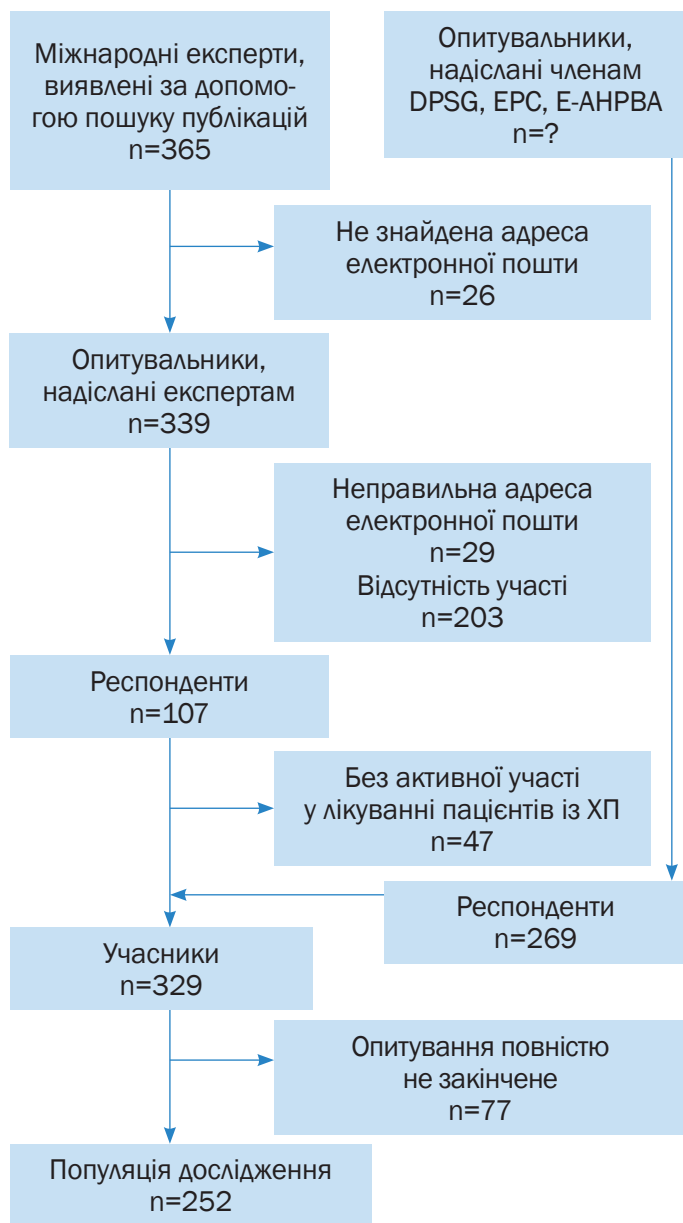


Рис. 1. Ідентифікація та вибір міжнародних експертів-панкреатологів.

запропонований як найоптимальніший поріг 59% панкреатологів. Переважна більшість (92%) згодні з тим, що діагностичне обстеження на ЗНПЗ має включати принаймні оцінку клінічних симптомів, ТФПЗ та вимірювання нутритивних лабораторних маркерів, і що коли два з цих трьох параметрів вказують на наявність ЗНПЗ, діагноз має бути встановлений (табл. 5, консенсус за твердженнями). Цікаво, що 79 панкреатологів (31%) відзначають, що патологічний результат ТФПЗ для встановлення ЗНПЗ потрібен для діагностики ЗНПЗ незалежно від наявності супутніх симптомів або дефіциту харчування. Крім того, немає єдиної думки щодо скринінгу дефіциту нутрієнтів у рамках стандартного обстеження на ЗНПЗ (74%). Пацієнтів із ХП найчастіше обстежують на дефіцит кальцію (47%), заліза (42%), вітаміну D (61%) та альбуміну (59%). Дані стратифіковані за спеціальністю та досвідом лікування ХП. Відмінності в згоді між підгрупами були значущими лише щодо стандартного нутритивного скринінгу на користь гастроентерологів (84% порівняно з 59%,

Таблиця 1. Демографічні характеристики міжнародних панкреатологів, які взяли участь в опитуванні (n=252)

Спеціальність	n (%)	
Гастроентеролог	142	56,3
Хірург	102	40,5
Інший	8	3,2
Рентгенолог	1	
Терапевт	1	
Дослідники, що спеціалізуються на захворюваннях ПЗ	6	
Тип лікарні		
Академічна лікарня	186	73,8
Навчальна лікарня	59	23,4
Не навчальна лікарня	7	2,8
Континент походження		
Африка	7	2,8
Азія	18	7,1
Європа	202	80,2
Північна Америка	19	7,5
Океанія	4	1,6
Південна Америка	2	0,8
Роки досвіду в лікуванні пацієнтів із ХП		
<5 років	51	20,2
5–15 років	90	35,7
>15 років	111	44,0
Кількість пацієнтів з ХП, які отримують лікування щороку		
<10 пацієнтів	56	22,2
10–50 пацієнтів	108	42,9
>50 пацієнтів	88	34,9

$p < 0,000$) та фахівців, які лікують понад 50 пацієнтів з ХП на рік (83% порівняно з 69%, $p = 0,016$), обидва були пов'язані з вищою частотою скринінгу дефіциту певних нутрієнтів (вітамін D, кальцій та альбумін).

3.3. Лікування ЗНПЗ

Дані про лікування ЗНПЗ подано в табл. 3. Близько 71% респондентів ($n = 179$) погоджуються з тим, що замісна ферментна терапія (ЗФТ) показана за наявності клінічно вираженої стеатореї. 97 панкреатологів (39%) призначають ЗФТ за патологічного результату ТФПЗ незалежно від наявності клінічних ознак ЗНПЗ. Проте більшості панкреатологів необхідно, щоб позитивний результат ТФПЗ супроводжувався або клінічними симптомами ЗНПЗ (80%), втраченою масою тіла (64%), або лабораторними ознаками трофологічної недостатності (60%) до початку ЗФТ. Для 23% панкреатологів початкова доза ЗФТ залежить від рівня ФЕ-1 у пацієнта. Близько 79% згодні з тим, що оцінка трофологічного статусу та підтримка дієтолога відіграють важливу роль у лікуванні ХП незалежно від ускладнень, пов'язаних із харчуванням

Таблиця 2. Результати опитування — діагноз ЗНПЗ

Загальна популяція (n=252)		
Показання до функціонального тестування ПЗ (можливі кілька відповідей)		
У рамках діагностичного обстеження при ХП	175	69,4%
Щорічно	54	21,4%
Кожні 1–2 роки	31	12,3%
Кожні 2–5 років	15	6,0%
Коли з'являються/погіршуються клінічні симптоми ЗНПЗ	163	64,7%
Тип діагностичного методу, який переважно використовується у повсякденній практиці для скринінгу ЗНПЗ		
Фекальний еластазний тест (ФЕ-1)	218	86,5%
Інший панкреатичний функціональний тест	34	13,5%
Найбільш відповідне граничне значення ФЕ-1 для розмежування нормальної функції ПЗ та ЗНПЗ		
ФЕ-1 <500 мкг/г	13	5,2%
ФЕ-1 <200 мкг/г	148	58,7%
ФЕ-1 <100 мкг/г	46	18,3%
ФЕ-1 <50 мкг/г	9	3,6%
ФЕ-1 <15 мкг/г	0	0,0%
Відсутнє специфічне граничне значення	36	14,3%
Необхідний ненормальний результат функціонального панкреатичного тесту для встановлення ЗНПЗ		
Так	79	31,3%
Ні	173	68,7%
Скринінг дефіциту нутрієнтів є частиною стандартного діагностичного обстеження при ЗНПЗ		
Так	186	73,8%
Ні	66	26,2%
Нутритивні маркери крові (можливі кілька відповідей)		
Цинк	69	27,4%
Кальцій	118	46,8%
Залізо	105	41,7%
Магній	100	39,7%
Селен	25	9,9%
Вітамін А	80	31,7%
Вітамін D	153	60,7%
Вітамін Е	72	28,6%
Вітамін К	65	25,8%
Преальбумін	78	31,0%
Альбумін	149	59,1%
Ретинол-зв'язуючий білок	40	15,9%

(табл. 5, консенсус за твердженнями). Однак менше половини панкреатологів (40%) направляють понад 50% своїх пацієнтів із ХП до дієтолога. 59 панкреатологів (23%) направляють пацієнтів безпосередньо до дієтолога, не надаючи рекомендацій щодо харчування. Більшість панкреатологів (62%) консультують з питань харчування кожного пацієнта, тоді як 25% (n=62) надають поради з питань харчування тільки тим пацієнтам, яким, на їхню думку, це піде на користь, а 14% (n=35) не звертаються до цієї теми через обмеження часу. Дієтичні рекомендації, які надані принаймні більше ніж половиною фахівців, містять часті прийоми їжі, невеликими порціями, але висококалорійної (53%), проковтування капсул цілком, не розжовуючи (71%), а також розподіл доз ферментів рівномірно при основних прийомах їжі та перекусах (52%). Полегшення вираженості симптомів, пов'язаних з порушенням травлення, 92% панкреатологів вважають найбільш ефективним способом оцінки ефективності ЗФТ, тоді як 17% виконують ТФПЗ для перевірки ефективності (наприклад, тригліцеридний дихальний тест, кислотний стеатокрит та кількісний аналіз фекального жиру). У разі незадовільної клінічної відповіді 89% панкреатологів підвищують дозу ферментного препарату як перший крок. Близько 150 панкреатологів (60%) призначають інгібітори протонної помпи як додаткове лікування пацієнтам без відповіді, а 127 панкреатологів (50%) ініціюють пошук іншої причини порушення травлення. Щодо оптимальних термінів контрольного візиту з метою оцінки ефекту лікування єдиної думки немає. Майже всі (97%) згодні з тим, що потрібне міжнародне керівництво зі стандартизації ведення ЗНПЗ (табл. 5, консенсус за твердженнями). Дані страфіковані за спеціальністю та досвідом лікування ХП. Хірурги та фахівці, які лікують менше ніж 50 пацієнтів з ХП на рік, зазвичай направляють до дієтолога більше пацієнтів, тоді як гастроентерологи та панкреатологи, більш досвідчені у лікуванні пацієнтів з ХП, набагато частіше самі проводять консультації щодо харчування та надають інструкції щодо правильного проведення ЗФТ.

Таблиця 3. Результати опитування — лікування ЗНПЗ

Загальна популяція (n=252)		
Показання до ЗФТ (можливі кілька відповідей)		
Клінічно виражена стеаторея	179	71,0%
Патологічний тест функції ПЗ незалежно від інших симптомів ЗНПЗ	97	38,5%
Патологічний тест функції ПЗ та симптоми ЗНПЗ	202	80,2%
Патологічний тест функції ПЗ у поєднанні із втратою маси тіла	160	63,5%
Патологічний тест функції ПЗ у поєднанні з лабораторними ознаками трофологічної недостатності	150	59,5%
ФЕ-1 пацієнта впливає на початкову стартову дозу ЗФТ		
Так	59	23,4%
Ні	193	76,6%

Кількість пацієнтів із ЗНПЗ, направлених до дієтолога		
<50%	151	59,9%
≥50%	101	40,1%
Рекомендації щодо харчування, надані пацієнтам із ЗНПЗ (можливі кілька відповідей)		
Ні, я завжди направляю пацієнтів до дієтолога	59	23,4%
Уникати дієти з високим умістом клітковини	28	11,1%
Уникати дієтичного обмеження жиру	112	44,4%
Приймати їжу часто, невеликими порціями, але висококалорійну	133	52,8%
Інструкції щодо правильного проведення ЗФТ (можливі кілька відповідей)		
Капсули ковтати повністю і не розжовувати	180	71,4%
Розкрити капсули та змішати з кислото речовиною, якщо пацієнт не може проковтнути капсули	112	44,4%
Розділяти ферменти по прийманнях їжі	132	52,4%
Титрувати кількість ферментів відповідно до споживання жиру	110	43,7%
Стратегії оцінки ефективності ЗФТ (можливі кілька відповідей)		
Полегшення симптомів, пов'язаних із порушенням травлення	231	91,7%
Нормалізація нутритивного статусу	185	73,4%
Використання функціонального тесту ПЗ	42	16,7%
Наступний крок у лікуванні у разі незадовільного клінічного результату (можливі кілька відповідей)		
Підвищення дози ферменту	223	88,5%
Додавання інгібітору протонної помпи	150	59,5%
Звернення до дієтолога за інструкціями з адекватної терапії або дієтичними добавками	112	44,4%
Пошук іншої причини порушення травлення	127	50,4%

3.4. Клінічні випадки

Результати опису клінічних випадків наведено в табл. 4. У жодного з пацієнтів із субклінічною ЗНПЗ (пацієнт А: позитивний тест ФЕ-1 та дефіцит вітаміну D за відсутності клінічних симптомів; пацієнт В: позитивний тест ФЕ-1 та клінічні симптоми, крім стеатореї; пацієнт С: позитивний тест ФЕ-1, множинний дефіцит поживних речовин та втрата маси тіла) не досягнуто консенсусу щодо діагнозу ЗНПЗ. Кількість панкреатологів, згодних з діагнозом, значно вища у пацієнта В (n=183; 73%) та пацієнта С (n=149; 59%) порівняно з пацієнтом А (n=112; 44%). У пацієнта А 50% (n=127) панкреатологів лікування починають із ЗФТ як тимчасове лікування. Для пацієнтів В та С ця частка становить 77% та 75% відповідно. У разі незадовільної відповіді на застосування ЗФТ думки панкреатологів щодо наступного терапевтичного кроку розділилися. Пацієнт D (поточна доза:

100 000 PhU для основних прийомів їжі та 50 000 PhU для перекусів) повідомив про втрату маси тіла та інші симптоми, пов'язані із ЗНПЗ, незважаючи на ЗФТ. Більше ніж половина панкреатологів вказують на такі варіанти лікування пацієнта D: додавання інгібітору протонної помпи (69%), направлення до дієтолога (55%) та пошук іншої причини порушення травлення (53%). Пацієнт E (поточна доза: 50 000 PhU для основних прийомів їжі та 25 000 PhU для перекусів) повідомив про стабільну масу тіла, але все ще мав симптоми, пов'язані із ЗНПЗ. У пацієнта E більшість (>50%) респондентів не віддає перевагу жодному з наведених вище терапевтичних варіантів. У цьому випадку більшість панкреатологів підвищують дозу ферментного препарату (49%) або направляють хворого до дієтолога (41%). В обох випадках (D та E) більшість панкреатологів вважають за доцільне оцінювати статус харчування шляхом розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) та скринінгу дефіциту нутритивних лабораторних маркерів.

4. Обговорення

Цей міжнародний експертний огляд показує певну відсутність консенсусу та відмінності у сучасних моделях клінічної практики щодо лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП, незважаючи на різні опубліковані настанови [9, 18, 24, 28, 35, 36]. Це також відображається у різних підходах до діагностики та пропонованих стратегій лікування серед міжнародних панкреатологів при описі клінічних випадків. Той факт, що клінічні випадки наводять типових пацієнтів з ознаками певного типу ХП, які часто зустрічаються, робить наші висновки ще більш примітними.

Велика частка респондентів, які не перевіряли регулярно харчові маркери та ЗФТ під час діагностики ХП (30%) та під час наступного спостереження (79%), свідчить про те, що багато клініцистів дотримуються скоріше пасивного, ніж активного підходу до ЗФТ. Ці клініцисти не вважають рутинний скринінг клінічно значущим, як це пропонується в поточних настановах, незважаючи на той факт, що у більшості пацієнтів під час спостереження розвивається ЗНПЗ через наростаючу втрату нормально функціонуючої тканини ПЗ при прогресуванні захворювання [3, 4, 26, 29, 38]. Крім того, навіть у пацієнтів без клінічних симптомів ЗНПЗ часто спостерігається дефіцит нутрієнтів [12]. Тому керівництва рекомендують скринінг на ЗНПЗ та оцінку нутритивного статусу як частину діагностичного обстеження на ХП, і тести слід повторювати не рідше ніж один раз на рік [29]. Більшість панкреатологів (87%) віддають перевагу тесту ФЕ-1 як діагностичному методу першого вибору для діагностики ЗНПЗ. Відмінності у клінічній практиці також стали очевидними, коли не вдалося встановити оптимальне граничне значення тесту ФЕ-1. Незначна більшість лікарів (59%) використовують <200 мкг/г як порогове значення для позитивного результату тесту, що відповідає рекомендованому (чутливість: 63–100% для легкої та тяжкої ЗНПЗ, специфічність: 93%) [31].

Близько 71% панкреатологів призначають ЗФТ при клінічно вираженій стеатореї, що напрочуд мало, оскільки стеаторея вважається кардинальним

Таблиця 4. Результати опитування — клінічні випадки

Діагностичний підхід				
Клінічний випадок	Діагноз ЗНПЗ (n=252)	Необхідне додаткове тестування (n=252)	ЗФТ показана (n=252)	
			Так	Тільки як до- сліджувана терапія
Пацієнт А Позитивний тест ФЕ-1 та дефіцит вітаміну D без інших клінічних симптомів, пов'язаних із ЗНПЗ. Результати тесту: рівень ФЕ-1 126 мкг/г, рівень вітаміну D 23 нмоль/л (норма: 50–150 нмоль/л)	112 (44,4%)	59 (23,4%)	Так	73 (29,0%)
			Тільки як до- сліджувана терапія	54 (21,4%)
Пацієнт В Позитивний тест ФЕ-1 та болі в животі з диспепсією та здуттям, але без наявності стеатореї чи дефіциту харчування. Результати тесту: рівень ФЕ-1 50 мкг/г	183 (72,6%)	63 (25,0%)	Так	123 (48,8%)
			Тільки як до- сліджувана терапія	72 (28,6%)
Пацієнт С Позитивний тест ФЕ-1, втрата маси тіла, симптоми, пов'язані із ЗНПЗ, та множинний поживний дефіцит за відсутності клінічно явної стеатореї. Результати тесту: рівень ФЕ-1 230 мкг/г	149 (59,1%)	94 (37,3%)	Так	105 (41,7%)
			Тільки як до- сліджувана терапія	84 (33,3%)
Лікування ЗНПЗ				
Клінічний випадок	Наступний терапевтичний крок (можливі кілька відповідей) (n=252)		Метод скринінгу нутритивного статусу (n=252)	
	Функціональне тестування ПЗ		ІМТ	
Пацієнт D Симптоми, пов'язані із ЗНПЗ на фоні ЗФТ, та втрата маси тіла. Поточна доза: основний прийом їжі: 100 000 PhU, перекус: 50 000 PhU	56 (22,2%)			133 (52,8%)
	Підвищення дози ферментів	116 (46,0%)	Антропометричні вимірювання	64 (25,4%)
	Додавання інгібітора протонної помпи	174 (69,0%)	MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) або NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002)	66 (26,2%)
	Направлення до дієтолога	139 (55,2%)	Лабораторні значення	175 (69,4%)
	Пошук іншої причини	134 (53,2%)	Направлення до дієтолога	93 (36,9%)
Пацієнт E Частий біль у животі на тлі ЗФТ, проте без стеатореї та зі стабільною масою тіла. Поточна доза: основний прийом їжі: 50 000 PhU, перекус: 25 000 PhU	Функціональне тестування ПЗ	42 (16,7%)	ІМТ	70 (27,8%)
	Підвищення дози ферментів	124 (49,2%)	Антропометричні вимірювання	40 (15,9%)
	Додавання інгібітора протонної помпи	62 (24,6%)	MUST або NRS-2002	44 (17,5%)
	Направлення до дієтолога	104 (41,3%)	Лабораторні значення	121 (48,0%)
	Пошук іншої причини	83 (32,9%)	Направлення до дієтолога	51 (20,2%)

Таблиця 5. Консенсус щодо тверджень про діагностику та лікування ЗНПЗ

Загальна популяція (n=252)		
Діагностичне обстеження при ЗНПЗ повинне включати клінічну оцінку симптомів, дослідження функції ПЗ та вимірювання нутритивних маркерів. Якщо хоча б два з цих трьох дають підстави підозрювати ЗНПЗ, це робить діагноз дуже ймовірним і показана ЗФТ		
Правда	232	92,1%
Неправда	20	7,9%
Дієтологи повинні відігравати більш помітну роль у лікуванні пацієнтів із ХП. Усі пацієнти з ХП повинні бути направлені до дієтолога, незалежно від наявності ЗНПЗ, щоб отримати більше інформації про можливі майбутні ускладнення їх захворювання та про те, як підтримувати здоровий харчовий статус		
Правда	199	79,0%
Неправда	53	21%
Необхідні стандартні діагностичні дослідження та лікування ЗНПЗ. Розробка міжнародних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ЗНПЗ була б дуже корисною у клінічній практиці		
Правда	245	97,2%
Неправда	7	2,8%

симптомом ЗНПЗ та показанням до початку ЗФТ згідно з усіма міжнародними рекомендаціями. Проте фактична кількість панкреатологів, які призначають ЗФТ у разі стеатореї, незалежно від лабораторного підтвердження, може бути вищою, оскільки неправильна інтерпретація запитання могла призвести до того, що панкреатологи обрали лише одне твердження, тоді як допускалося кілька відповідей. Ще одним цікавим відкриттям є те, що 23% панкреатологів коригують дозу ЗФТ залежно від рівня ФЕ-1 пацієнта. Для такого підходу немає наукового обґрунтування, оскільки немає прямого зв'язку між рівнем ФЕ-1 та тяжкістю ЗНПЗ. Крім того, тест ФЕ-1 не можна використовувати для моніторингу ефективності ЗФТ, оскільки цей тест специфічний для еластази людини і не дозволяє вимірювати еластазу ПЗ свині, що входить до складу препаратів ферментів ПЗ [29]. Натомість коригування доз ЗФТ має ґрунтуватися на щоденній кількості споживаних жирів та клінічних симптомах [30].

Що стосується дієтичного лікування при ЗНПЗ, то обмеження жирів у раціоні більше не вважається необхідним відповідно до міжнародних рекомендацій, оскільки воно пов'язане зі зниженою здатністю засвоювати жиророзчинні вітаміни та недоїданням. Крім того, ЗФТ виявилася ефективнішою при призначенні з дієтою з високим вмістом жирів [10]. Також слід уникати дієт з високим вмістом клітковини, оскільки високі концентрації харчових волокон взаємодіють із препаратами ЗФТ, знижуючи її активність та викликаючи збільшення екскреції жиру [14, 37].

Проте лише 11% лікарів інформують про це своїх пацієнтів. Незважаючи на те, що деякі настанови рекомендують залучати дієтолога до ведення пацієнтів

з ХП навіть за відсутності ознак мальабсорбції або мальдигестії, лише 40% панкреатологів направляють до дієтолога більше ніж 50% своїх пацієнтів з ХП [29, 30, 42]. Цей висновок відповідає результатам раніше проведених досліджень, у яких менше ніж половина пацієнтів із ЗНПЗ отримували індивідуальні консультації дієтолога щодо харчування [15, 23, 40, 41]. Це надзвичайно мало, тому що трофологічна недостатність є частим ускладненням ЗНПЗ, викликаним мальдигестією та мальабсорбцією переважно жирів [13]. Крім того, дієтологи відіграють важливу роль у наданні дієтичних рекомендацій та інструкцій щодо правильного прийому ЗФТ.

Як зазначено в настановах, пацієнти із ЗНПЗ та підозрою на трофологічну недостатність повинні бути обстежені на дефіцит жиророзчинних вітамінів, рівень HbA1c та маркери недостатності харчування в крові, такі як преальбумін, ретинол-зв'язуючий білок та мінерали, включно з залізом, цинком та магнієм (твердження 3-12 та 6-2.3 НаPanEU) [29]. Переважна більшість панкреатологів (92%) погоджується з тим, що нутритивні лабораторні маркери є частиною стандартного діагностичного дослідження при ЗНПЗ. Однак це дослідження показало, що скринінг нутритивного статусу зазвичай не проводиться. Цьому може бути кілька пояснень. По-перше, показники поширеності дефіциту поживних речовин при ХП різняться серед досліджуваних популяцій, що, можливо, може бути пов'язане з відмінностями в ризиках в окремих пацієнтів залежно від віку, супутніх захворювань та ступеня запалення, що негативно впливає на рівень альбуміну та мікроелементів у сироватці крові [22]. По-друге, докази зв'язку між дефіцитом деяких поживних речовин та ЗНПЗ залишаються непереконливими. Дефіцит жиророзчинних вітамінів А, D, Е та К часто спостерігається у пацієнтів із ЗНПЗ і тому має бути частиною стандартного діагностичного обстеження на ЗНПЗ [13, 33, 39]. У метааналізі 12 досліджень, що включали 548 пацієнтів з ХП, зведені показники поширеності дефіциту вітамінів А, D та Е становили 16,8% (95% ДІ 6,9–35,7), 57,6% (95% ДІ 43,9–70,4) та 29,2% (95% ДІ 8,6–64,5) відповідно [33]. Рівні магнію, преальбуміну та ретинол-зв'язуючого білка нижче нормальних значень та рівень HbA1c вище верхньої межі зустрічаються рідше, але також пов'язані із ЗНПЗ [16, 22, 28]. Однак даних про потенційну користь вивчення рівнів заліза та цинку у сироватці крові у пацієнтів із ЗНПЗ недостатньо. Навпаки, у попередніх дослідженнях спостерігалось підвищене всмоктування заліза у пацієнтів із ЗНПЗ [6]. Крім того, у пацієнтів з ХП були виявлені низькі рівні цинку у сироватці крові, хоча вони не були пов'язані із ЗНПЗ [34, 43]. Незважаючи на те, що у пацієнтів із ХП спостерігався дефіцит різних речовин, не завжди він виявлявся пов'язаним із ЗНПЗ. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на оцінці переваг скринінгу дефіциту мікронутрієнтів у пацієнтів із ХП із підозрою на ЗНПЗ. Нарешті, оскільки тести сироватки крові в деяких випадках дуже дорогі, скринінг може бути економічно неефективним, тому що дефіцит не завжди має клінічні наслідки, а також не кожен дефіцит легко

усунути за допомогою дієтичних добавок [29]. Проте мета нутритивного скринінгу полягає не в тому, щоб оцінити потребу в добавках, а в тому, щоб виявити тих пацієнтів, яким буде корисна ЗФТ, оскільки вона може скоригувати трофологічну недостатність без додаткових добавок [8].

Наші результати показують, що, незважаючи на кілька міжнародних та національних керівництв, ЗНПЗ, як і раніше, недостатньо діагностується та лікується, що узгоджується з дослідженнями, проведеними раніше [8, 9, 15, 23, 24, 40]. Існує кілька можливих факторів, пов'язаних з неоптимальним дотриманням цих рекомендацій. По-перше, обсяг та складність цих настанов можуть перешкодити лікарям використовувати їх у клінічній практиці. По-друге, немає високоякісних доказів на підтримку оптимальної стратегії ведення ЗНПЗ, рекомендованої в цих настановах. Наприклад, більшість рекомендацій керівництва НаPanEU з діагностики та лікування ЗНПЗ засновані на помірному рівні доказовості згідно з GRADE, що відображає нечисленність рандомізованих контрольованих досліджень на цю тему [1, 29]. Відсутність доказів хорошої якості може призвести до того, що лікарі не захочуть починати ЗФТ у пацієнтів з дефіцитом мікроелементів, але без будь-яких інвалідизуючих симптомів. Лікарі, ймовірно, очікують, що прихильність до лікування у пацієнтів із субклінічною ЗНПЗ буде набагато нижчою, ніж у пацієнтів із симптомами, оскільки для цих пацієнтів переваги ЗФТ менш очевидні, тоді як ЗФТ значно вплине на їхнє повсякденне життя, оскільки показано довгочасне лікування. Крім того, ЗФТ є дорогою, і високі витрати можуть бути фінансовим бар'єром для лікарів при призначенні ЗФТ, особливо пацієнтам без симптомів [17]. Однак це не пояснює, чому частка панкреатологів, які призначають ЗФТ пацієнтам із вираженою клінічною стеатореєю, є низькою (71%). ЗФТ — один з небагатьох неінвазивних терапевтичних варіантів, доступних для пацієнтів з ХП, і при правильному застосуванні вона пов'язана з поліпшенням якості життя та полегшенням симптомів мальабсорбції, спричинених ЗНПЗ [4]. Крім того, деякі дослідження також показують, що ЗФТ поліпшує виживаність пацієнтів, проте ці результати потенційно необ'єктивні, оскільки вони отримані лише у пацієнтів з ХП, які перенесли операцію, а довгострокові дані відсутні [20, 25]. Поточні рекомендації викладають загальні принципи ведення ЗНПЗ на основі наявних даних і насамперед зосереджені на регулярному скринінгу ЗНПЗ та оптимізації ЗФТ. У цьому огляді 97% панкреатологів підтримують необхідність розробки нового міжнародного керівництва зі стандартизації ведення ЗНПЗ. Скоріше за все, незважаючи на існування схвалених настанов, лікарі або не знають про ці публікації, або вважають, що вони недостатньо висвітлюють проблеми, які виникають при веденні ЗНПЗ у пацієнтів з ХП. Тим не менш, більшість рекомендацій засновані на доказах середньої чи низької якості, і тому деякі з них слід розглядати як необов'язкові доти, доки не буде отримано більше наукових доказів їхньої клінічної користі та економічної ефективності.

Це дослідження має кілька обмежень. По-перше, більшість панкреатологів (80%) — з Європи, що могло викликати систематичну помилку відбору та обмежити застосування наших результатів у решті світу. По-друге, враховуючи той факт, що учасники були відібрані на основі їхнього специфічного інтересу до ХП, можна припустити, що наші результати навіть надто оптимістичні, а поточна відданість керівним принципам щодо загальної лікарської допомоги набагато нижча. По-третє, формулювання деяких запитань могло збивати з пантелику або наводити на роздуми, наприклад подвійне заперечення і часові інтервали і варіанти відповідей, що перекриваються, надані в запитаннях з декількома варіантами відповідей. Це могло вплинути на відповіді на ці запитання, особливо тому, що не всі панкреатологи були носіями мови, а запитання не були перекладені іншими мовами. Зрештою, кількість панкреатологів, які були особисто запрошені та відповіли на наше опитування, була обмежена 107 (35%). З цієї групи лише 60 респондентів (56%) брали активну участь у лікуванні ХП, що можна пояснити нашим методом відбору, який базується на даних публікацій. Таким чином, ми в деяких випадках запрошували до участі експертів, яких наше опитування не стосувалося (тобто вчених, які займаються базисними (теоретичними) розділами, радіологів, пенсіонерів тощо). Оскільки ми прагнули охопити якнайбільше міжнародних панкреатологів, ми звернулися до різних асоціацій панкреатологів із проханням схвалити та поширити наш опитувальник серед своїх членів. Хоча точний відсоток тих, хто відповів, неможливо розрахувати, оскільки списки членів асоціацій з вивчення ПЗ були конфіденційними, ми вважаємо, що велика кількість респондентів забезпечує адекватне відображення міжнародної практики. Крім того, кількість респондентів у нашому опитуванні майже дорівнює кількості учасників експертного опитування, раніше проведеного нашою дослідною групою з питань діагностики та лікування ХП [21]. Незважаючи на те, що прихильність до існуючих рекомендацій вивчалася під час численних досліджень у минулому, нас особливо цікавили поточні відмінності у практиці міжнародних панкреатологів щодо ведення пацієнтів із ЗНПЗ. Таким чином, це дослідження спрямоване не стільки на уточнення субоптимальної допомоги, скільки на її розуміння. Як видається, важливою перешкодою на шляху впровадження настанов є відсутність консенсусу щодо визначень та оптимального лікування. Сильною стороною цього дослідження є група респондентів із великим досвідом. Хоча лише 34% респондентів лікують понад 50 пацієнтів із ХП на рік, ми не вважаємо це обмеженням нашого дослідження. Навпаки, ми вважаємо, що наші результати узгоджуються з поточною практикою, оскільки багато пацієнтів з ХП лікуються в центрах із відносно невеликою кількістю пацієнтів, внаслідок чого лікарі лікують лише кілька пацієнтів із ХП на рік. Крім того, гастроентерологи та хірурги однаково широко представлені у нашому дослідженні. Тому ми вважаємо, що наші результати є надійним поданням поточної думки експертів щодо лікування ЗНПЗ.

На закінчення, це міжнародне дослідження виявило відсутність консенсусу та суттєву різноманітність практики серед панкреатологів щодо діагностичного та терапевтичного підходу до ЗНПЗ у пацієнтів з ХП. Крім того, це дослідження підтвердило, що ЗНПЗ нині недостатньо діагностується та лікується. І це

незважаючи на те, що ЗНПЗ є відмінною рисою ХП, одним із небагатьох ускладнень ХП, які піддаються адекватному лікуванню та впливають як на ризик соматичних ускладнень, так і на якість життя.

Переклад канд. мед. наук Л. О. Ярошенко
Редагування проф. Н. Б. Губерґріц

Література:

1. Aguayo-Albasini J. L., Flores-Pastor B., Soria-Aledo V. GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cirugia Espanola (English Ed.)*. 2014. Vol. 92, No 2. P. 82–88.
2. Amann S. T., Yadav D., Barmada M. M., O'Connell M., Kennard E. D., Anderson M., Baillie J., Sherman S., Romagnuolo J., Hawes R. H., AlKaade S. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2013. Vol. 42, No 2. P. 293–300.
3. Bagul A., Siriwardena A. K. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *J. Pancreas*. 2006. Vol. 7, No 4. P. 390–396.
4. Buchler M. W., Martignoni M. E., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009. Vol. 9. P. 1–8.
5. Capurso G., Traini M., Piciocchi M., Signoretti M., Arcidiacono P. G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2019. Vol. 12. P. 129–139.
6. Davis A. E., Biggs J. C. The pancreas and iron absorption: current views. *Am. J. Dig. Dis.* 1967. Vol. 12, No 3. P. 293–302.
7. de la Iglesia D., Vallejo-Sendra N., López-López A., Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Nieto-García L., Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: a prospective, longitudinal cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 34, No 1. P. 277–283.
8. de La Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P., Baston-Rey I., Gonzalez-Lopez J., Prada-Ramallal G., Mukherjee R., Nunes Q. M., Domínguez-Muñoz J. E., Sutton R. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017. Vol. 66, No 8. P. 1474–1486.
9. de Rijk F. E. M., Kempeneers M. A., Bruno M. J., Besse-link M. G. H., van Goor H., Boermeester M. A., van Geenen E. J., van Hooft J. E., van Santvoort H. C., Verdonk R. C., Dutch Pancreatitis Study Group. Sub-optimal care for chronic pancreatitis patients revealed by moderate to low adherence to the United European Gastroenterology evidence-based guidelines (HaPanEU): a Netherlands nationwide analysis. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8, No 7. P. 764–774.
10. Dominguez-Munoz J. E. Clinical update: advances in the treatment of pancreatic insufficiency. *Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol. 7, No 6. P. 401–403.
11. Dominguez-Munoz J. E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2018. Vol. 34, No 5. P. 349–354.
12. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *J. Pancreas*. 2010. Vol. 11, No 2. P. 158–162.
13. Duggan S. N., Smyth N. D., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P. F., Conlon K. C. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr. Clin. Pract.* 2014. Vol. 29, No 3. P. 348–354.
14. Dutta S. K., Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985. Vol. 41, No 3. P. 517–525.
15. Forsmark C. E., Tang G., Xu H., Tuft M., Hughes S. J., Yadav D. The use of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with a diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer in the US is infrequent and inconsistent. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 51, No 10. P. 958–967.
16. Greer J. B., Greer P., Sandhu B. S., Alkaade S., Wilcox C. M., Anderson M. A., Sherman S., Gardner T. B., Lewis M. D., Guda N. M., Muniraj T. Nutrition and inflammatory biomarkers in chronic pancreatitis patients. *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34, No 3. P. 387–399.
17. Gupta A., Premnath N., Sedhom R., Beg M. S., Khera R., Laheru D. A., Dusetzina S. B. Projected 30-day out-of-pocket costs and total spending on pancreatic enzyme replacement therapy under Medicare Part D. *Pancreatol.* 2021. Vol. 21, No 5. P. 1009–1010.
18. Harris P. A., Taylor R., Minor B. L., Elliott V., Fernandez M., O'Neal L., McLeod L., Delacqua G., Delacqua F., Kirby J., Duda S. N. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J. Biomed. Inform.* 2019. Vol. 95. P. 103208.
19. Harris P. A., Taylor R., Thielke R., Payne J., Gonzalez N., Conde J. G. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inform.* 2009. Vol. 42, No 2. P. 377–381.
20. Imrie C. W., Connett G., Hall R. I., Charnley R. M. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32, Suppl. 1. P. 1–25.
21. Issa Y., van Santvoort H. C., Fockens P., Besse-link M. G., Bollen T. L., Bruno M. J., Boermeester M. A., Moody F. G., Bertrand C., Johnson C., van Lander A. Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an

- international survey and case vignette study. *Hpb*. 2017. Vol. 19, No 11. P. 978–985.
22. Jker-Jensen H., Mathiasen A. S., Khler M., Rasmussen H. H., Drewes A. M., Olesen S. S. Micronutrient deficits in patients with chronic pancreatitis: prevalence, risk factors and pitfalls. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 32, No 10. P. 1328–1334.
 23. Kempeneers M. A., Ahmed Ali U., Issa Y., Van Goor H., Drenth J. P. H., Van Dullemen H. M., van Hooft J. E., Poen A. C., Van Veldhuisen S. L., Besselink M. G., van Santvoort H. C. Natural course and treatment of pancreatic exocrine insufficiency in a nationwide cohort of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2020. Vol. 49, No 2. P. 242–248.
 24. Khan M., Rutkowski W., Vujasinovic M., Löhr J.-M. Adherence to European guidelines for treatment and management of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis patients. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No 12. P. 2737.
 25. Layer P., Kashirskaya N., Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 20. P. 2430–2441.
 26. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J. E., Bakken L. J., DiMagno E. P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994. Vol. 107, No 5. P. 1481–1487.
 27. Levy P., Dominguez-Munoz E., Imrie C., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2, No 5. P. 345–354.
 28. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J. E., Luaces-Regueira M., Castineiras-Alvarino M., Nieto-Garcia L., Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012. Vol. 12, No 4. P. 305–310.
 29. Löhr J.-M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
 30. Löhr J.-M., Oliver M. R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1, No 2. P. 79–83.
 31. Looser C., Moollgaard A., Foolsch U. R. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996. Vol. 39, No 4. P. 580–586.
 32. Majumder S., Chari S. T. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 10031.
 33. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedstwm A., Kaczka A., Malvik M., Waldthaler A., Maisonneuve P., Simon P., Capurso G. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol.* 2016. Vol. 16, No 6. P. 988–994.
 34. Nealon W. H., Walser E. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage). *Ann. Surg.* 2002. Vol. 235, No 6. P. 751–758.
 35. Nikfarjam M., Wilson J. S., Smith R. C. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med. J. Aust.* 2017. Vol. 207, No 4. P. 161–165.
 36. Phillips M. E., Hopper A. D., Leeds J. S., Roberts K. J., McGeeney L., Duggan S. N., Kumar R. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021. Vol. 8, No 1. P. 1–17.
 37. Ribichini E., Stigliano S., Rossi S., Zaccari P., Sacchi M. C., Bruno G., Badiali D., Severi C. Role of fibre in nutritional management of pancreatic diseases. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, No 9. P. 1–12.
 38. Schneider A., Löhr J. M., Singer M. V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42, No 2. P. 101–119.
 39. Sikkens E. C. M., Cahen D. L., Koch A. D., Braat H., Poley J. W., Kuipers E. J., Bruno M. J. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013. Vol. 13, No 3. P. 238–242.
 40. Sikkens E. C. M., Cahen D. L., Van Eijck C., Kuipers E. J., Bruno M. J. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol.* 2012. Vol. 12, No 1. P. 71–73.
 41. Sikkens E. C. M., Cahen D. L., van Eijck C., Kuipers E. J., Bruno M. J. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery. *J. Gastrointest. Surg.* 2012. Vol. 16, No 8. P. 1487–1492.
 42. Smith R. C., Smith S. F., Wilson J., Pearce C., Wray N., Vo R., Chen J., Ooi C. Y., Oliver M., Katz T., Turner R. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol.* 2016. Vol. 16, No 2. P. 164–180.
 43. Vujasinovic M., Hedstroom A., Maisonneuve P., Valente R., von Horn H., Löhr J.-M., Haas S. L. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 5. P. 600–607.

УДК 616.37-002.2-008.64-07-08
doi: 10.33149/vkr.2023.01.04

UA **Діагностика та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті: міжнародне експертне опитування та оцінка випадків із клінічної практики**

F. E. M. de Rijk^{1,2}, C. L. van Veldhuisen^{2,3}, M. G. Besselink³, J. E. van Hooft⁴, H. C. van Santvoort^{5,6}, E. J. M. van Geenen⁷, P. Hegyi^{8,9}, J.-M. Löhr¹⁰, J. E. Dominguez-Munoz¹¹, P. J. F. de Jonge¹, M. J. Bruno¹, R. C. Verdonk¹², the Dutch Pancreatitis Study Group

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

²Department of Research and Development, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

³Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, the Netherlands

⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

⁵Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

⁶Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

⁸Center for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁹Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

¹⁰Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

¹¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

¹²Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 4. P. 457–465.

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, думка експертів, НаPanEU-рекомендації, замісна терапія ферментами підшлункової залози

Вступ. Незважаючи на рекомендації на основі фактичних даних, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози часто не діагностується і не лікується у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Таким чином, мета даного дослідження полягає в тому, щоб дати уявлення про поточну думку та прийняття клінічних рішень міжнародними панкреатологами щодо лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Методи. Онлайн-опитування та дослідження випадків з клінічної практики були розіслані експертам з хронічного панкреатиту та членам різних асоціацій, які займаються вивченням підшлункової залози: ЕРС, Е-АНРВА та

DPSG. Експерти були відібрані на основі публікацій за останні 5 років.

Результати. Загалом у дослідженні взяли участь 252 панкреатологи, з яких 44% мали досвід ≥ 15 років, а 35% лікували ≥ 50 пацієнтів із хронічним панкреатитом на рік. Скринінг зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози в рамках діагностичного обстеження на хронічний панкреатит проводять 69% та щороку повторюють 21% лікарів. Близько 74% лікарів вважають оцінку нутритивного статусу частиною стандартного обстеження. Пацієнтів найчастіше обстежують на дефіцит кальцію (47%), заліза (42%), вітаміну D (61%) та альбуміну (59%). У разі стеатореї 71% лікарів призначають ферментну терапію. З усіх панкреатологів 40% направляють більше половини своїх пацієнтів до дієтолога. Незважаючи на існуючі рекомендації, 97% опитаних підтримують необхідність більш конкретних та індивідуальних інструкцій щодо лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Висновок. Це дослідження виявило відсутність консенсусу та суттєві відмінності у практиці серед панкреатологів різних країн щодо рекомендацій з лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Результати наголошують на необхідності подальшої адаптації цих рекомендацій відповідно до поточної думки експертів та рівня наявних наукових даних.

УДК 616.37-002.2-008.64-07-08
doi: 10.33149/vkr.2023.01.04

RU **Діагностика и лечение внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите: международный экспертный опрос и оценка случаев из клинической практики**

F. E. M. de Rijk^{1,2}, C. L. van Veldhuisen^{2,3}, M. G. Besselink³, J. E. van Hooft⁴, H. C. van Santvoort^{5,6}, E. J. M. van Geenen⁷, P. Hegyi^{8,9}, J.-M. Löhr¹⁰, J. E. Dominguez-Munoz¹¹, P. J. F. de Jonge¹, M. J. Bruno¹, R. C. Verdonk¹², the Dutch Pancreatitis Study Group

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

²Department of Research and Development, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

³Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, the Netherlands

⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

⁵Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

⁶Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

⁸Center for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁹Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

¹⁰Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

¹¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

¹²Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 4. P. 457–465.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, мнение экспертов, HaPanEU-рекомендации, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы

Введение. Несмотря на рекомендации, основанные на фактических данных, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы часто не диагностируется и не лечится у пациентов с хроническим панкреатитом. Таким образом, цель данного исследования состоит в том, чтобы дать представление о текущем мнении и принятии клинических решений международными панкреатологами в отношении лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Методы. Онлайн-опрос и исследования случаев из клинической практики были разосланы экспертам по хроническому панкреатиту и членам различных ассоциаций, занимающихся изучением поджелудочной железы: EPC, E-AHPBA и DPSG. Эксперты были отображены на основе публикаций за последние 5 лет.

Результаты. Всего в исследовании приняли участие 252 панкреатолога, из которых 44% имели опыт ≥ 15 лет, а 35% лечили ≥ 50 пациентов с хроническим панкреатитом в год. Скрининг внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в рамках диагностического обследования на хронический панкреатит проводят 69% и ежегодно повторяют 21% врачей. Около 74% врачей считают оценку нутритивного статуса частью стандартного обследования. Пациентов чаще всего обследуют на дефицит кальция (47%), железа (42%), витамина D (61%) и альбумина (59%). В случае стеатореи 71% врачей назначают ферментную терапию. Из всех панкреатологов 40% направляют более половины своих пациентов к диетологу. Несмотря на существующие рекомендации, 97% опрошенных поддерживают необходимость более конкретных и индивидуальных инструкций по лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Заключение. Это исследование выявило отсутствие консенсуса и существенные различия в практике среди панкреатологов разных стран в отношении руководств, касающихся лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Результаты подчеркивают необходимость дальнейшей адаптации этих рекомендаций в соответствии с текущим мнением экспертов и уровнем имеющихся научных данных.

EN Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: an international expert survey and case vignette study

F. E. M. de Rijk^{1,2}, C. L. van Veldhuisen^{2,3}, M. G. Besselink³, J. E. van Hooft⁴, H. C. van Santvoort^{5,6}, E. J. M. van Geenen⁷, P. Hegyi^{8,9}, J.-M. Löhr¹⁰, J. E. Dominguez-Munoz¹¹, P. J. F. de Jonge¹, M. J. Bruno¹, R. C. Verdonk¹², the Dutch Pancreatitis Study Group

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

²Department of Research and Development, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

³Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, the Netherlands

⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

⁵Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

⁶Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

⁸Center for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁹Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

¹⁰Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

¹¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

¹²Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

Pancreatology. 2022. Vol. 22, No 4. P. 457–465.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, expert opinion, HaPanEU-guidelines, pancreatic enzyme replacement therapy

Introduction. Despite evidence-based guidelines, exocrine pancreatic insufficiency is frequently underdiagnosed and undertreated in patients with chronic pancreatitis. Therefore, the aim of this study is to provide insight into the current opinion and clinical decision-making of international pancreatologists regarding the management of exocrine pancreatic insufficiency.

Methods. An online survey and case vignette study was sent to experts in chronic pancreatitis and members of various pancreatic associations: EPC, E-AHPBA and DPSG. Experts were selected based on publication record from the past 5 years.

Results. Overall, 252 pancreatologists participated of whom 44% had ≥ 15 years of experience and 35% treated ≥ 50 patients with chronic pancreatitis per year. Screening for exocrine pancreatic insufficiency as part of the diagnostic work-up for chronic pancreatitis

is performed by 69% and repeated annually by 21%. About 74% considers nutritional assessment to be part of the standard work-up. Patients are most frequently screened for deficiencies of calcium (47%), iron (42%), vitamin D (61%) and albumin (59%). In case of clinically steatorrhea, 71% prescribes enzyme supplementation. Of all pancreatologists, 40% refers more than half of their patients to a dietician. Despite existing guidelines, 97% supports the need for more specific and tailored

instructions regarding the management of exocrine pancreatic insufficiency.

Conclusion. This survey identified a lack of consensus and substantial practice variation among international pancreatologists regarding guidelines pertaining the management of exocrine pancreatic insufficiency. These results highlight the need for further adaptation of these guidelines according to current expert opinion and the level of available scientific evidence.