

УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

[illegible]

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	
Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Харченко Наталія Вячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Бондаренко Ольга Олександрівна	професор кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Губергріц Наталія Борисівна	провідний гастроентеролог товариства з обмеженою відповідальністю «МЕДИЧНА КОМПАНІЯ ІНТО-САНА» (за згодою);
Лопух Ігор Ярославович	доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Хомяк Ігор Васильович	головний науковий співробітник ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім.О.О. Шалімова" НАМН України (за згодою);

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Ткач Сергій Михайлович	головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, професор, д.м.н.;
Ротар Олександр Васильович	професор кафедри загальної хірургії медичного факультету №3 Буковинського державного медичного університету, професор, д.м.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

25(OH)D	25-гідроксивітамін D
АІП	аутоімунний панкреатит
БПК	багатопрофільний консиліум
в/в	внутрішньовенно
в/м	внутрішньом'язово
ВАШ	візуальна аналогова шкала
ВШ	відношення шансів
ГПН	глюкоза в плазмі крові натще
ГППЗ	головна протока підшлункової залози
ДІ	довірчий інтервал
ДПК	дванадцятипала кишка
ДЗРГПЗ	дуоденумзберігаюча резекція головки підшлункової залози
ЕндоУЗД	ендоскопічне ультразвукове дослідження
ЕТ	ендоскопічна терапія
ЕРХПГ	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЕУХЛ	екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія
ПЕРА	подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія
ЗЖП	загальна жовчна протока
ЗНПЗ	зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози
ЗТФПЗ	замісна терапія препаратами ферментів підшлункової залози
ІЗЦД	інсулінозалежний цукровий діабет = цукровий діабет 1-го типу
ІМТ	індекс маси тіла
ІПП	інгібітор протонної помпи
КАЖ	коефіцієнт абсорбції жиру
КТ	комп'ютерна томографія
к-ендоУЗД	ендоскопічне ультразвукове дослідження з контрастним посиленням
МКН	муцинозно-кістозна неоплазія
МЩКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МРХПГ	магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
ПД	панкреатодуоденектомія
ПЗ	підшлункова залоза
ПКПЗ	псевдокісти підшлункової залози
ПО-СРМС	вкритий оболонкою саморозкривний металевий стент
ПТТГ	пероральний тест на толерантність до глюкози
РГ	робоча група
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
ЦДЗс	цукровий діабет типу ІІс (панкреатогенний)
с-МРХПГ	магнітно-резонансна холангіопанкреатографія із введенням секретину
СО	систематичний огляд
СРМС	саморозкривний металевий стент
СЛТГ	середньоланцюгові тригліцериди
ТМ	трансмуральне
ТПД	транспапілярне дренивання
УЗД	ультразвукове дослідження
ФДПЗ	функціональне дослідження підшлункової залози
ФЕ-1	фекальна еластаза-1
ХП	хронічний панкреатит
ЯЖ	якість життя
CEL	карбоксиестроліпаза

CFTR	трансмембранний регулятор кістозного фіброзу
13C-MTG-BT	13C-змішані тригліцериди
CPA1	карбоксипептидаза A1
CTRC	хімотрипсिनоген C
FIP	Міжнародна фармацевтична федерація
HbA1c	глікозильований гемоглобін
Ig	імуноглобулін
IPMN	внутрішньопотокова папілярно-муцинозна пухлина
IU	міжнародна одиниця
MTG-BT	змішані тригліцериди
PhEur	Європейська Фармакопея
PhU	фармакологічна одиниця
PRSS1	катіонний трипсिनоген
SNP	поширені одонуклеотидні поліморфізми
SPINK1	інгібітор Казала першого типу серинової протеази
USP	Фармакопея Сполучених Штатів Америки
WOPN	відмежовані ділянки некротизованої паренхіми підшлункової залози

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Мультидисциплінарна робоча група з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Хронічний панкреатит» затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.12.2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 25.01.2023 року № 145).

За основу даної клінічної настанови обрано настанову Об'єднаної Європейської гастроентерологічної асоціації «Рекомендації з діагностики та лікування хронічного панкреатиту - HaPanEU — Harmonising diagnosis and therapy of chronic pancreatitis, 2017.

Адаптація клінічної настанови (КН) передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, та відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

HaPanEU — Harmonising diagnosis and therapy of chronic pancreatitis, 2017

Вступ.

Хронічний панкреатит (ХП) — серйозне захворювання, яке може істотно негативно позначитися на якості життя (ЯЖ) і, зокрема, призводити до загрозливих життю відстрочених за часом ускладнень. Крім болю, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ) може призводити до мальнутріції. До відстрочених ускладнень відносяться цукровий діабет і рак підшлункової залози (ПЗ). Частота захворювання у європейських країнах коливається від 5 до 10 випадків на 100 000 населення. При медіані виживаності 20 років розрахункова поширеність захворювання становить 120 випадків на 100 000 населення [232].

У той час, як поліпшується розуміння патогенезу захворювання, діагностика ще далека від того, щоб вважатися рутинною. Незважаючи на те, що багато пацієнтів з ХП вперше звертаються до гастроентеролога або хірурга при розвитку гострого панкреатиту або гострого болю, значна частина багаторічного лікування таких пацієнтів здійснюється в амбулаторних умовах лікарями загальної практики або ендокринологами-діабетологами.

Відповідно до цього, ініціатива з уніфікації принципів діагностики та ХП у Європі (HaPanEU), запропонована Об'єднаною Європейською гастроентерологічною асоціацією (UEG), мала на меті представити медичному співтовариству засновані на доказах сучасні клінічні рекомендації з допомоги при веденні пацієнтів з ХП.

Запропоновані положення засновані на останніх клінічних протоколах і рекомендаціях, опублікованих австралійським [684], бельгійським [38], німецьким [229], угорським [58], італійським [368], румунським [588] та іспанським [625, 626] товариствами гастроентерологів і панкреатологів, а також на Кокранівському огляді [491] і відповідній сучасній науковій літературі, яку було включено в аналіз.

Методи.

Сфера застосування і мета.

Загальна мета наведених рекомендацій — запропонувати науково обґрунтовані рекомендації для діагностики й консервативного, ендоскопічного та хірургічного лікування ХП, при цьому приділяючи особливу увагу діагностиці та лікуванню болю та ЗНПЗ як основним синдромам захворювання. Одне з конкретних завдань — розглянути інформативність таких функціональних тестів ПЗ: аналізу на фекальну еластазу-1 (ФЕ-1), дихального тесту з використанням змішаних тригліцеридів (MTG-BT) і магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) із введенням секретину (с-МРХПГ). Зрештою, ще одним об'єктом вивчення в наведених клінічних рекомендаціях стали мальнутріція як наслідок ЗНПЗ і замісна терапія препаратами ферментів ПЗ (ЗТФПЗ), до якої доводиться вдаватися при ЗНПЗ.

Участь зацікавлених сторін.

До роботи були залучені представники всіх відповідних професійних груп, пов'язаних з лікуванням ХП і ЗНПЗ. Цільовою аудиторією цих рекомендацій є лікарі-клініцисти, які займаються лікуванням пацієнтів з ХП.

Загальний план процесу створення рекомендацій.

Перший етап: розробка плану роботи. Робочу групу HaPanEU було сформовано за

результатами відкритого запиту від Комітету національних товариств при UEG. Група НаPanEU отримала схвалення та фінансування від UEG шляхом гранта LINK для шведського та німецького товариств гастроентерологів [391].

Другий етап: систематичні огляди (СО) літератури. Роботу було доручено 12 робочим групам, які перераховано в рефераті. Спочатку кожна робоча група визначала найбільш важливі клінічні питання у своїй сфері, а потім вся група спільно приймала рішення щодо остаточного набору питань з кожної з обговорюваних галузей.

Виконання СО.

Систематичний пошук відповідних статей було виконано з використанням баз даних PubMed, Embase і Cochrane. Критерії включення: (а) рандомізовані або обсерваційні когортні дослідження, зокрема СО щодо ХП, і присвячені конкретним питанням, які входять до НаPanEU; (б) дослідження, опубліковані англійською мовою; і (в) дослідження, доступні в повнотекстовому варіанті. Якщо експертні групи могли перекладати неангломовні публікації, це заохочувалося і рекомендувалося.

Критерії виключення: (а) нерандомізовані дослідження за участю менше 20 пацієнтів через можливу помилку відбору; (б) дослідження пацієнтів із «загостренням ХП»; і (в) нерандомізовані дослідження до 2004 р. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), проведені до 2004 р., могли виключатися тільки в тому випадку, якщо, на думку рецензентів, вони не відповідали сучасній медичній практиці.

Класифікація (градація) доказів.

Формат рекомендацій складається з питання, твердження, рівня його доказовості та ступеня переконливості («сили») рекомендації, також вказується відсотковий показник згоди всієї групи експертів з остаточним варіантом. Разом з твердженнями наводяться уточнюючі коментарі, складені кожною робочою групою й розглянуті всією науковою радою (виконавчим комітетом). Крім того, були враховані відповідні зауваження та пропозиції, висловлені членами спільної групи експертів. Твердження й коментарі до них слід читати разом. У деяких твердженнях рівень доказовості низький, що пов'язано з недостатньою кількістю рандомізованих і якісних діагностичних досліджень. За деякими темами найвищим рівнем доказовості була експертна думка. Систему оцінки, розробки та вивчення рекомендацій (GRADE) [313,314] було застосовано відповідно до керівництва з гострого панкреатиту Міжнародної асоціації панкреатологів/Американської панкреатологічної асоціації (IAP/APA) [683]. Всім рецензентам було рекомендовано ознайомитися із системою GRADE (UpToDate: <http://www.uptodate.com/home/grading-tutorial>)

Звіт про результати.

Остаточні результати СО обговорювалися членами спеціальної групи з аналізу оглядів. Експертні групи запропонували такі положення для кожного клінічного питання.

1. Рекомендація: ступінь переконливості рекомендації за системою GRADE (1=високий, 2=низький) і якість доказової бази (А=висока, В=середня, С=низька), разом з рівнем погодженості рішення (високий/низький) [313,314] під час пленарного голосування. Спочатку рекомендація GRADE також охоплювала рівень D за якістю доказової бази, але пізніше його об'єднали з рівнем С. У разі відсутності досліджень, окремо присвячених конкретному питанню, це необхідно було вказувати, і тоді рекомендація ґрунтувалася на пов'язаних з питанням дослідженнях або на думках експертів.

2. Коментарі: у цих зауваженнях могли обговорюватися будь-які важливі аспекти рекомендації, наприклад, важливі виключення/протипоказання, доступність, відсутність доказів, ризики й витрати.

Третій етап: спільна нарада UEG і Європейського панкреатичного клубу (EPC), метод Delphi. Після наради в межах 47-ї зустрічі EPC (2015 р.) у м. Толедо (Іспанія) складені відповіді на питання було поширено серед членів всієї експертної групи. Питання та відповіді, які були погоджені, включаючи відповідні коментарі, далі завантажувалися на платформу Delphi, а потім відбувалося голосування онлайн. Участь у голосуванні взяли всі члени експертної групи. Питання з рівнем узгодженості менше 80% обговорювалися на зустрічі під час Європейського гастроїтижні (2015 р.) у м. Барселона (Іспанія) з голосуванням у системі тестування та оцінки (Test and Evaluation Directorate (TED) voting). Коментарі до всіх питань, і особливо до питань, які мають менше 80% погодженості під час цього голосування, було повернуто робочим групам на остаточний раунд обговорення.

Четвертий етап: підготовка проекту для публікації. Після досягнення консенсусу за результатами голосування на Європейському гастроїтижні (2015 р.) і заключного раунду правок експертною групою було складено й погоджено перший проект рекомендацій. Далі проект було розіслано зовнішнім експертам і допрацьовано відповідно до отриманих коментарів. Додатково до цієї опублікованій версії було розроблено інтерактивний додаток для смартфонів «Рекомендації з діагностики та лікування хронічного панкреатиту», який можна завантажити безкоштовно (HaPanEU).

Перспективи.

Наведені клінічні рекомендації відображають існуючі нині сучасні методики й будуть оновлюватися UEG, коли це буде вважатися необхідним, але не пізніше, ніж через 10 років після цієї публікації [681]. Як це іноді відбувається при пошуку доказової бази під час проведення оглядів літератури, робоча група виявила низку сфер, за якими повністю були відсутні дослідження, про що було зроблено відповідне зауваження.

Результати.

Нижче послідовно наведено 12 основних тем, які охоплюють загалом 101 питання і відповіді на них. Також вказано ступінь переконливості рекомендації за системою GRADE (1/2) і якість доказової бази (А, В або С) [313,314], разом з рівнем погодженості рішення під час пленарного голосування. З кожної рекомендації наводяться коментарі рецензентів і членів експертної групи.

Визначення

Питання 0: Яке визначення ХП (незалежно від етіології)?

Твердження. ХП - це захворювання ПЗ, при якому рецидивуюче запалення призводить до заміщення паренхіми ПЗ фіброзною сполучною тканиною. Ця фіброзна перебудова ПЗ є причиною прогресуючої екзокринної і ендокринної недостатності ПЗ [229]. Діагноз встановлюється за допомогою методів візуалізації високої точності, які дозволяють виявити такі ознаки: підвищена щільність паренхіми, атрофія залози, кальцифікація, псевдокісти та нерівномірний просвіт головної протоки ПЗ (ГППЗ) і її бічних гілок. Діагноз повинен ґрунтуватися на результатах методів візуалізації, які проводяться пацієнтам з клінічними симптомами, що вказують на захворювання ПЗ. Діагностичні критерії розглянуто в інших роботах [229]. До ускладнень ХП відносять стриктури протоки ПЗ та/або жовчних проток,

псевдокісти, панкреолітіаз, стеноз дванадцятипалої кишки (ДПК), мальабсорбцію, судинні ускладнення і рецидивуючий або постійний біль. **(Висока погодженість).**

Коментарі. Оскільки патогномонічні симптоми цього захворювання відсутні, діагноз повинен ґрунтуватися на об'єктивних критеріях, наприклад, на візуалізації за принципом «поперечного зрізу». Мінімальні вимоги до методів візуалізації детально описано як для комп'ютерної томографії (КТ), так і для магнітно-резонансної томографії (МРТ) в італійських клінічних рекомендаціях [368], а також наведено нижче.

Характерним є перебіг захворювання від гострого панкреатиту до ХП [384], і значна частка випадків гострого панкреатиту прогресує до ХП [581].

Етіологія ХП (РГ1)

Питання 1-1: Що необхідно зробити для визначення етіології ХП у дорослих пацієнтів?

Твердження 1-1. У пацієнтів з ХП необхідно зібрати повний і детальний анамнез, виконати лабораторні дослідження і застосувати методи візуалізації. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. ХП - це тривале запальне захворювання ПЗ, яке призводить до заміщення тканини ПЗ фіброзною тканиною. Внаслідок цього може розвинути ендокринна і/або екзокринна недостатність [56]. У пацієнтів з ХП підвищений ризик розвитку раку ПЗ [505]. Захворюваність ХП коливається від 1,6 до 23,0 випадків на 100 000 населення, відзначається зростання поширеності захворювання [171].

Найбільш поширеним фактором ризику ХП є зловживання алкоголем, причому ризик зростає експоненціально (пропорційно швидкості збільшення самого ризику - чим більше значення має ризик, тим швидше він зростає), а конкретний вид споживаного алкоголю не має значення [7, 178, 372, 427, 571, 592, 629]. Кількість і тривалість споживання алкоголю, необхідні для розвитку ХП, поки однозначно не встановлено. Деякі автори говорять про вживання алкоголю на рівні не менше 80 г/добу (в перерахунку на чистий етанол) протягом як мінімум шести років. Куріння, радше, є незалежним фактором ризику. Оскільки куріння призводить до прогресування ХП, всім пацієнтам слід рекомендувати кинути палити [64].

Генетичні фактори також сприяють розвитку ХП. Найбільш істотними генетичними факторами ризику є варіанти мутацій генів катіонного трипсिनогена (PRSS1), інгібітора Казаля першого типу серинової протеази (SPINK1) і карбоксипептидази A1 (CPA1). Іншими генами, з якими може бути пов'язана генетична схильність, вважають трансмембранний регулятор кістозного фіброзу (CFTR), хімотрипсिनоген С (CTRC) і карбоксиестроліпазу (CEL) [63, 324, 449, 450, 566, 670]. Крім того, до розвитку ХП можуть призводити аутоімунні процеси.

Для діагностики ХП необхідно зібрати повний анамнез в пацієнта і провести клінічне обстеження, що включає методи візуалізації і функціональні тести. Етіологію ХП встановлюють після ретельного обстеження з урахуванням всіх відомих факторів ризику, зокрема вживання алкоголю (наприклад, за допомогою опитувальника AUDIT) і куріння, а також лабораторних показників (рівень тригліцеридів, рівень Ca^{2+} для виключення первинного гіперпаратиреозу; рівень вуглеводнодефіцитного трансферину/фосфатидилетанолу) і сімейного анамнезу.

Відповідно до чинних рекомендацій, слід виключити аутоімунний панкреатит (АІП), зокрема коли не вдається встановити іншу етіологію. До ознак АІП відносяться підвищений

рівень імуноглобуліну (Ig) G4 в сироватці крові, наявність аутоантитіл до лактоферину й карбоангідрази, а також типові зміни ПЗ за типом «сосиски», які виявляються при візуалізації [357].

Холецистолітиаз і/або холедохолітиаз самі собою (самостійно) не вважають факторами ризику розвитку ХП. Протекторні фактори при наявності жовчнокам'яної хвороби не описано. Чи підвищують анатомічні аномалії, наприклад, розділена ПЗ (*pancreas divisum*), ризик ХП, поки залишається предметом суперечок; однак, при наявності додаткових факторів ризику *pancreas divisum* може призвести до розвитку ХП.

Якщо етіологічний фактор встановити не вдається, можна запропонувати генетичний скринінг за сприяючими варіантами.

У недавніх клінічних рекомендаціях ХП класифікували за різними формами (кальцифікуючий, обструктивний, аутоімунний і бороздковий — *groove pancreatitis*). Ця класифікація ґрунтується на клінічних ознаках, морфологічних характеристиках і відповіді на лікування. При кальцифікуючому ХП, наприклад, спостерігається перилобулярний фіброз і деструкція ацинарної тканини з інфільтрацією клітинами гострого і хронічного запалення. Обструктивний ХП розвивається як вторинне ускладнення через наявність обструкції з формуванням супрастенотичного розширення протоки ПЗ, а також атрофії ацинарних клітин і фіброзу. Характеристики АПП детально обговорюються при відповіді на питання 1-4. Зрештою, бороздковий панкреатит вражає борозну (ділянку) між голівкою ПЗ, ДПК і жовчною протокою (див. питання 4-1.9-4-1.11).

Питання 1-2: Які етіологічні фактори слід розглядати в дітей з рецидивуючим гострим панкреатитом або ХП?

Твердження 1-2. Слід виключити муковісцидоз за допомогою іонофорезу з пілокарпіном і визначення вмісту хлоридів у поті, при цьому генетичні причини в дітей, напевно, відіграють набагато важливішу роль в етіології захворювання, ніж у дорослих. Лабораторні дослідження повинні охоплювати аналізи на Ca^{2+} і тригліцериди крові. Рекомендовані методи візуалізації: ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини або МРХПГ. (**GRADE 2C, висока погодженість**).

Коментарі. Поширеність ХП у дітей оцінюється на рівні 4-13 випадків на 100 000 [374, 508, 514]. Відповідно, дуже важливо, щоб педіатри враховували ХП при диференціальній діагностиці абдомінального болю у дітей і завжди намагалися встановити етіологію захворювання після встановлення діагнозу ХП.

До виявлення генетичної схильності ХП у дітей вважали ідіопатичним у 70% випадків. Спадковий ХП характеризується раннім дебютом захворювання (в більшості випадків до 20 років), а в деяких пацієнтів спостерігається характерний сімейний анамнез. У пацієнтів з сімейним анамнезом часто зустрічаються домінантні мутації PRSS1 (p.N29I і p.R122H) [324]. Генетичні варіанти мутацій SPINK1, CPA1, CTSC, CEL, CFTR і PRSS1 (переважно p.A16V) виявляються в пацієнтів як з наявністю, так і з відсутністю сімейного анамнезу по ХП [63, 324, 449, 450, 566, 670]. І навпаки, мутація гена аніонного трипсिनогена (PRSS2) має протекторне значення - p.G191R [124].

У пацієнтів зі спадковим ХП перші симптоми захворювання можуть розвинутися вже в перший рік життя. У дітей генетичне тестування можна провести після отримання інформованої згоди та генетичної консультації відповідно до національного керівництва в

кожній конкретній країні. Генетичне обстеження слід запропонувати пацієнтам із сімейним анамнезом, а також дітям, у яких не вдалося встановити етіологічний фактор.

Генетичне обстеження повинно включати PRSS1 (секвенування екзонів 2 і 3 для охоплення, головним чином, р.А16V, р.Н29І і р.Р122Н), SPINK1 (всі чотири екзони, головним чином, р.Н34S і IVS3 + 2Т> С в екзоні 3 й інtronі 3), CPA1 (кілька варіантів, головним

чином в екзонах 7, 8 і 10), CTSC (особливо екзон 7), CEL (тільки гібридну алель) і може також включати скринінг поліморфізму гена CFTR.

У всіх без винятку хворих дітей слід виключити муковісцидоз, оскільки в 10-15% пацієнтів з муковісцидозом зі збереженою функцією ПЗ (на них припадає 1-2% всіх пацієнтів з муковісцидозом) захворювання клінічно проявляється у вигляді рецидивуючих нападів гострого панкреатиту [301, 412, 613]. Інші етіологічні чинники, зокрема паразитарні інвазії, гіпертригліцеридемія, гіперкальціємія і анатомічні аномалії, зустрічаються рідко, але їх також слід виключити.

Коментар робочої групи: генетичне тестування пацієнтів молодого віку, дітей, особливо у випадках, коли це ідіопатичний панкреатит, тобто традиційні причини захворювання не виявляються (наприклад, зловживання алкоголем), а також за наявності сімейного анамнезу є бажаним, оскільки при спадковому панкреатиті різко підвищується ризик раку підшлункової залози. На момент розробки даної клінічної настанови в Україні генетичне тестування відносно спадкового панкреатиту, а також муковісцидозу проводиться тільки у окремих діагностичних закладах, які мають відповідне оснащення.

Питання 1-3: У яких пацієнтів з ХП слід виключати муковісцидоз?

Твердження 1-3. Діагноз муковісцидозу повинен бути виключений у всіх пацієнтів з ХП, який маніфестував у віці до 20 років, а також у пацієнтів з так званім ідіопатичним ХП (незалежно від віку початку захворювання). (**GRADE 1B, висока погодженість**).

Коментарі. Дослідження для виключення діагнозу муковісцидозу слід вибирати відповідно до національних та міжнародних клінічних керівництв [335]. Варто врахувати, що це не припускає повного секвенування гена CFTR, а тільки відомих варіантів, що сприяють ХП. До того ж, якщо інші клінічні ознаки муковісцидозу відсутні (наприклад, немає легневих симптомів, немає чоловічого безпліддя), діагностичне обстеження повинно обмежуватися потовою пробою на вміст хлору методом іонофорезу з пілокарпіном.

Перший опис зв'язку між варіантами гена CFTR і ХП було опубліковано в 1998 р. [450]. Роль варіантів гена CFTR при ХП вивчалася в декількох дослідженнях, результати яких показали, що цей зв'язок не такий сильний, як раніше передбачалося, і відношення шансів (ВШ) становить приблизно 3-5 [50,101].

Варіанти гена CFTR варіюються від важкого до легкого ступеня і включають поліморфізми. Пацієнти з ХП і варіантами гена CFTR мають, принаймні, одну алель легкого варіанту, що зберігає в них залишкову функцію гена CFTR. У багатьох випадках ХП являє собою складне генетичне захворювання, і такі пацієнти є носіями варіантів одночасно декількох різних генів (наприклад, SPINK1, CTSC, CFTR). Інтерпретація цих складних генотипів є складною і повинна проводитися в спеціалізованих центрах у Європі. Аналізи на рідкісні варіанти гена CFTR з їх, здебільшого, невідомими функціональними наслідками повинні проводитися тільки в експериментальних умовах. Деякі складні генотипи з

варіантами в таких генах, як SPINK1 і CFTR, асоціюються з розвитком ХП, тоді як інші являють собою супутню знахідку.

Питання 1-4: Чи слід виключати діагноз АІП у всіх пацієнтів з панкреатитом?

Твердження 1-4. Якщо в пацієнта не вдається встановити ніяку іншу етіологію ХП, тоді слід виключити діагноз АІП. **(GRADE 2С, висока погодженість).**

Коментарі. АІП являє собою рідкісний, але важливий для диференціальної діагностики, варіант у пацієнтів з гострим панкреатитом та ХП. Тому, скринінг етіологічних факторів повинен містити інформацію, необхідну для встановлення діагнозу АІП. Вперше АІП було описано в 1961 р. Henri Sarles [464], а подальші дослідження показали, що чоловіки хворіють на АІП частіше, ніж жінки (співвідношення 2:1). Приблизно у 5% пацієнтів з ХП є АІП. Важливо, що приблизно у 5% пацієнтів з підозрою на аденокарциному ПЗ зрештою діагностують АІП.

До його симптомів відносять рецидивуючі напади абдомінального болю і жовтяницю приблизно у 50% пацієнтів. Морфологічні характеристики приблизно в 40% випадків включають характерні зміни ПЗ за типом «сосиски» і нерівномірний стеноз протоки ПЗ без престенотичного розширення. Навпаки, кальцифікати спостерігаються рідко [74, 118 150, 328, 376, 405]. АІП можна розділити на два типи. При АІП 1-го типу рівень IgG4 в сироватці крові здебільшого є підвищеним, а гістологічна картина відповідає лімфоплазмоцитарному склерозуючому панкреатиту. Крім того, характерними симптомами АІП 1-го типу є облітеруючий флебіт і перидуктулярний фіброз. При АІП 2-го типу рівень IgG4 в сироватці крові залишається в межах норми. Типовими змінами, які виявляються гістологічно, є ідіопатичний протоково-концентричний панкреатит і гранулоцитарні епітеліальні ураження. Якщо АІП 1-го типу пов'язаний зі спектром IgG4- асоційованих захворювань, то при АІП 2-го типу може бути супутній виразковий коліт.

АІП 1-го типу являє собою системне захворювання, яке може вражати різні органи [31, 74,139, 376]. Це захворювання є унікальним тим, що і морфологічні зміни ПЗ, і панкреатична недостатність дуже добре піддаються імуносупресивній терапії [74, 118, 150, 328, 376, 405].

Опубліковано кілька повідомлень, які свідчать про нормалізацію екзокринної і ендокринної недостатності на фоні імуносупресивної терапії [74,118,653]. Однак встановлення діагнозу АІП залишається складним завданням, оскільки в пацієнтів з цим захворюванням можуть розвиватися атипові прояви [92, 139,357]. Таким чином, АІП може бути причиною запалення ПЗ, тому, необхідно виконати комплексну діагностику. Отже, важливо використовувати клінічні та радіологічні методи (метод першого вибору - МРХПГ, метод другого вибору - ендоскопічне УЗД (ендоУЗД)), а також серологічні й імуногістохімічні дослідження (тільки в пацієнтів з іншими симптомами АІП або з вогнищевими/сегментарними ураженнями). Описано діагностичне значення деяких аутоантитіл [30, 337], однак комерційні набори для дослідження на них відсутні.

Питання 1-5: Чи існує класифікація, яку слід використовувати для визначення етіології захворювання?

Твердження 1-5. Найкраща система класифікації щодо етіології ХП відсутня, оскільки наявні класифікації ще необхідно вивчити в межах рандомізованих проспективних досліджень з кінцевими точками захворюваності та смертності. Тільки таким чином можна

буде рекомендувати, яку систему використовувати в майбутньому. (**GRADE 2C, висока погодженість**).

Коментарі. Розроблено чіткі системи класифікації ХП, але фактор етіології ХП береться до уваги тільки в класифікаціях TIGAR-O (токсико-метаболічний панкреатит; ідіопатичний; генетичний; аутоімунний; рецидивуючий гострий панкреатит і обструктивний панкреатит) та M-ANNHEIM.

Класифікації мають велике значення для визначення стратегії ведення пацієнтів, оскільки лікування не може ґрунтуватися виключно на типі та ступені морфологічних змін у ПЗ, але має включати результати клінічних, функціональних досліджень та методів візуалізації. На сьогодні загальноприйнята класифікація не створена. Нині використовуються такі класифікації:

1. Манчестерська класифікація.
2. Класифікація ABC.
3. Класифікація M-ANNHEIM.
4. Класифікація TIGAR-O.
5. Класифікація Rosemont.

Манчестерська класифікація використовує методи візуалізації і клінічні симптоми ХП [33]. Ступінь тяжкості захворювання здебільшого залежить від наявності екзокринної і/або ендокринної недостатності або розвитку ускладнень, тоді як результати методів візуалізації мають другорядне значення. Класифікація ABC рекомендує ті ж самі положення, що й Манчестерська класифікація [538,560]. Класифікація Rosemont була розроблена для діагностики ХП з використанням ендоУЗД і описана в коментарях до питання 2-9 [244]. В системі M-ANNHEIM об'єднуються ступінь, тяжкість і клінічні характеристики ХП [596]. Класифікація M-ANNHEIM є єдиною системою, в якій враховується індекс тяжкості захворювання з відповідним застосуванням у клініці [210, 362, 421]. Після врахування низки параметрів розраховується підсумковий показник від 0 до 25 балів, що відображає ступінь тяжкості ХП [54]. Різні клінічні керівництва рекомендують використовувати класифікацію TIGAR-O. Ця система містить шість етіологічних груп, а саме групи токсико-метаболічного панкреатиту, ідіопатичного, генетичного, аутоімунного, рецидивуючого гострого панкреатиту та обструктивного панкреатиту [237].

Питання 1-6: Захворювання може мати різний перебіг?

Твердження 1-6. Залежно від етіології, ХП характеризується різним перебігом і віддаленими ускладненнями. (**GRADE 1B, висока погодженість**).

Коментарі. З клінічної точки зору дуже важливо класифікувати пацієнтів залежно від етіології захворювання. Перебіг захворювання і ризик розвитку раку ПЗ значно варіюються між різними етіологічними варіантами [67,68]. Наприклад, епідеміологічні дослідження показали, що кальцифікація, а також екзокринна та ендокринна недостатність розвиваються в пацієнтів з алкогольним ХП швидше, ніж при ХП іншої етіології. Незважаючи на те, що нині відсутні специфічні варіанти лікування алкогольного ХП, відмова від вживання алкоголю дозволяє знизити швидкість прогресування захворювання, зменшити панкреатичний біль і частково відновити екзокринну функцію ПЗ (див. РГ12) [597]. Куріння визнано незалежним фактором ризику розвитку ХП і кальцифікації ПЗ [64,479].

У пацієнтів з раннім початком ХП, особливо спадковим (<20 років), ризик раку ПЗ значно збільшується, і відмова від куріння в цій групі може знизити ризик [323]. Крім того,

в пацієнтів з різними генетичними мутаціями спостерігається інша клінічна картина (наприклад, пізніше розвивається цукровий діабет і кальцифікація) порівняно з пацієнтами з іншою етіологією [67,68]. У пацієнтів з генетичною схильністю вік початку захворювання, як правило, більш ранній, а екзокринна та ендокринна недостатність визначаються частіше, ніж при іншій етіології [67]. У пацієнтів зі спадковим ХП, очевидно, є більш високий ризик розвитку аденокарциноми ПЗ: в одному з проведених мета-аналізів було показано збільшення ризику для цих пацієнтів у 69 разів, тоді як при іншій етіології ризик зростав «тільки» в 13 разів [484]. Це припущення було поставлено під сумнів нещодавніми дослідженнями, які продемонстрували, що ризик розвитку аденокарциноми ПЗ не пов'язаний з генотипом [67]. Найімовірніше, ранній дебют захворювання в цих пацієнтів і більш тривалий перебіг хвороби є основними причинами підвищеного ризику розвитку раку ПЗ. Згідно з результатами недавнього епідеміологічного дослідження, ризик розвитку раку при ХП виявився фактично нижчим, ніж стверджувалося в літературі раніше [442]. На жаль, ранній скринінг раку або передракових станів у цих пацієнтів ускладнений. На сьогодні не запропонована жодна переконлива стратегія в цьому відношенні, і залишається сподіватися, що дослідження в майбутньому дозволять вирішити ці проблеми. Лікар повинен настійно рекомендувати своїм пацієнтам кинути палити і скоротити обсяг або повністю виключити вживання алкоголю.

Зрештою, недавні дослідження показали, що взаємодія різних генетичних факторів ризику між собою або взаємодія інших факторів ризику, наприклад, такої анатомічної аномалії як розділена ПЗ (*pancreas divisum*), з генетичними варіаціями [482] можуть збільшувати ризик розвитку ХП. Тому, правильне визначення етіології захворювання лікарем має визначальне значення.

Питання 1-7: У яких пацієнтів з ХП слід проводити генетичний скринінг і які гени потрібно досліджувати?

Твердження 1-7. Всім пацієнтам з сімейним анамнезом або раннім початком захворювання (<20 років) необхідно запропонувати генетичне тестування для пошуку асоційованих із захворюванням варіантів генотипів. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Генетичний скринінг не потрібно рекомендувати всім пацієнтам з ХП, оскільки переважною причиною захворювання у 60% дорослих пацієнтів є зловживання алкоголем. Пацієнтам з раннім початком ХП може бути запропонований генетичний скринінг після отримання інформованої згоди (див. Твердження 1-2). Варто звернути увагу, що результати генетичних тестів не змінять тактику лікування і перебіг хвороби. Однак це може допомогти деяким пацієнтам краще зрозуміти своє захворювання і навіть вплинути на планування сім'ї. У пацієнтів з алкогольним ХП не рекомендується проводити рутинне генетичне тестування. З алкогольним ХП асоціюються варіанти в генах *SPINK1* і *CTRC* та, меншою мірою, поширені однонуклеотидні поліморфізми (SNP) в локусах *PRSS1* і *CLDN2-MORC4*.

Діагностика ХП (PG2 і PG3).

Оцінка різних методів медичної візуалізації, заснованих на принципі «поперечного зрізу», таких як МРТ і КТ, а також ендоУЗД, УЗД з контрастним посиленням (к-ендоУЗД) і навіть ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) для діагностики ХП багато в чому спирається на результати нещодавно проведених СО та мета-аналізу,

виконаних декількома членами групи експертів, із застосуванням як критеріїв оцінки якості діагностичних досліджень (QUADAS-2), так і критеріїв GRADE [147].

Питання 2-1: Який метод візуалізації є найкращим для встановлення діагнозу ХП?

Твердження 2-1. ЕндоУЗД, МРТ і КТ є кращими методами візуалізації для діагностики ХП. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. Методи медичної візуалізації незамінні при ХП. Найпоширенішими методами візуалізації є ЕРХПГ, УЗД органів черевної порожнини, ендоУЗД, МРТ і КТ; однак зведені дослідження їх інформативності відсутні. Мета проведеного мета-аналізу [147] полягала в отриманні сумарних оцінок чутливості та специфічності різних методів медичної візуалізації, що використовуються при ХП. Додатково до системи GRADE для оцінки інформативності методів, які застосовувались у дослідженнях, використовувався інструмент QUADAS-2. Для отримання зведених оцінок чутливості та специфічності було використано двовимірну модель випадкових ефектів. Отримано повнотекстові звіти з 268 досліджень, з яких 42 дослідження охопили 3392 пацієнтів, що відповідали критеріям включення. Ризик системної помилки був низьким тільки в 29% досліджень відповідно до критеріїв QUADAS-2, а якість доказової бази була дуже низькою згідно з оцінкою за системою GRADE. Результати 14 досліджень з прямими порівняннями різних методів візуалізації підтвердили справедливість загальних зведених оцінок. ЕндоУЗД, ЕРХПГ, МРТ і КТ мають порівнянну високу діагностичну точність при первинній діагностиці ХП. ЕндоУЗД та ЕРХПГ перевершують в цьому інші методи візуалізації, а УЗД є найменш точним методом. ЕРХПГ більше не вважають діагностичним дослідженням для ХП. Тому вибір методу візуалізації може ґрунтуватися на його інвазивності, доступності в конкретному лікувальному закладі, досвіді застосування і вартості [147]. В німецьких рекомендаціях S3 зроблено аналогічний висновок, хоч і в менш повному формулюванні [229].

Коментар робочої групи: робоча група вважає, що за умови відсутності можливості швидкого проведення КТ або МРТ, УЗД може бути використане в якості скрінінгового дослідження для виявлення конкрементів підшлункової залози, великих кістозних утворень, але якщо є підозра на хронічний панкреатит, для виявлення змін у ПЗ детальніше необхідне КТ або МРТ, ендоУЗД.

Питання 2-2: Який метод є найбільш інформативним для виявлення кальцифікатів ПЗ?

Твердження 2-2. КТ-дослідження є найбільш інформативним методом для виявлення кальцифікатів ПЗ, а для виявлення дуже дрібних кальцифікатів найкращою є КТ без контрастного посилення. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Кальцифікація ПЗ - частий процес у пацієнтів з ХП. За наявними оцінками, у 90% пацієнтів при тривалому перебігу захворювання розвивається кальциноз ПЗ, особливо в пацієнтів з алкогольним ХП [18]. При наявності характерної клініки наявність кальцифікатів у протоках ПЗ є патогномонічним симптомом ХП, і їх візуалізація за допомогою КТ з болюсним контрастним посиленням у портальній фазі має помірну чутливість і дуже високу специфічність (наближається до 100%) [20]. Проте, дуже дрібні кальцифікати можуть визначатися нечітко на фоні контрастованої паренхіми ПЗ; таким чином, КТ до контрастування може бути необхідним доповненням до КТ з болюсним

контрастним посиленням у портальній фазі для того, щоб візуалізувати кальцифікати, не помічені в більш пізній фазі.

Питання 2-3: Чи достатньо для діагностики ХП виконати МРТ/МРХПГ для оцінки нерівномірності просвіту ГППЗ, її патологічно змінених бічних гілок, стриктур і розширень?

Твердження 2-3. Наявність ознак, типових для ХП, при МРТ/МРХПГ вважається достатнім для встановлення діагнозу; проте, результати МРТ/МРХПГ у межах норми не завжди дозволяють виключити наявність легких форм захворювання. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. МРХПГ значною мірою ґрунтується на Т2-зважених зображеннях і використовується в клінічних дослідженнях понад 18 років для оцінки патології жовчних проток і протоки ПЗ. МРХПГ відображає протокову систему ПЗ при ХП і виявляє звуження, розширення і дефекти наповнення з помірною та високою точністю [46]. В одному з ранніх досліджень [97] було продемонстровано дуже тісний зв'язок між результатами ЕРХПГ і МРХПГ у пацієнтів з панкреатитом і зроблено висновок про те, що МРХПГ може позбавити від необхідності проведення ЕРХПГ. Однією з проблем МРХПГ при ХП є її відносно низька чутливість при легкому ХП, оскільки невеликі зміни ГППЗ і її бічних гілок не виявляються при МРХПГ так просто, як при проведенні ЕРХПГ.

Питання 2-4: Які переваги дає внутрішньовенне (в/в) введення секретину при проведенні МРХПГ під час обстеження при ХП?

Твердження 2-4. Використання в/в секретину збільшує діагностичний потенціал МРХПГ при обстеженні пацієнтів з підтвердженим/можливим ХП. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. В/в введення секретину стимулює екзокринну функцію ПЗ і збільшує екскрецію рідини через ГППЗ. Цей введення є корисним при обстеженні щодо ХП за допомогою МРХПГ, оскільки:

1. Дозволяє отримати більш якісну візуалізацію ГППЗ і змінених бічних гілок порівняно з МРХПГ без контрасту. В одному клінічному дослідженні, в якому вивчалася когорта з 95 пацієнтів (як здорових людей, так і хворих на ХП), було показано, що загальна чутливість щодо діагностики ХП після застосування секретину збільшується з 77% до 89% [182].
2. Дозволяє виявити стриктури і патологічні розширення. В одному клінічному дослідженні, яке проводилось у дітей з діагнозом «ідіопатичний ХП», застосування секретину підвищувало загальну чутливість діагностики [338].
3. Дозволяє виконати кількісну оцінку екзокринної функції ПЗ [418, 553, 607]. Кількісна оцінка екзокринної функції вивчалася в багатьох дослідженнях, і отримані результати добре узгоджуються з тяжкістю панкреатиту [553, 607].

Теоретично, с-МРХПГ може бути корисною для диференціальної діагностики внутрішньопротокової папілярно-муцинозної пухлини (IPMN) ПЗ; але єдине невелике дослідження, яке було виконано на цю тему, дало непереконливі результати [161].

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови в Україні метод МРХПГ з введенням секретину не проводиться через відсутність реєстрації секретину, водночас, виконується МРХПГ без введення секретину.

Питання 2-5: Чи має діагностичне значення ступінь заповнення ДПК при проведенні с-МРХПГ для оцінки тяжкості (визначення стадії) ХП?

Твердження 2-5. Ступінь заповнення ДПК при проведенні с-МРХПГ не допомагає правильніше визначити тяжкість ХП. (**GRADE 2C, середня погодженість**).

Коментарі. Передбачається, що зі збільшенням ступеня тяжкості ХП буде зменшуватися кількість ацинарних клітин і обсяг секрету, відтік рідини, який реєструється за допомогою с-МРХПГ. Однак даних з цього конкретного питання в спеціальній літературі вкрай мало. У двох дослідженнях вивчалася можливість застосування індексу заповнення ДПК при проведенні с-МРХПГ, як було описано С. Matos et al. [487] при класифікації ступеня тяжкості ХП. Як тепер стає зрозуміло з тексту статті, ймовірно, що це самі С. Matos et al. стверджують про існування двох досліджень, які підтверджують можливість застосування індексу заповнення ДПК, проте це не відповідає дійсності. Власне, саме С. Matos et al. описали застосування індексу при проведенні с-МРХПГ. Стандартом для порівняння в першому дослідженні [57] була Кембриджська класифікація ЕРХПГ [593], у другому дослідженні [444] - МРХПГ. В обох дослідженнях автори дійшли висновку, що ступінь тяжкості ХП не може оцінюватися за допомогою індексу заповнення ДПК. Це пов'язано з тим, що у значної кількості пацієнтів з тяжким ХП може бути нормальний індекс заповнення ДПК (ступінь 3), а в пацієнтів з легкими змінами може спостерігатися зниження індексу (ступінь 1 або 2). З іншого боку, було показано, що індекс тісно корелює з результатами інших методів оцінки резервних можливостей екзокринної функції ПЗ (див. РГ4 щодо оцінки функції ПЗ).

Питання 2-6: Яка роль УЗД органів черевної порожнини при підозрі на ХП?

Твердження 2-6. УЗД органів черевної порожнини може використовуватися тільки для діагностики ХП тяжкого ступеня. (**GRADE 1A, висока погодженість**).

Коментарі. УЗД органів черевної порожнини часто є першим методом візуалізації, який застосовується у пацієнтів з болем у животі та при підозрі на ХП [426, 569]. УЗД широко доступно в більшості лікувальних установ, його можна виконувати повторно без ризиків, властивих іншим методам візуалізації, в яких використовується рентгенівське випромінювання і (або) контрастні речовини. Технологія УЗД значно покращилася за останнє десятиліття, але досліджень, які ставили б перед собою мету порівняти УЗД з іншими методами візуалізації, як і раніше, вкрай мало. У проведеному нещодавно мета-аналізі оцінювалася діагностична інформативність різних методів візуалізації, при цьому до аналізу ввійшли 10 досліджень з УЗД. Чутливість і специфічність УЗД (67%/98%) були нижчими, ніж у КТ (75%/91%) і ендоскопії (82%/91%) відповідно. До обмежень УЗД відносять залежність його результатів від досвіду і знань лікаря і утруднення візуалізації ПЗ, наприклад, через надлишкову масу тіла або кишкові гази [610].

Наявність кальцифікатів у паренхімі ПЗ і/або внутрішньопотокових кальцифікатів є патогномонічною ознакою ХП [62, 330, 373]. Кальцифікати виявляються приблизно в 40% пацієнтів з тяжким ХП [62]. На УЗД кальцифікати діаметром більше 2 мм візуалізуються як гіперехогенні включення з акустичною тінню. Застосування кольорового доплерівського картування полегшує виявлення дрібних кальцифікатів ПЗ, вони можуть бути

ідентифіковані за мерехтливими артефактами [85,661]. Іншими типовими сонографічними ознаками ХП є зміни діаметра ГППЗ, тобто розширена панкреатична протока або її нерівномірний просвіт [569]. Зміни розмірів ПЗ є неспецифічними, оскільки зменшена атрофована залоза з вогнищевими uszkodженнями може спостерігатися у здорових літніх людей, а локальні пухлиноподібні зміни можуть виявлятися як при злоякісному процесі, так і при АІП [32, 417]. При ХП середнього та важкого ступеня ехоструктура ПЗ зазвичай буває гетерогенною [569, 614]. При ранньому ХП морфологічні зміни відсутні (або незначні), їх неможливо виявити за допомогою звичайного УЗД.

Питання 2-7: Яка роль УЗД органів черевної порожнини при підтвердженні ХП?

Твердження 2-7. УЗД має сенс призначати пацієнтам з підозрою на ускладнення ХП. (GRADE 2C, висока погодженість).

Коментарі. УЗД може використовуватися для візуалізації ускладнень ХП, таких як скупчення рідини, псевдокісти, загострення (гострі «спалахи») ХП і псевдоаневризми [62, 569, 609]. На жаль, проспективні рандомізовані дослідження, які б порівнювали УЗД з іншими методами візуалізації, відсутні. Псевдокісти і скупчення рідини, як правило, анехогенні, а псевдоаневризми підлягають візуалізації за допомогою кольорового доплерівського картування [661].

Крім діагностичної оцінки, УЗД можна використовувати для проведення діагностичних та терапевтичних втручань на ПЗ під контролем УЗД, наприклад, для біопсії та дреноування [348].

Питання 2-8: Які показання затверджені для проведення к-ендоУЗД?

Твердження 2-8. К-ендоУЗД може підвищити діагностичну точність у пацієнтів з ХП з кістозними і солідними вогнищами в ПЗ. (GRADE 1C, висока погодженість).

Коментарі. К-ендоУЗД підвищує точність при оцінці характеристик вогнищевих уражень ПЗ. Слід звернути увагу, що проспективні контрольовані дослідження в пацієнтів, які оцінювали б роль к-ендоУЗД при ХП, відсутні. Контрастні речовини для УЗД вводяться в/в і дозволяють в режимі реального часу описати перфузію ПЗ. При необхідності під час одного УЗД контраст може вводитися повторно. К-ендоУЗД широко використовується для діагностики вогнищевих уражень печінки, але при обстеженні ПЗ к-ендоУЗД застосовується значно рідше [108, 109, 167, 428, 559]. Найбільш широко використовуваною контрастною речовиною є Sonovue, який схвалено для ехокардіографії і диференціальної діагностики пухлин печінки.

Стандартний В-режим УЗД обмежений щодо диференціювання псевдотуморозного панкреатиту від раку ПЗ. На к-ендоУЗД протокова аденокарцинома в артеріальну фазу зазвичай гіпоехогенна через її низьку васкуляризацію, тоді як при ХП зазвичай відзначається контрастне посилення, аналогічне тому, яке спостерігається в оточуючій паренхімі ПЗ [110, 346, 520]. На пізніх стадіях ХП може спостерігатися гетерогенна гіповаскуляризація внаслідок фіброзу, що значно ускладнює диференціальну діагностику раку ПЗ [104, 428]. К-ендоУЗД доцільно використовувати для диференціальної діагностики нейроендокринних пухлин, які завжди мають високу васкуляризацію і гіперконтрастну структуру [167]. Для візуалізації структури при перфузії використовуються нові алгоритми, які допомагають диференціювати нормальну перфузію ПЗ від перфузії, характерної для пухлини [380]. Зрештою, к-ендоУЗД також є інформативним при диференціальній

діагностиці між аваскулярними структурами і васкуляризованими вузлами при кістозних ураженнях.

Питання 2-9: Яка роль ендоУЗД у пацієнтів з підозрою на ХП?

Твердження 2-9. ЕндоУЗД є найбільш чутливим методом візуалізації для діагностики ХП, головним чином на ранніх стадіях захворювання, а його специфічність зростає з ростом кількості діагностичних критеріїв. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. ЕндоУЗД є найбільш чутливим методом візуалізації для діагностики ХП [226, 248]. Розроблено певні критерії, характерні для захворювання, які розділено на паренхіматозні та протокові критерії [539, 545]. На сьогодні не існує оптимальної порогової кількості критеріїв ендоУЗД для встановлення діагнозу ХП. Проте, часто використовується пороговий показник - 3-4 критерії. Виходячи з того, що не всі критерії однаково важливі, класифікація Rosemont містить конкретні критерії ендоУЗД для діагностики ХП із зазначенням їх специфічності [244]. Однак ця класифікація не підвищує діагностичну цінність стандартних критеріїв [87]. Ще одна проблема ендоУЗД пов'язана з тим, що при порівнянні даних ендоУЗД із «золотим стандартом» - ЕРХПГ і секретиновим тестом, відповідність їх результатів становить 100% для тяжких форм ХП (більше 5 критеріїв), 50% для середньотяжких форм (3-5 критеріїв) і 13% для легких форм захворювання (0-2 критерії). Насправді ж, тільки у 25% пацієнтів з нормальними результатами секретин-церулейнового тесту виявляють зміни при ендоУЗД, які дозволяють запідозрити ХП. Якщо «золотий стандарт», що застосовується, включає загальну оцінку результатів ЕРХПГ, секретинового тесту і клінічних проявів, то ендоУЗД саме по собі має діагностичну чутливість на рівні >84% і специфічність, що наближається до 100% [146]. Порівняно з гістологічним дослідженням як «золотим стандартом», чутливість ендоУЗД при діагностиці ХП перевищує 80%, а специфічність досягає 100% [227]. Крім того, існує сильний зв'язок між кількістю підтверджених критеріїв ендоУЗД і тяжкістю ХП за даними гістологічного дослідження [329].

Питання 2-10: Яка роль ендоУЗД у динамічному спостереженні за пацієнтами з підтвердженим ХП з метою (раннього) виявлення злоякісного процесу?

Твердження 2-10. ЕндоУЗД відіграє важливу роль у динамічному спостереженні за пацієнтами з ХП для діагностики ускладнень, головним чином через його здатність виявляти злоякісні новоутворення ПЗ. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Коментарі. Дані про роль ендоУЗД у динамічному спостереженні за пацієнтами зі встановленим ХП відсутні. Водночас, з огляду на точність ендоУЗД для оцінки стану як паренхіми, так і протокової системи ПЗ, цей метод дуже корисний для виявлення ускладнень ХП [582], наприклад, раку ПЗ. Метод ендоУЗД рекомендовано для скринінгу в пацієнтів з групи високого ризику, наприклад, зі спадковим ХП [4,356]. Хоча уніфікований підхід до питання про те, чи проводити і як проводити скринінг раку ПЗ, відсутній, багато центрів рекомендують використовувати ендоУЗД, з огляду на його здатність виявляти пухлини ПЗ розміром менше 1 см [598], хоча на фоні ХП ця здатність виявляється не такою точною. Фактично, диференціальна діагностика між запальними та злоякісними утвореннями, а також раннє виявлення злоякісних новоутворень у пацієнтів зі встановленим ХП залишається складним завданням для всіх методів діагностичної візуалізації [382].

Питання 2-11: Яка роль ендоУЗД (плюс еластографії, контрастного посилення і тонкогілкової біопсії) при диференціальній діагностиці солідних утворень ПЗ (псевдотуморозний ХП vs рак ПЗ)?

Твердження 2-11. ЕндоУЗД є важливим інструментом при диференціальній діагностиці ХП з іншими утвореннями ПЗ або кістозними ураженнями. Метод тонкогілкової біопсії під контролем ендоУЗД є найбільш надійним для виявлення злоякісних новоутворень. Еластографія під контролем ендоУЗД і контрастне посилення можуть дати корисну інформацію, але їх роль у подібних ситуаціях вимагає подальшої оцінки в майбутніх клінічних дослідженнях. **(GRADE 2C, висока непогодженість).**

Коментарі. Диференціальна діагностика між псевдотуморозним ХП та іншими ураженнями ПЗ залишається тяжкою [27, 582]. Хоча ендоУЗД дозволяє отримати зображення з високою роздільною здатністю, цей метод не може надійно диференціювати злоякісні та запальні ураження через подібні характеристики при ендоУЗД аденокарциноми і вогнищового панкреатиту. В сумнівних випадках доцільно виконати біопсію під контролем ендоУЗД. Загалом, діагностична інформативність біопсії під контролем ендоУЗД при виявленні солідних утворень ПЗ коливається від 80 до 95% [142, 143, 144, 224, 341, 352]. Однак на фоні ХП чутливість цього методу може зменшуватися до 50-75% [99, 153, 247, 668, 669]. Особливо складним завданням є диференціальна діагностика між АП і раком [141, 154]. Для діагностики на підставі результатів біопсії під контролем ендоУЗД було запропоновано певні гістологічні критерії [140]. Імовірність хибнонегативних результатів становить від 5 до 10%, тому при наявності при візуалізації певних даних, що вказують на операбельність процесу, і при підозрі на пухлину хірургічне втручання рекомендується виконувати навіть без попереднього цитологічного підтвердження.

Для МРТ у поєднанні з МРХПГ чутливість становить 84% і специфічність 97% (для діагностики ХП). За розрахунками, для диференціальної діагностики між ХП і карциномою ПЗ чутливість становить 93%, специфічність - 75% [147,281]. Однак ці дані не застосовуються в тому разі, коли карцинома розвивається на фоні ХП. В цьому випадку, навіть після вичерпання можливостей всіх діагностичних методів, чутливість щодо виявлення пухлини становить 67%, а специфічність 45% - тобто гірше, ніж аналогічні показники для біопсії під контролем ендоУЗД.

Для підвищення діагностичної інформативності при ХП запропоновано використовувати нові методи ендоУЗД, такі як еластографія і к-ендоУЗД [27]. Опубліковано дані декількох досліджень з визначення ролі цих методів у диференціальній діагностиці солідних утворень ПЗ. Еластографія під контролем ендоУЗД показала високу точність у діагностиці злоякісності солідних утворень ПЗ; крім того, було показано її особливу цінність для диференціювання псевдотуморозного ХП, включаючи АП, і раку ПЗ. При цьому чутливість методу коливається від 80 до 95%, а специфічність - від 40 до 90% [1, 197, 219, 221,222,245, 339, 351, 457, 557]. Фактично, цей метод може дати додаткову інформацію до біопсії під контролем ендоУЗД [86]. Проведені нещодавно мета-аналізи продемонстрували здатність ендоУЗД-еластографії оцінювати солідні утворення ПЗ і виявляти злоякісні новоутворення [79, 220, 246, 334].

К-ендоУЗД також продемонструвало свою інформативність при диференціальній діагностиці на основі вивчення васкуляризації утворень ПЗ, оскільки гіповаскулярні утворення впевнено свідчать на користь злоякісності [13, 27,104, 106], що було доведено в

недавніх дослідженнях [104,106]. Нові розробки дозволяють вимірювати кількість контрастної речовини в тканині ПЗ, і завдяки кількісному визначенню піка контрастування чутливість і специфічність цього методу при диференціюванні між псевдотуморозним ХП і раком ПЗ досягає 85-95% [555,556]. Ще однією перевагою к-ендоУЗД, яка раніше підтверджувалась і для еластографії, є його роль у проведенні біопсії під контролем ендоУЗД, що, тим самим, збільшує діагностичні можливості цього методу [105, 111]. Хоча еластографія під контролем ендоУЗД і контрастування можуть дати точну інформацію, їх роль необхідно додатково вивчити в майбутніх клінічних дослідженнях.

Необхідно чітко підкреслити, що всі без винятку методи візуалізації на основі УЗД вимагають великого досвіду, а їх діагностична точність тісно пов'язана з кваліфікацією лікаря: в руках досвідчених діагностів коливання в результатах обстеження дуже незначні [566].

Діагностика ЗНПЗ (РГ4).

Питання 3-1: Яким є визначення ЗНПЗ?

Твердження 3-1. Під ЗНПЗ розуміють недостатню секрецію ферментів ПЗ (функція ацинарних клітин) і/або бікарбонату натрію (протокова функція). **(GRADE 1A, висока погодженість).**

Питання 3-2: Які клінічні наслідки панкреатичної недостатності різного ступеня тяжкості?

Твердження 3-2. З огляду на великі резерви ПЗ, «легка» і «помірна» екзокринна недостатність можуть бути компенсовані самим організмом, а явна стеаторея виникає вже тоді, коли секреція панкреатичної ліпази знижується до <10% від норми («тяжка»/«декомпенсована» недостатність). Однак пацієнти з «компенсованою» ЗНПЗ також мають підвищений ризик дефіциту нутрієнтів (зокрема, дефіциту жиророзчинних вітамінів з відповідними клінічними наслідками). **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі 3-1 і 3-2. Легкою ЗНПЗ вважають знижену секрецію одного або декількох ферментів на фоні нормальної концентрації бікарбонатів у вмісті ДПК і нормальної екскреції жиру з калом; помірну ЗНПЗ діагностують при знижених продукції ферментів і концентрації бікарбонатів, але при нормальній екскреції жиру з калом. ЗНПЗ тяжкого ступеня визначають при зниженій продукції ферментів і бікарбонатів на фоні стеатореї [271].

Стеаторея і азоторея при тяжкій ЗНПЗ розвиваються вже тоді, коли екзокринна функція ПЗ (здебільшого продукція ліпази і трипсину) знижується більше, ніж на 90% [277]. Пацієнти зі стеатореєю зазвичай скаржаться на втрату маси тіла і підвищену частоту випорожнень, причому вони мають жирний блиск, є рясними, важко змиваються з унітазу (здебільшого випорожнення після їжі з високим вмістом жирів). Оскільки стеаторея виникає після прийому їжі, то при вживанні їжі з нормальним вмістом жиру вона спостерігається, як правило, 2-3 рази на добу [260, 368]. Клінічні симптоми та ознаки дефіциту мікроелементів через порушену абсорбцію жиророзчинних вітамінів включають: дефіцит вітаміну К - екхімози через порушення згортання крові; дефіцит вітаміну Е - атаксію, периферичну нейропатію; дефіцит вітаміну А - порушення зору, ксерофтальмію; дефіцит вітаміну D - м'язові скорочення або спазми, остеомаліцію і остеопороз. Подальші клінічні наслідки ЗНПЗ можуть включати гіпероксалурию, оксалатні камені в нирках, ниркову недостатність, порушення когнітивної функції і, отже, працездатності (з

подальшим порушенням матеріального статусу) і зниження загальної ЯЖ [38,229,260, 368,625]. Незважаючи на те, що стеаторею зазвичай вважають найбільш серйозним клінічним проявом ЗНПЗ, деякі дослідження показали зниження абсорбції жиророзчинних вітамінів навіть у пацієнтів з легкою та помірною екзокринною недостатністю [9, 11, 39, 40]. Важливо зазначити, що після виключення пацієнтів зі стеатореєю (тобто з тяжкою ЗНПЗ) було виявлено, що значно знижені рівні ФЕ-1 добре корелюють з низьким рівнем вітаміну D3 у пацієнтів з переломом внаслідок остеопорозу [276]. Відповідно, легка й помірна екзокринна недостатність також, очевидно, має клінічне значення.

Питання 3-3: Які основні причини ЗНПЗ?

Твердження 3-3. Основними причинами ЗНПЗ є втрата паренхіми ПЗ, обструкція ГППЗ, знижена стимуляція екзокринної тканини ПЗ та інактивація панкреатичних ферментів. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. ЗНПЗ розвивається внаслідок зменшення обсягу функціонуючої тканини ПЗ і спостерігається в пацієнтів з ХП та іншими захворюваннями, включаючи тяжкий гострий панкреатит, карциному ПЗ, муковісцидоз і часткову або повну хірургічну резекцію ПЗ (первинна ЗНПЗ) [394]. Іншими можливими причинами ЗНПЗ є обструкція ГППЗ, зниження стимуляції ПЗ або придушення екзокринної функції, спричинене ендокринними пухлинами або медикаментозним лікуванням (вторинна ЗНПЗ) [394]. На фоні ХП ЗНПЗ розвивається внаслідок прогресуючого зменшення обсягу функціонуючої тканини ПЗ, що призводить до недостатньої секреції травних ферментів у ДПК [562]. ХП є найбільш частою причиною розвитку ЗНПЗ: так, в групі пацієнтів з ХП (без застосування будь-яких критеріїв виключення) екзокринна функція ПЗ виявилася зниженою приблизно на 50-80% порівняно зі здоровими добровольцями [379]. До інших відносно поширених захворювань, при яких внаслідок зменшення обсягу функціонуючої паренхіми розвивається ЗНПЗ, відносять карциному ПЗ і резекцію ПЗ в анамнезі в дорослих [393] або муковісцидоз у дітей [303]. Майже в 90% пацієнтів після перенесеного панкреонекрозу також розвивається ЗНПЗ, причому розвиток екзокринної недостатності чітко корелює з обсягом некрозу ПЗ [42]. Водночас, ЗНПЗ також спостерігається на ранній стадії реконвалесценції після перенесеного гострого панкреатиту; зокрема, патологічні результати аналізу на ФЕ-1 виявляють у 12% пацієнтів як з легким, так і з тяжким гострим панкреатитом, причому ці результати істотно залежать від етіології захворювання [518].

Навіть у пацієнтів з нормальним функціональним (секреторним) резервом ПЗ ЗНПЗ може бути спричинена обструкцією ГППЗ внаслідок доброякісних або злоякісних захворювань [260, 368]. Зниження ендогенної стимуляції, яке спостерігається при целиації, цукровому діабеті, запальних захворюваннях кишечника, а також після перенесеної операції на шлунково-кишковому тракті, може спричинити або відіграти певну роль у розвитку ЗНПЗ [254, 260]. ЗНПЗ виявляється приблизно в 50% пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (ІЗЦД) і в 30-50% пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом [258, 259, 263, 316, 344, 666] через атрофію екзокринної тканини ПЗ [392]. Дослідження, в яких використовувалися дані пацієнтів з реєстрів без застосування будь-яких критеріїв виключення і менш чутливі методи дослідження функціонального стану ПЗ, вказують на більш низьку частоту розвитку ЗНПЗ, а саме: 26% при ІЗЦД і 12% при інсулінонезалежному цукровому діабеті [325, 415, 416].

Порушення функції ПЗ часто спостерігається після часткової або повної резекції шлунка [165,255,296, 420] і розвивається внаслідок різних причин, наприклад, неповноцінного розщеплення нутрієнтів, порушення процесу спорожнення шлунка, іннервації ПЗ і асинхронії, що виникає при пасажі хімусу [80,644]. ЗНПЗ також спостерігається в пацієнтів з вираженим дефіцитом білка. До рідкісних причин ЗНПЗ відносяться синдром Швахмана-Даймонда, синдром Йохансона-Бліззарда і вроджена ферментна недостатність, наприклад, таких ферментів, як трипсиноген або ентеропептидаза (ентерокіназа), а також ізольований дефіцит амілази, ліпази або інших протеаз [393]. Крім того, якщо в пацієнтів з ВІЛ-інфекцією доведена можливість розвитку ЗНПЗ [492], то її зв'язок з іншими захворюваннями, наприклад, з синдромом подразненого товстого кишечника, є менш очевидним [624]. Соматостатинома [47] і введення соматостатину [53, 191, 193] можуть інгібувати екзокринну секрецію і, тим самим, спричиняти вторинну ЗНПЗ [394]. Крім того, недостатня кількість активних ферментів у просвіті кишечника може бути пов'язаною з їх інактивацією, незважаючи на нормальну секреторну активність ПЗ, як це відбувається при гіперацидності.

Питання 3-4: На якому етапі перебігу ХП розвивається ЗНПЗ?

Твердження 3-4. ХП - це прогресуюче захворювання, і на фоні розвитку хвороби екзокринна функція поступово згасає. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Розвиток і терміни появи клінічних проявів ЗНПЗ при ХП залежать, серед інших чинників, від причини захворювання. У пацієнтів з алкогольним ХП тяжка ЗНПЗ зі стеатореєю зазвичай з'являється через 10-15 років після встановлення діагнозу. У пацієнтів з раннім ідіопатичним ХП або спадковою формою захворювання екзокринна недостатність часто не виявляється аж до дуже пізніх стадій [152, 229], незважаючи на деструктивні процеси в тканині ПЗ вже на ранніх стадіях захворювання. Така пізня маніфестація пов'язана з великими функціональними резервами ПЗ [155, 600]. Проте, як було показано у великому ретроспективному когортному дослідженні, на момент встановлення діагнозу стеаторея вже присутня приблизно в 10% пацієнтів [152].

Питання 3-5: Чи можна діагностувати або виключити ЗНПЗ за допомогою різних методів візуалізації (морфологічних досліджень)?

Твердження 3-5.1. Симптоми ХП (морфологічні зміни) і функціональні порушення зазвичай розвиваються паралельно, хоча і не завжди. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Добре обґрунтованим є факт, що в більшості пацієнтів з ХП є зв'язок між ступенем морфологічних і функціональних змін. Однак приблизно у 25% пацієнтів виявляють невідповідність між ступенем морфологічних і функціональних змін [89, 249, 600]. Навіть коли для виявлення структурних змін використовується ендоУЗД як найбільш чутливий метод, нормальні результати не завжди говорять про нормальну функцію ПЗ [89,98]. Наприклад, незважаючи на нормальну морфологічну картину, ЗНПЗ часто зустрічається в пацієнтів з так званим панкреатитом малих проток (тобто при відсутності розширення проток) як одним з варіантів ХП [89]. У великому дослідженні, в якому результати ендоУЗД і секретинового тесту порівнювали з гістологічними даними як стандартом, чутливість ендоУЗД при встановленні діагнозу ХП становила 84%, а секретинового тесту - 86%, тоді як поєднання двох методів давало чутливість на рівні 100%

[227]. Це означає, що морфологічні або функціональні порушення можуть бути єдиною ознакою ХП.

Твердження 3-5.2. Метод с-МРХПГ виявляє морфологічні зміни в протоках і одночасно дає напівкількісну інформацію про функціональні порушення [601]. **(GRADE 1C, погодженість).**

Коментарі. З огляду на наведене вище твердження, с-МРХПГ ймовірно, є найбільш відповідним морфологічним дослідженням для оцінки екзокринної функції ПЗ [601]. Ступінь секреції панкреатичного соку можна класифікувати, використовуючи індекс заповнення ДПК, описаний С. Matos et al. [487] (ступінь 0: відсутність соку ПЗ у ДПК; ступінь 1: сік обмежується обсягом цибулини ДПК; ступінь 2: заповнення соком до нижнього вигину; ступінь 3: заповнення ДПК виходить за межі нижнього вигину). Екзокринну функцію ПЗ вважають зниженою, якщо індекс заповнення ДПК нижче 3-го ступеня. На обстеження йде приблизно 45 хвилин. Оцінка екзокринної функції ПЗ з використанням методу с-МРХПГ корелює з результатами дослідження ФЕ-1, панкреолаурилового тесту і тесту Лунда [112,250, 443,558], які використовуються в пацієнтів з ХП, а також у пацієнтів з іншими доброякісними або злоякісними захворюваннями ПЗ [256], включаючи муковісцидоз [554]. При цьому менші показники індексу мають неоднозначну природу і потребують подальшої діагностичної оцінки.

Питання 3-6: Який аналіз/дослідження клінічно показані для діагностики екзокринної недостатності ПЗ?

Твердження 3-6. У клінічних умовах доцільно проводити неінвазивне функціональне дослідження ПЗ (ФДПЗ). Дослідження ФЕ-1 є здійсненним і широко доступним і тому використовується в цих ситуаціях найчастіше, а дихальний тест з використанням ^{13}C -змішаних тригліцеридів (^{13}C -MTG-BT) є альтернативним варіантом обстеження. Для діагностики ЗНПЗ може також використовуватися метод с-МРХПГ, але він дає тільки напівкількісні дані. **(GRADE 1B, погодженість).**

Коментарі. Фекальний еластазний тест - дуже простий аналіз для непрямої і неінвазивної оцінки секреції ПЗ [271,278,411]. Цей аналіз широко доступний і потребує всього лише невеликого зразка калу для дослідження. Загальновизнаним є факт, що чим нижча концентрація ФЕ-1, тим вища ймовірність ЗНПЗ. Однак різні клінічні керівництва сходяться на тому, що фекальний еластазний тест не дозволяє виключити легку та помірну ЗНПЗ [394]. Крім того, відсутня узгоджена позиція щодо порогових показників для ЗНПЗ у пацієнтів з ХП: пропонувалися цифри <15, 50, 100 і 200 мкг/г [260,269, 277], але найчастіше використовують порогове значення 200 мкг/г відповідно до інструкції для застосування тест-набору [394]. Дуже низькі значення ФЕ-1 найімовірніше пов'язані з ЗНПЗ, тоді як високі значення (>500 мкг/г) дозволяють лікарю виключити це ускладнення. Слід враховувати ймовірність хибнопозитивних результатів через розрідження калу в пацієнтів з діареєю [270]. Зрештою, більш специфічний моноклональний тест на ФЕ-1 (а не поліклональний) є найбільш прийнятним для використання в клінічній практиці [88].

Коефіцієнт абсорбції жиру (КАЖ) вважають «золотим стандартом» діагностики стеатореї, яка характерна для тяжкої ЗНПЗ. Сьогодні це єдиний тест, затверджений Управлінням США з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (FDA) і Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для призначення і динамічного

контролю за ефективністю ЗТФПЗ у клінічних дослідженнях. Аналіз КАЖ вимагає від пацієнтів дотримання строгої дієти, що містить 100 г жиру на день, протягом п'яти днів, і збору загальної кількості калу за останні три дні з цього п'ятиденного періоду. Показник КАЖ <93% є патологічним [155]. Крім того, що цей аналіз виявляє тільки тяжку ЗНПЗ, у нього є й інші обмеження, що стосуються специфічності (хибнопозитивні результати при непанкреатичному порушенні абсорбції жиру), доступності, виконання всіх вимог щодо його проведення пацієнтами, а також обмеження, пов'язані з транспортуванням і роботою зі зразками калу в лабораторії. Тому в деяких європейських країнах він більше не використовується.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови в Україні не проводиться діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози методом визначення КАЖ.

Дихальний тест ^{13}C -MTG-BT є адекватною альтернативою КАЖ - як для діагностики ЗНПЗ, так і для оцінки ефективності ЗТФПЗ у клінічній практиці [83, 84, 131]. Сучасні модифікації тесту можуть виявляти легку та помірну ЗНПЗ [438,604]. Однак і в цього тесту є обмеження, що стосуються специфічності (хибнопозитивні результати при непанкреатичному порушенні абсорбції жиру) [604]. Крім того, він ще не так широко доступний; тест комерціалізовано лише в деяких європейських країнах.

Напівкількісну оцінку обсягу секреції ПЗ можна провести за допомогою с-MРХПГ. Секреція ПЗ, оцінена цим методом, корелює з результатами дослідження ФЕ-1, хоча його чутливість для діагностики ЗНПЗ не перевищує 69% [160, 419]. Крім того, є дуже мало даних, що підтверджують доцільність застосування цього методу для діагностування ЗНПЗ у клінічній практиці.

Тільки прямі тести, що вимагають забору дуоденального соку у відповідь на гормональну стимуляцію, наприклад, секретином і/або аналогом холецистокініну (або їжею), дозволяють кількісно оцінювати екзокринну секрецію ПЗ і надійно виявляти наявність екзокринної недостатності легкого або помірного ступеня [615]. На підставі цього вони були прийняті як стандарт [229,394,615]. Зазвичай ці тести виконувалися шляхом введення назодуоденального зонда, хоча вже розроблено й ендоскопічні варіанти, яким нині віддається перевага в США [227] і які все частіше використовуються в деяких європейських країнах. Однак, незалежно від того, який саме метод використовується для забору соку ДПК, саме обстеження є інвазивним, трудомістким і дорогим. Ось чому такі тести проводять тільки в спеціалізованих центрах. З іншого боку, секретин-панкреозіміновий (секретин-холецистокініновий) тест і КАЖ як і раніше необхідні для оцінки інформативності нових тестів, якщо їх передбачається застосовувати для виявлення не тільки тяжкої екзокринної недостатності з явною мальабсорбцією, але й легких і поступово прогресуючих змін функції ПЗ.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови в Україні з метою оцінки екзокринної секреції ПЗ не проводяться прямі тести, що вимагають забору дуоденального соку.

Питання 3-7: Чи завжди необхідно ФДПЗ при діагностиці ХП?

Твердження 3-7. Для діагностики ХП необхідно функціональне дослідження. (GRADE

2В, висока погодженість).

Коментарі. Системи морфологічної оцінки мають «підводні камені» як щодо чутливості, так і специфічності [83, 84, 88, 112, 131, 160, 227, 244, 249, 250, 256, 269, 270, 278, 411, 419, 438, 443, 446, 506, 540, 554, 558, 601, 604, 615]. Крім того, було показано, що як морфологічні, так і функціональні порушення окремо можуть бути єдиною ознакою гістологічно підтвердженого ХП [227]. Таким чином, діагноз ХП ґрунтується на комбінації клінічних, гістологічних, функціональних критеріїв, а також критеріїв візуалізації. Доказ порушення екзокринної функції за допомогою функціонального дослідження особливо необхідний в у разі діагностики ХП при непереконливих морфологічних даних. Крім того, екзокринна функція враховується в деяких діагностичних і класифікаційних системах [17, 33, 152, 538, 560, 596]. Однак, функціональні тести більш важливі для клінічних досліджень.

Питання 3-8: Чи слід проводити ФДПЗ під час діагностики захворювання?

Твердження 3-8. Кожен пацієнт зі вперше заставленим діагнозом ХП повинен бути обстежений щодо ЗНПЗ. **(GRADE 1A, висока погодженість).**

Коментарі. Ця рекомендація ґрунтується на таких положеннях: як роз'яснювалося вище, в частини пацієнтів основою для встановлення діагнозу ХП може слугувати саме первинне ФДПЗ. Крім того, виявлення і лікування екзокринної недостатності мають велике значення для досягнення ефективності лікування та динамічного спостереження за пацієнтами [16, 229, 491, 625]. Проте екзокринна недостатність може бути навіть при повній відсутності або мінімальних морфологічних змінах [89, 98, 100, 227, 257, 600], тому морфологічні дослідження самі собою не дозволяють оцінити екзокринну функцію. Крім того, навіть при однозначних морфологічних даних на користь ХП, клінічні симптоми екзокринної недостатності не завжди проявляються на момент встановлення діагнозу, а відсутність симптомів не дозволяє надійно виключити екзокринну недостатність, навіть якщо вона тяжка і супроводжується стеатореєю [152, 155, 272, 628]. На відміну від цього, всі функціональні тести здатні виявити такі тяжкі форми захворювання.

Коментар робочої групи: *Перед виконанням функціонального тесту доцільно оцінити наявність можливих клінічних проявів зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Для цього рекомендується опитувальник PEI [Johnson CD, Williamson N, Janssen-van Solingen G, Arbuckle R, Johnson C, Simpson S, Staab D, Dominguez-Munoz E, Levy P, Connett G, Lerch MM. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). Pancreatology. 2019 Jan;19(1):182-190. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.013. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30528109.] Даний опитувальник наведено у додатку до цієї клінічної настанови.*

Питання 3-9: Чи необхідно ФДПЗ при подальшому спостереженні за пацієнтом у разі розвитку/посилення мальабсорбції?

Твердження 3-9. Щоб виявити порушення травлення до появи явних клінічних симптомів, необхідно щорічно обстежувати пацієнтів з ХП щодо наявності ЗНПЗ. Крім того, функціональні дослідження слід повторити (якщо вони раніше були в межах норми) при виникненні або посиленні симптомів і їх можливого зв'язку з ЗНПЗ. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Однозначно доведено, що стан екзокринної функції більшості пацієнтів внаслідок прогресування захворювання з часом погіршується [152, 628]. Визначення ФЕ-1,

як найбільш часто використовуваний тест, має чутливість не вище 54-75% при легкій або помірній ЗНПЗ [271, 278,279,411, 615], і тому для діагностики прогресуючої ЗНПЗ може знадобитися його повторне проведення. Відсутність тяжкої ЗНПЗ зі стеатореєю [39, 40, 276, 671] або нормалізація на фоні ЗТФПЗ [84] не виключає можливості розвитку ускладнень ЗНПЗ, таких як зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і мальабсорбція жиророзчинних вітамінів, тому потрібні більш чутливі методи оцінки.

Питання 3-10: Чи слід проводити функціональні дослідження ПЗ для моніторингу результатів ферментної терапії?

Твердження 3-10. Для оцінки ефективності ЗТФПЗ здебільшого досить переконалися в нормалізації нутритивних показників і зменшенні клінічних проявів. Якщо симптоми екзокринної недостатності зберігаються навіть незважаючи на адекватну ЗТФПЗ, для оцінки ефективності лікування рекомендується виконати функціональні дослідження (¹³C-MTG-BT, кислотний стеатокрит і тест на кількість вмісту жиру в калі). **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Коментарі. Як правило, при призначенні пацієнтам із ЗНПЗ замісної терапії спостерігається швидке зменшення клінічних симптомів, збільшення маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ). Відповідь на лікування можна оцінити шляхом оцінки певних нутритивних параметрів у сироватці крові (див. Твердження 3-12) [390]. Останнє важливо, оскільки відсутність симптомів не виключає наявності залишкової ЗНПЗ [84].

Питання 3-11: Чи існують спеціальні рекомендації для особливих груп пацієнтів?

Твердження 3-11. Особливої уваги потребує скринінг на ЗНПЗ у пацієнтів з ХП і цукровим діабетом, карциномою ПЗ або після резекції ПЗ, або резекції шлунка. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Цукровий діабет, карциному ПЗ і резекцію ПЗ вважають потенційними ускладненнями ХП [38, 229, 254, 260, 625]. З іншого боку, навіть за відсутності ХП ці захворювання і стани можуть асоціюватися з ЗНПЗ. Таким чином, у пацієнтів з ХП і одним із зазначених станів ймовірність розвитку ЗНПЗ підвищується. Після резекції шлунка асинхронія, що виникає при пасажі хімусу, може призвести до подальшого погіршення розщеплення і абсорбції поживних речовин, хоча прямий вплив на секреторну здатність ПЗ відсутній [379].

Питання 3-12: Які параметри в аналізах крові дозволяють визначити ступінь мальнутриції?

Твердження 3-12. Необхідно виконати дослідження індикаторів порушення нутритивного статусу в крові, діагностичне значення яких встановлено, а саме: преальбумін, ретинол-зв'язуючий білок, 25-ОН холекальциферол (вітамін D) і мінерали/мікроелементи (включаючи сироваткове залізо, цинк і магній) [276,462,605]. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Мальнутриція, пов'язана з ЗНПЗ, нічим не відрізняється від мальнутриції через інші етіологічні фактори. Отже, можна проводити дослідження тих самих показників.

Лікування при ХП

Хірургічне лікування ХП (PG5).

Питання 4-1.1: Чи слід пацієнтам з симптомами ХП проводити ендоскопічне втручання або хірургічну операцію?

Твердження 4-1.1. Операція перевершує ендоскопічне втручання з точки зору середньострокового і довгострокового полегшення болю у пацієнтів з больовим ХП. **(GRADE 2B, погодженість).**

Коментарі. Перед лікарями завжди стоїть питання вибору між ендоскопією і хірургією при лікуванні пацієнтів з ХП і розширеною протокою ПЗ (обструктивний ХП), оскільки переконливого уніфікованого підходу до лікування пацієнтів цієї групи немає. Тому ми вирішили оцінити і порівняти ефекти й ускладнення хірургічних та ендоскопічних втручань з приводу больового синдрому при обструктивному ХП і включили в наш аналіз всі відповідні дослідження незалежно від того, є вони сліпими чи ні, кількості рандомізованих пацієнтів і мови, якою опублікована стаття [228, 406, 408, 455, 543].

Виявлено три дослідження, що відповідають критеріям [228, 406, 408]. У двох дослідженнях порівнювалось ендоскопічне втручання з хірургічним втручанням за участю загалом 111 пацієнтів:

55 пацієнтів у групі ендоскопічного лікування і 56 - у групі хірургічного лікування. Порівняно з ендоскопічною групою, в хірургічній групі спостерігалася більш висока частота полегшення болю - як при середньостроковому спостереженні (2-5 років: відношення ризиків 1,62; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,22 до 2,15), так і при довгостроковому спостереженні ≥ 5 років (відношення ризиків 1,56; 95% ДІ від 1,18 до 2,05). Хірургічне втручання дозволяло домогтися поліпшення ЯЖ і кращого збереження екзокринної функції ПЗ при середньостроковому спостереженні, але не пізніше. Однак плацебо-контрольовані дослідження були відсутні, а без них слід бути обережним з будь-якими висновками. Безумовно, існує певний ефект інвазивних процедур, однак у РКД ефект плацебо може досягати 25%, а хірургічні та ендоскопічні втручання проводилися не сліпим методом. Не було виявлено відмінностей за показниками основних постінтервенційних ускладнень і смертності, і кількість учасників не дозволяло оцінити це надійно

У третьому дослідженні за участю 32 пацієнтів порівнювали хірургічне втручання (17 пацієнтів) і консервативне лікування (15 пацієнтів). Внаслідок хірургічного втручання у більшого відсотка хворих спостерігався ефект полегшення болю і більш високе збереження функції ПЗ; однак у цього дослідження були методологічні обмеження, а кількість пацієнтів була відносно невеликою.

Що стосується пацієнтів з обструктивним ХП і розширеною протокою ПЗ, ми вважаємо, що хірургічне втручання в них перевершує ендоскопічне втручання з точки зору полегшення болю. Показники захворюваності та смертності, певно, не відрізняються між двома варіантами втручання, проте проаналізовані дослідження не мають достатньої статистичної потужності для виявлення невеликих відмінностей за результатами, очікуваними при виконанні таких методів лікування.

Питання 4-1.2: Які оптимальні терміни проведення хірургічного втручання при ХП?

Твердження 4-1.2a. Для досягнення оптимального довгострокового полегшення болю у пацієнтів, які страждають ХП, раннє хірургічне втручання є кращим, ніж операція на більш пізній стадії захворювання. **(GRADE 2B, низька погодженість).**

Твердження 4-1.2b. Ризик розвитку ЗНПЗ після ранньої операції з приводу ХП нижчий, ніж після операції на пізній стадії захворювання. Резекції ПЗ мають більш високий ризик розвитку ЗНПЗ у подальшому, ніж дренажні операції. **(GRADE 2C, низька погодженість).**

Твердження 4-1.2c. На підставі даних про вплив ранньої операції на розвиток ЗНПЗ в

процесі подальшого спостереження за пацієнтом неможливо скласти ніяких рекомендацій, оскільки проведено всього кілька досліджень, і ті суперечать один одному. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Твердження 4-1.2d. Віддалена ЯЖ поліпшується після операції на ранніх термінах (<3 років з моменту встановлення діагнозу) порівняно з хірургічним втручанням на більш пізній стадії захворювання. **(GRADE 2C, погодженість).**

Коментарі. Ця інформація була зібрана за результатами декількох досліджень [228, 403, 406, 408, 455, 543, 638]. Багатофакторний аналіз дозволив виявити, що передопераційне використання опіоїдів є незалежним чинником ризику для більш низького комбінованого індексу фізичного здоров'я (коефіцієнт -4,81 (від -7,36 до -2,28), $p < 0,001$). Що стосується індексу психічного здоров'я, то й тут передопераційне використання опіоїдів також незалежно асоціювалося зі зниженою ЯЖ (коефіцієнт -5,34 (від -8,01 до -2,70), $p < 0,001$) [81].

Оскільки дані про ЯЖ, включаючи оцінку полегшення болю, у віддаленій перспективі дуже мізерні, в одному багатоцентровому дослідженні вивчалися ці пацієнт-орієнтовані результати шляхом порівняння результатів ранньої операції і поетапної («зростаючої») терапії, що включає ендоскопію. Включення пацієнтів у дослідження завершено, проте результати, включаючи дані періоду спостереження, будуть доступні тільки до кінця 2017 року (дослідження ESCAPE, ISRCTN № 45877994, <http://www.pancreatitis.nl>).

Питання 4-1.3: Який метод хірургічного втручання слід застосовувати в пацієнтів з ХП і збільшеною головою ПЗ?

Твердження 4-1.3a. Дуоденум-зберігаюча резекція головки ПЗ (ДЗРГПЗ) порівнювалася з традиційною панкреатодуоденектомією (ПД). Наявні дані показують, що ДЗРГПЗ і ПД однаково ефективні в купіруванні болю. Показники ендокринної та екзокринної недостатності можна порівняти після обох варіантів операції в короткостроковій перспективі. ЯЖ значно поліпшується після ДЗРГПЗ порівняно з ПД. **(GRADE 1B, погодженість).**

Твердження 4-1.3b. Модифікації ДЗРГПЗ - операція Бегера і її бернський варіант - рівнозначні з точки зору купірування больового синдрому, післяопераційних ускладнень і смертності, проте тривалість операції та перебування в стаціонарі є достовірно менш тривалими при бернському варіанті операції Бегера, ніж при її класичному варіанті. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Твердження 4-1.3c. Показники, отримані протягом тривалого періоду спостереження (до 15 років) після ДЗРГПЗ, порівнювалися з аналогічними даними стандартної ПД. Наявні дані довгострокового спостереження свідчать про якісне купірування больового синдрому в більшості пацієнтів без будь-яких відмінностей між видами хірургічного втручання з приводу больового синдрому і критеріями ЯЖ. Відновлення працездатності після ДЗРГПЗ є значно більш швидким і ефективним, ніж після ПД. При оцінці віддалених результатів показники ендокринної а екзокринної недостатності було порівняно після обох варіантів операції. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Твердження 4-1.3d. Спостерігається незначна тенденція до поліпшення віддалених показників смертності після ДЗРГПЗ. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Твердження 4-1.3e. Тривале спостереження після хірургічного втручання з

модифікованих варіантів ДЗРГПЗ. Відмінності у віддалених результатах лікування між операцією Бегера, її бернським варіантом і операцією Фрея не виявлені. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Резекція головки ПЗ являє собою найкращий метод хірургічного лікування при ХП, що супроводжується збільшенням ПЗ. ПД і всі наявні модифікації ДЗРГПЗ є можливими альтернативними варіантами хірургічного втручання, і всі вони спрямовані на купірування хронічного резистентного болю і декомпресію сусідніх органів [176].

Для оцінки короткострокових і віддалених результатів лікування після ДЗРГПЗ порівняно з ПД при хірургічному лікуванні ХП зі збільшенням головки ПЗ було проведено систематичний пошук літератури для виявлення доступних СО і РКД. Загалом було виявлено 2192 цитування, в аналіз було включено один СО [176] і 12 публікацій, що відносяться до семи РКД [37, 175, 262, 397, 496, 497, 542, 550, 565, 573, 611, 675].

Критична оцінка виявила дослідження з неоднорідними методологічними підходами. Зведені результати порівняння ПД з ДЗРГПЗ з приводу ХП було взято з публікацій, присвячених РКД, і СО за допомогою мета-аналізу. Два РКД, які порівнюють модифікації ДЗРГПЗ один з одним (Бегер проти бернського варіанту, Бегер проти Фрея), було включено без мета-аналізу (він був неможливий через малу вибірку). В розділі ремарок хірургічні аспекти було також підкріплено нерандомізованими відомостями, якщо це вважалося необхідним.

Твердження 4-1.3f. Ні ДЗРГПЗ, ні ПД не можуть перервати прогресування ХП з розвитком ендокринної та екзокринної недостатності. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Оскільки дані про ЯЖ, включаючи оцінку полегшення болю, у віддаленій перспективі дуже мізерні, в одному багатоцентровому дослідженні вивчалися ці пацієнт-орієнтовані результати шляхом порівняння ПД і всіх модифікацій ДЗРГПЗ. Результати дослідження будуть доступні пізніше в 2017 році (дослідження ChroPac, ISRCTN № 38973832; <http://www.chro-pac-trial.eu/>).

Питання 4-1.4: Що вважати збільшенням головки ПЗ?

Твердження 4-1.4. В нормі розміри головки ПЗ значно варіюються, хоча розмір більше 4 см при КТ або МРТ зазвичай вважається збільшеним. **(GRADE 1C, погодженість).**

Коментарі. Визначення збільшеної головки ПЗ відносно однакове в літературі. Широко прийнятим, як один з визначальних параметрів, є розмір головки ПЗ >35 мм [177, 367, 456] або >40 мм [184, 228]. Розмір вимірюють в передньозадньому напрямку на зображенні в поперечному зрізі. Однак деякі автори не наводять дані про розміри головки ПЗ у своїх роботах, а тому ці розміри не впливають на вид хірургічного втручання [175, 287, 574, 595]. При розширеній ГППЗ і нормальних розмірах голівки ПЗ необхідно провести диференціальну діагностику IPMN головної протоки.

Питання 4-1.5: Що вважати розширенням головної протоки?

Твердження 4-1.5. Якщо в дорослих пацієнтів діаметр головної протоки в тілі ПЗ становить ≥ 5 мм, то виконати дренування протоки зможуть більшість хірургів-панкреатологів. Такими чином, саме порогове значення в 5 мм пропонується прийняти як визначення «розширеної головної протоки». **(GRADE: 1C, погодженість).**

Коментарі. Уявлення про те, в якому випадку головну протоку вважати розширеною, відрізняється меншою погодженістю думок між спеціалістами, ніж визначення для збільшеної головки ПЗ, оскільки розширеними вважаються протоки діаметром > 3-8 мм. Що стосується розширених проток ПЗ, всі автори розглядають тільки максимальний діаметр і ніколи не вказують довжину і розташування (головне або дистальне) розширених сегментів, як і збільшення розміру паренхіми. У дітей з ХП діаметр 5 мм вважається достатньою підставою для призначення операції [369].

Питання 4-1.6: В яких випадках при ХП показана тотальна панкреатектомія?

Твердження 4-1.6. Виконання тотальної панкреатектомії розглядається в пацієнтів, у яких не розширена протокова система, в кого не вдалося домогтися відповіді на консервативне лікування, ендоскопічну терапію (ЕТ) і попередні хірургічні втручання, а також при вираженому больовому синдромі. **(GRADE 1C, погодженість).**

Коментарі. Група пацієнтів з описаними вище ознаками невелика, але саме такі хворі відрізняються дуже високим рівнем страждань, тому в цих пацієнтів може бути розглянуто питання про проведення тотальної панкреатектомії. Якщо це можливо, необхідно об'єднати тотальну панкреатектомію з аутотрансплантацією острівцевих клітин, проте досвід проведення такої операції досить обмежений. Ця альтернатива особливо важлива для пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку раку ПЗ (курці, пацієнти зі спадковим панкреатитом) [650].

Питання 4-1.7: Як оперувати пацієнта з ХП з больовим синдромом, розширеною ГППЗ і нормальним розміром головки ПЗ?

Твердження 4-1.7a. У таких пацієнтів латеральна панкреатоєюностомія з реконструкцією петлею тонкої кишки за Ру та операція Фрея забезпечують порівнянне купірування больового синдрому (низька якість доказової бази). У той же час, неможливо дати чіткі рекомендації щодо найкращого хірургічного методу для цих пацієнтів. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Твердження 4-1.7b. Ймовірно, і панкреатоєюностомія з реконструкцією петлею тонкої кишки за Ру, і операція Фрея забезпечують однаковий рівень купірування больового синдрому в пацієнтів з розширеною головною протокою і нормальним розміром головки ПЗ. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Коментарі. За даними літератури, пацієнти з підтвердженим нормальним розміром головки ПЗ і розширеною ГППЗ у минулому традиційно лікувалися методом панкреатоєюностомії з реконструкцією за Ру в модифікації Partington - Rochelle. Результати операції Бегера в подібній ситуації вивчалися тільки в одному ретроспективному дослідженні [619]. Результати оцінювали на підставі розмірів головки залози: хороший результат (опіати скасовано) спостерігався у 3 з 11 (27%) пацієнтів без збільшення головки і у 13 з 16 пацієнтів (81%) зі збільшенням головки ($p = 0,018$) [619]. У деяких недавніх роботах пацієнтам виконували панкреатоєюностомію і/або операцію Фрея відповідно до того чому віддає перевагу хірург або періоду дослідження.

Серед пацієнтів, які були залучені в ці роботи, спостерігалася велика гетерогенність через різну поширеність інших станів, що супроводжуються болем (псевдокісти, обструкція жовчних шляхів) і споживання алкоголю, що продовжується і ускладнює порівняння результатів. В одній роботі [586] широко розкривали протокову систему (ГППЗ),

включаючи протоку в ділянці головки. В іншій роботі [587] широке дренивання за допомогою розкриття протоки в голівці ПЗ з або без резекції паренхіми асоціювалося зі значно кращим контролем болю. *Питання 4-1.8: Чи існує зв'язок результатів операцій з досвідом проведення операцій з приводу ХП? Якщо так, то яким має бути мінімальний річний обсяг операцій (потенційно ґрунтуючись на онкологічних операціях)?*

Твердження 4-1.8. Для хірургічного лікування ХП рекомендується вибирати хірургічні центри з великим досвідом і обсягом проведення операцій на ПЗ. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Систематичний пошук у базах PubMed, Embase і Cochrane не виявив публікацій на тему впливу досвіду лікувального закладу або хірургічного досвіду на якість хірургічного лікування ХП. Таким чином, для хірургічного лікування ХП рекомендується вибирати хірургічні центри з великим досвідом і обсягом проведення операцій. Що стосується резекції ПЗ (з приводу раку ПЗ), було виявлено кілька публікацій, в яких йдеться про переваги (в контексті показників смертності) хірургічних центрів (відділень) з великим обсягом операцій [189, 503, 633, 634, 672].

Пороговим значенням (малий обсяг проти великого обсягу операцій в центрі/відділенні) вважається від 10 до 20 операцій в лікарні за рік. Хірургічне лікування ХП зазвичай проводиться в досвідчених центрах (відділеннях) хірургії ПЗ, оскільки пацієнтів з ХП значно менше, ніж пацієнтів з раком ПЗ. Оскільки резекція залози з приводу ХП технічно схожа з резекцією з приводу раку ПЗ, загальна кількість резекцій ПЗ є важливішою, ніж частота хірургічного втручання саме з приводу ХП. Як і при резектабельному раку ПЗ, рішення про хірургічне втручання при ХП має прийматися на багатопрофільному консилиумі (БПК) спеціалістів, до якого входять лікар-ендоскопіст і гастроентеролог [516]. Це дозволяє використовувати індивідуальний лікувальний підхід, щоб для кожного пацієнта можна було розглянути всі варіанти нехірургічного лікування. При ХП поліпшення ЯЖ/купірування больового синдрому вважається головним показником результату лікування, а смертність - вторинним показником результату.

Питання 4-1.9: Яка роль і результат хірургічного лікування при бороздковому (парадуоденальному) панкреатиті (groove pancreatitis)?

Твердження 4-1.9. Хірургічне втручання призначається тільки тоді, коли медикаментозні та ендоскопічні варіанти лікування зазнали невдачі. Хірургічне втручання повинно бути спрямовано на полегшення болю і/або повне його купірування, а також на вирішення проблеми мальнутріції (збільшення маси тіла) за умови, що пацієнт припинить вживання алкоголю і наркотиків. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Бороздковий панкреатит є рідкісною, але дуже конкретною формою ХП, яка може викликати біль у пацієнтів з цим захворюванням [317]. Він являє собою велику проблему для діагностики [128].

Питання 4-1.10: Які оптимальні терміни для проведення операції у пацієнтів, які страждають бороздковим панкреатитом?

Твердження 4-1.10. Первинне лікування бороздкового панкреатиту має включати медикаментозну терапію, іноді може бути ефективним ендоскопічне дренивання. Якщо ці

підходи не дають позитивного ефекту, пацієнта слід направити на операцію. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Питання 4-1.11: Який варіант операції вважається найбільш доцільним для бороздкового панкреатиту?

Твердження 4-1.11. В руках кваліфікованих хірургів ПД є найбільш доцільним варіантом хірургічного втручання у пацієнтів з бороздковим панкреатитом. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. На цю тему РКД не проводилися, тому всі розглянуті дослідження це обсерваційні когортні дослідження або ретроспективні аналізи. Якість доказової бази передбачувано низька і підпала під вплив систематичної помилки відбору. Крім того, нам не вдалося знайти жодного дослідження, що порівнює результати медикаментозного, ендоскопічного та хірургічного лікування. Примітно, що відсутні дослідження, які б порівнювали органозберігаючі варіанти операції з операціями, які щадять залозу. Операції, що не торкаються залози, описувалися як хірургічні втручання із залученням тільки ДПК, а залучення ПЗ може бути рішуче виключено. Аргументом на користь ПД є те, що існує невеликий, ризик розвитку раку ПЗ у пацієнтів з передбачуваним бороздковим панкреатитом, який не піддається кількісній оцінці [72].

Медикаментозне лікування екзокринної недостатності ПЗ (РГ6)

Питання 4-2.1: Які показання для призначення ЗТФПЗ при ХП?

Твердження 4-2.1. ЗТФПЗ показана пацієнтам з ХП і ЗНПЗ при наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції. Для виявлення ознак мальабсорбції рекомендується провести відповідну оцінку мальабсорбції. **(GRADE 1A, висока погодженість).**

Коментарі. ЗНПЗ при ХП закономірно асоціюється з біохімічними ознаками мальнутриції [164]. Класичним показанням для ЗТФПЗ є стеаторея з екскрецією жиру з калом >15 г/добу. Тому що кількісне визначення жирів у калі часто не проводиться, показаннями до замісної ферментної терапії також є патологічні результати ФДПЗ у поєднанні з клінічними симптомами мальабсорбції або антропометричними і/або біохімічними ознаками мальнутриції [12, 91, 235,238,605]. До таких симптомів відносять втрату маси тіла, діарею, виражений метеоризм і флатуленцію, а також біль у животі з диспепсією. Виражене зниження нутрітивних показників, пов'язане з ЗНПЗ, і яке є показанням для призначення ЗТФПЗ, включає рівні жиророзчинних вітамінів, преальбуміну, ретинол-зв'язуючого білка і магнію [605]. Якщо симптоми ЗНПЗ не є очевидними, то можна призначати терапію препаратами ферментів ПЗ *ex juvantibus* протягом 4-6 тижнів.

Питання 4-2.2: Які ферментні препарати кращі?

Твердження 4-2.2. Мікросфери в кишковорозчинній оболонці або мінімікросфери розміром <2 мм є препаратами вибору при ЗНПЗ. Мікро- або міні-таблетки розміром 2,2-2,5 мм також можуть бути ефективними, хоча наукових даних щодо цього в контексті ХП набагато менше і вони обмежені. Порівняльні клінічні дослідження різних ферментних препаратів відсутні. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Ефективність ферментних препаратів ПЗ залежить від низки факторів: а) змішування з їжею; б) евакуація зі шлунка разом з їжею; в) змішування з дуоденальним хімузом і жовчними кислотами; г) швидке вивільнення ферментів у ДПК.

Препарати ферментів ПЗ представлені в лікарській формі у вигляді рН-чутливих мінімікросфер з кишковорозчинною оболонкою, яка захищає ферменти від кислоти шлункового соку і швидко розчиняється при рН 5,5 в ДПК, що призводить до вивільнення ферментів [363, 537]. Ефективність мінімікросфер з рН-чутливою кишковорозчинною оболонкою у пацієнтів з ХП була продемонстрована в декількох недавніх дослідженнях [490,507, 561,677]. Препарати з кишковорозчинною оболонкою показали більш високу ефективність, ніж звичайні препарати без такої оболонки [180]. Нещодавно проведений Кокранівський огляд на тему проблеми ефективності препаратів ферментів ПЗ у хворих з панкреатичною недостатністю, спричиненою муковісцидозом, продемонстрував більш високу ефективність мікросфер з кишковорозчинною оболонкою порівнянно з таблетками з кишковорозчинною оболонкою [623]. Було показано, що мінімікросфери діаметром 1,0-1,2 мм евакууються зі шлунка одночасно з їжею і мають більш високу терапевтичну ефективність порівняно з мікросферами розміром 1,8-2,0 мм, які, проте, працюють задовільно [298].

Питання 4-2.3: Як слід приймати препарати ферментів ПЗ?

Твердження 4-2.3. Пероральні препарати панкреатичних ферментів повинні рівномірно розподілятися протягом дня між усіма основними і проміжними прийомами їжі. (**GRADE 1A, висока погодженість**).

Коментарі. Ефективність препаратів ферментів ПЗ передбачає змішування ферментів і хімусу. Таким чином, ферментні препарати слід приймати під час їжі. Якщо за один прийом їжі потрібно приймати більше однієї капсули/таблетки, розумно буде прийняти одну частину дози на початку прийому їжі, а решту - розподілити протягом усього прийому їжі [194, 272].

Питання 4-2.4: Яка оптимальна доза ферментних препаратів при ЗНПЗ на фоні ХП?

Твердження 4-2.4. Рекомендована мінімальна доза ліпази становить 40 000-50 000 PhU (фармакологічних одиниць) з основними прийомами їжі і половинна - з проміжними прийомами їжі. (**GRADE 1A, висока погодженість**).

Коментарі. Незважаючи на те, що ферментні препарати включають велику кількість травних ферментів ПЗ, дозування препаратів ґрунтується на активності ліпази. Рекомендована початкова доза становить приблизно 10% дози ліпази, яка секретується в ДПК після звичайного прийому їжі в фізіологічних умовах [379]. Це означає, що для перетравлювання звичайної їжі потрібна мінімальна активність ліпази на рівні 30 000 IU (міжнародних одиниць). Оскільки 1 IU ліпази дорівнює 3 PhU, мінімальна кількість ліпази, необхідна для перетравлювання нормальної їжі, становить 90 000 PhU (ендогенно секретовані ферменти і ферменти, які приймаються *per os*, разом).

У клінічних дослідженнях вивчалися різні препарати ферментів, які призначалися в різних дозах. Ферментативна активність вказується в різних комерційно доступних препаратах відповідно до правил, встановлених Міжнародною фармацевтичною федерацією (Federation Internationale Pharmaceutique, FIP), Європейською Фармакопеею (European Pharmacopoeia, PhEur) або Фармакопеею США (United States Pharmacopoeia, USP).

Еквівалентність між різними одиницями вимірювання виглядає таким чином: для ліпази - 1 одиниця FIP/PhEur unit = 1 одиниця USP; для амілази - 1 одиниця FIP/PhEur unit = 4,15 одиниць USP; для протеаз - 1 одиниця FIP/PhEur unit = 62,5 одиниць USP [636]. Таким чином, оскільки одиниці FIP, PhEur і USP еквівалентні для ліпази, клінічні дослідження, що оцінюють ефективність різних препаратів і доз для розщеплення жиру, можна порівняти напряду. Найостанніші та добре методологічно побудовані РКД продемонстрували ефективність ЗТФПЗ із застосуванням мінімікросфер з кишковорозчинною оболонкою в дозі від 40 000 до 80 000 PhEur units ліпази на кожен основний прийом їжі і в половинній дозі на кожен проміжний прийом їжі на один перекус [168, 194,196,466,507, 561]. Дослідження, що вивчали ефективність мікросфер з кишковорозчинною оболонкою, показали подібну ефективність для доз у діапазоні від 10 000 до 40 000 PhU ліпази на прийом їжі, що вказує на відсутність дозозалежного ефекту в цих препаратів [198, 199, 466].

Питання 4-2.5: Як оцінювати ефективність ЗТФПЗ?

Твердження 4-2.5. Про ефективність ЗТФПЗ можна об'єктивно робити висновки за полегшенням симптомів, пов'язаних з мальдигестією (наприклад, стеаторея, зниження маси тіла, метеоризм), і нормалізацією нутритивного статусу пацієнтів. У пацієнтів, які не відповіли на лікування, може бути корисним використання функціональних досліджень ПЗ (визначення КАЖ або ^{13}C -MTG-BT) паралельно з прийомом ферментних препаратів. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Незважаючи на те, що зникнення клінічних симптомів мальабсорбції зазвичай вважається найважливішим критерієм успіху ЗТФПЗ, що пов'язано з поліпшенням ЯЖ [549], більш пізні дослідження продемонстрували, що полегшення симптомів не завжди асоціюється з нормалізацією нутритивного статусу [84]. Нещодавній огляд підтверджує концепцію контролю нормалізації нутритивних параметрів (і антропометричних, і біохімічних) як оптимального способу оцінки ефективності ЗТФПЗ [390].

Якщо симптоми не відповідають на лікування або відповідають тільки частково, це може бути пов'язано з іншими механізмами. Кілька досліджень показали, що дихальні тести з використанням ^{13}C -мічених ліпідів забезпечують хорошу оцінку розщеплення жиру й екскреції жиру з калом і тому придатні для моніторингу ефективності ферментної замісної терапії [84,164,251]. Успіх замісної терапії не можна оцінити за результатами фекального еластазного тесту, оскільки при цьому вимірюється тільки концентрація натурального людського ферменту, а не терапевтично введеного ферменту, що міститься в панкреатині. Аналіз екскреції химотрипсину з калом не дає інформації про вплив ферментної замісної терапії на травлення і абсорбцію поживних речовин; проте його можна використовувати для перевірки комплаєнса (низькі значення відповідають неправильного прийому препаратів) [229].

Питання 4-2.6: Як слід чинити у випадку незадовільної клінічної відповіді?

Твердження 4-2.6. У разі незадовільної клінічної відповіді слід збільшити дозу ферментів (подвоїти або потроїти) або додати до терапії інгібітор протонної помпи (ІПП). Якщо ці терапевтичні стратегії виявляються безуспішними, слід шукати іншу причину порушення мальдигестії. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Коментарі. Рекомендована початкова доза на рівні 10% активності від ліпази, що сукупно секритується в ДПК після нормального прийому їжі (див. вище), буде достатньою

для запобігання мальабсорбції і стеатореї більш ніж у половини пацієнтів. Хоча переконливих наукових даних, що підтверджують це, недостатньо, клінічний досвід показує, що деяким пацієнтам потрібно подвоєння або потроєння цієї дози, що виявляється ефективним. Інгибування шлункової секреції за допомогою H₂-блокаторів або ІПП може бути ефективним у пацієнтів з недостатньою відповіддю на початкову дозу ферментного препарату [90, 91, 470]. Поки залишається незрозумілим, що є більш ефективним у цих пацієнтів - підвищення дози ферментного препарату або додавання ІПП, хоча обидві стратегії слід розглядати як прийнятні. Якщо секреція шлункового соку пригнічується, то в разі недостатньої клінічної відповіді може використовуватися препарат панкреліпази без оболонки.

У пацієнтів з ХП часто спостерігається патологічна бактеріальна колонізація кишечника [336]. Це може розглядатися як можлива причина резистентності симптомів та інших порушень, якщо зазначені вище заходи не були успішними.

Питання 4-2.7: Чи варто додавати ІПП до препаратів панкреатичних ферментів при лікуванні ЗНПЗ при ХП?

Твердження 4-2.7. Додавання ІПП до пероральних панкреатичних ферментів може бути корисним при недостатній клінічній відповіді на ЗТФПЗ. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Кілька РКД показали, що додаткове пригнічення шлункової секреції може підвищити ефективність ЗТФПЗ порівняно з прийомом тільки панкреатину [91,188, 646,663]. Однак в цих дослідженнях приймали участь дуже незначна кількість пацієнтів із ЗНПЗ різної етіології. Крім того, вивчалися різні препарати панкреатину і різні лікарські засоби для пригнічення шлункової секреції (різні антагоністи H₂-рецепторів і/або ІПП). Таким чином, рекомендація щодо додавання ІПП до пероральних панкреатичних ферментів у пацієнтів з незадовільною відповіддю на ЗТФПЗ ґрунтується тільки на даних доказовості помірного рівня. Аналіз за підгрупами показав, що додавання ІПП призводить до значного поліпшення і навіть нормалізації перетравлювання жиру в пацієнтів із ЗНПЗ і неповною відповіддю на ферментну замісну терапію [470]. І навпаки, пацієнти з адекватною відповіддю на ферментну замісну терапію не отримували користі від додаткового призначення ІПП [470, 575]. Це, ймовірно, пояснює, чому недавній ретроспективний аналіз великої бази даних не показав переваги ЗТФПЗ щодо абсорбції жиру в пацієнтів, які отримували терапію для пригнічення шлункової секреції за іншими показаннями під час дослідження [575].

Ендоскопічна терапія (ЕТ) (РГ7).

Питання 4-3.1a: Яким пацієнтам слід пропонувати ЕТ?

Твердження 4-3.1a. У пацієнтів з неускладненим ХП з больовим синдромом і розширеною ГППЗ рекомендується призначати ЕТ як терапію першої лінії після недостатньо ефективного медикаментозного лікування і після обговорення на БПК. Клінічну відповідь на ЕТ оцінюють через 6-8 тижнів; якщо вона є незадовільною, цей випадок слід повторно обговорити на БПК лікарів-ендоскопістів, хірургів і радіологів та розглянути варіанти хірургічного втручання, особливо це стосується пацієнтів з прогнозованим поганим результатом після ЕТ. Лікування ускладнень, пов'язаних з ХП, обговорюється нижче. **(GRADE 2B, погодженість).**

Питання 4-3.1b: Чи має сенс розглядати проведення ЕТ при безсимптомному ХП?

Твердження 4-3.1b. При безсимптомному і неускладненому ХП ЕТ не має ніякого сенсу. **(GRADE 2B, погодженість).**

Коментарі. У пацієнтів з неускладненим ХП без больового синдрому жодне дослідження не продемонструвало будь-якої користі від ЕТ, зокрема для лікування екзокринної або ендокринної недостатності ПЗ [265,396,409]. Тим не менш, деякі ускладнення ХП можна вважати показаннями для такої терапії, навіть якщо вони протікають безсимптомно, наприклад, в деяких випадках біліарні стриктури і псевдокісти ПЗ (ПКПЗ), про що мова піде нижче.

Питання 4-3.1c: Наскільки можна порівняти ЕТ з хірургічним лікуванням щодо термінів, ефективності та вартості?

Твердження 4-3.1c. У більшості випадків саме ЕТ виконується в першу чергу, а хірургічне втручання залишають для меншої частини пацієнтів, у яких больовий синдром погано відповідає на ЕТ. В одному рандомізованому дослідженні було встановлено, що ЕТ має меншу ефективність, ніж хірургічне втручання, але в це дослідження входила невелика кількість строго відібраних пацієнтів з більш пізніми стадіями захворювання. **(GRADE 2B, погодженість).**

Коментарі. В одному РКД, в якому порівнювали результати ендоскопічного дренування під контролем ендоскопії з оперативним лікуванням з приводу неускладненої ПКПЗ у 40 пацієнтів, було виявлено, що ендоскопічне дренування значно перевершувало хірургічне втручання з точки зору вартості, тривалості перебування в стаціонарі та ЯЖ протягом трьох місяців після втручання [233]. При медіані спостереження протягом 18 місяців клінічні результати і ЯЖ були однаковими в обох групах. Загальна середня вартість лікування була нижчою у пацієнтів, яким була виконана ЕТ, порівняно з операцією (7011 проти 15 052 доларів США). До того ж, великий огляд непорівнюваних ретроспективних досліджень ендоскопічного і хірургічного втручання, що охоплювали загалом 787 пацієнтів, показав подібну захворюваність (13,3% проти 16,0% відповідно) і частоту віддаленого рецидиву ПКПЗ (10,7% проти 9,8% відповідно), але показники смертності були нижчими після ендоскопічного втручання (0,2% проти 2,5% відповідно) [502].

Зрештою, ЕТ не чинить істотного впливу на рішення про подальше хірургічне лікування, якщо воно стає необхідним.

Питання 4-3.1d: У яких пацієнтів спостерігається найкраща відповідь на ЕТ?

Твердження 4-3.1d. До факторів, які можуть допомогти виявити пацієнтів, потенційно найкращих «респондентів» на ЕТ, відносяться локалізація обтуруючих каменів у голівці ПЗ, відсутність стриктури ГППЗ, невеликі тривалість захворювання і частота больових нападів перед ЕТ. **(GRADE 2B, погодженість).**

Коментарі. Незалежні фактори, пов'язані з довгостроковим (>2 років) полегшенням больового синдрому після ЕТ з приводу ХП, включають локалізацію обтуруючих кальцифікатів у голівці ПЗ (найбільш надійний прогностичний фактор успішного результату, виявлений в одному РКД) [654], коротку тривалість захворювання і низьку частоту больових нападів перед ЕТ, повну відсутність каменів у ГППЗ і відсутність стриктури ГППЗ при первинній ЕТ, а також відмову від вживання алкоголю і куріння при

подальшому спостереженні [173, 395, 409, 488]. Тривалість захворювання до ЕТ оцінювали за датами перших нападів болю, і в більшості досліджень отримали кращі клінічні результати в пацієнтів з коротшою тривалістю захворювання.

Питання 4-3.2a: Які показання для екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ)?

Твердження 4-3.2a. ЕУХЛ можна розглядати як терапію першої лінії при наявності більших, рентгеноконтрастних каменів (≥ 5 мм), обтуруючих ГППЗ, і, як правило, ця процедура супроводжується наступним ендоскопічним витягненням фрагментів каменів, хоча в умовах відділень з великим досвідом проведення тільки ЕУХЛ може бути економічно більш вигідним варіантом (сильна рекомендація, докази помірної якості). Ми пропонуємо перед ЕУХЛ виконати КТ без контрастування для визначення локалізації, розміру, кількості та щільності каменів (слабкі рекомендації, докази низької якості). **(GRADE 2C, погодженість).**

Коментарі. ЕУХЛ є «золотим стандартом» нехірургічного видалення каменів з ГППЗ. Мета-аналіз 17 досліджень (які включали загалом 491 пацієнта) показав, що ЕУХЛ дозволяє ефективно видаляти камені з ГППЗ і зменшувати больовий синдром, пов'язаний з ХП [318]. ЕУХЛ дуже ефективна при фрагментації рентгеноконтрастних каменів ПЗ: СО 11 робіт підтвердив, що ЕУХЛ дозволяла успішно дробити камені у 89% з 1149 пацієнтів [459]. Проте, в одному РКД з тривалим спостереженням при порівнянні результатів хірургічної операції з ендоскопією плюс ЕУХЛ було встановлено, що операція була більш ефективною, ніж комбінація ендоскопії та ЕУХЛ при наявності більших каменів [228, 406].

Загалом, не слід намагатися витягувати камені з використанням кошики Dormia без попередньої літотрипсії, тобто цей підхід не дає результату в більшості пацієнтів (83% і 91% у двох дослідженнях за участю 46 і 125 пацієнтів відповідно) [212, 488]. Крім того, він супроводжується відносно високою частотою ускладнень [430].

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови метод ЕУХЛ в Україні ще не знайшов широкого застосування в Україні, він потребує спеціального обладнання та досвіду, тому поки не виконується.

Питання 4-3.2b: Чи існують якісь конкретні характеристики каменів, найкращі для цього методу лікування (розмір і локалізація каменя)?

Твердження 4-3.2b. ЕУХЛ слід проводити на каменях з мінімальним діаметром 2-5 мм, починаючи з головки ПЗ і просуваючись вглиб головки, щоб отримати можливість видалення фрагментів каменя. **(GRADE 2C, погодженість).**

Коментарі. В більшості досліджень камені, які відбиралися для проведення ЕУХЛ, були, здебільшого, рентгеноконтрастними і обтуруючими ГППЗ з мінімальним розміром 2-5 мм [73, 173, 264, 265, 395, 398, 488, 541, 654, 656]. Ендоскопічне видалення з ГППЗ каменів, які зазнали ЕУХЛ, найчастіше проводять у разі одиночних каменів і каменів, обмежених головкою ПЗ [173, 202, 398, 409, 654]. Інші фактори, що вказують на можливість повного видалення каменів з ГППЗ і вимагають підтвердження, включають: а) щільність каменю < 820 одиниць Hounsfield (проспективне дослідження, 128 пацієнтів) [202], б) в/в введення секретину під час ЕУХЛ (ретроспективне дослідження, 233 пацієнта) [664] і в) ЕРХПГ, виконана через > 2 дні після ЕУХЛ порівняно з процедурою, виконаною через ≤ 2 дні після ЕУХЛ (ретроспективне дослідження, 30 пацієнтів) [648].

Питання 4-3.2с: Які потенційні показання для лікування тільки за допомогою ЕУХЛ?

Твердження 4-3.2с. ЕУХЛ, можливо, один з найефективніших варіантів лікування з точки зору витрат, але її краще виконувати лише у відділах/центрах, які мають досвід проведення цієї процедури. **(GRADE 2С, погодженість).**

Коментарі. ЕУХЛ без подальшої ЕРХПГ може також використовуватися для лікування неускладненого ХП з больовим синдромом: у двох дослідженнях без контрольних груп повідомлялося про спонтанний вихід каменю з ГППЗ у 70-88% з 350 пацієнтів, а при оцінці через 44 місяці у 78% пацієнтів було підтверджено купірування болю [617, 656]. В одному РКД, в якому порівнювали проведення тільки ЕУХЛ з ЕУХЛ у поєднанні з ЕРХПГ у 55 пацієнтів [654], єдиними значущими відмінностями між групами були більш тривале перебування в стаціонарі і більш висока вартість лікування в групі ЕУХЛ у поєднанні з ЕРХПГ.

Питання 4-3.2d: Які ускладнення розвиваються після ЕУХЛ? Твердження 4-3.2d.

Панкреатит є найбільш частим ускладненням ЕУХЛ. **(GRADE 2С, погодженість).**

Коментарі. У проспективному дослідженні за участю 634 пацієнтів, у якому застосовувався протокол лікування, який дозволяв розрізняти ускладнення, пов'язані з ЕУХЛ і ЕРХПГ (ЕРХПГ виконувалася після останньої процедури ЕУХЛ), 99 ускладнень було пов'язано з ЕУХЛ (15,6% пацієнтів, 6,7% процедур ЕУХЛ), 16 з яких були класифіковані як середньої тяжкості чи тяжкі (2,5% пацієнтів). На панкреатит після літотрипсії припадає дві третини всіх ускладнень [577]. До інших небажаних явищ, пов'язаних із ЕУХЛ, які реєструвалися у великих дослідженнях, належали панкреатит, шкірна еритема, гематурія, шлунково-кишкові кровотечі, вклинення каменя (гостре обмеження каменю в сосочку, через що виникає розширення ГППЗ), підкапсульна гематома печінки і перфорація [264, 265, 409, 577, 656].

Питання 4-3.2е: Яка частота віддалених рецидивів больового синдрому після проведення ЕУХЛ ізольовано або в поєднанні з ендоскопічним видаленням каменя?

Твердження 4-3.2е. У віддаленій перспективі рецидиви болю, що вимагають застосування анальгетиків або більш інвазивних методів лікування, реєструються у 5-45% пацієнтів. **(GRADE 2В, погодженість).**

Коментарі. Довгострокове повне або часткове полегшення больового синдрому після ЕУХЛ у поєднанні з ЕРХПГ спостерігалось у 70-96% пацієнтів, яких було проаналізовано в п'яти ретроспективних дослідженнях [265, 396, 409]. У вищезгаданому РКД, в якому порівнювали проведення тільки ЕУХЛ з ЕУХЛ і подальшою ЕРХПГ у 55 пацієнтів, наприкінці періоду спостереження (51 місяць) у 31 пацієнта (56%) рецидиви болю були відсутні, причому різниці між обома лікувальними групами не було.

Питання 4-3.3а: Яка дефініція домінантної стриктури ГППЗ? Які віддалені наслідки дилатації стриктури протоки, тимчасового встановлення одиночного пластикового стента, тимчасового встановлення декількох пластикових стентів?

Твердження 4-3.3а. Домінантні стриктури ГППЗ у голівці ПЗ - це стриктури, що викликають супрастенотичне розширення ГППЗ діаметром ≥ 6 мм, або стриктури, що перешкоджають відтоку контрастної речовини. Ізольована дилатація стриктури дає

невтішні результати, тим часом, як більш, ніж у двох третин пацієнтів з тимчасово встановленими пластиковими стентами досягаються задовільні результати. **(GRADE 1C, погодженість).**

Коментарі. Як правило, широко застосовується вищезгадана дефініція [218, 659]. Ізолювана дилатація стриктури без поєднання з іншими методами - це нестандартний варіант лікування стриктур ГППЗ [459]. Це ж справедливо і щодо встановлення одиночного пластикового стента на нетривалий час (6 місяців), навіть якщо це стентування проводиться в поєднанні з повторною балонною дилатацією стриктури [213].

У п'яти ретроспективних дослідженнях серії випадків з тривалим (≥ 24 місяців) спостереженням і за участю 348 пацієнтів [211, 402, 410, 585] полегшення больового синдрому відзначено у 62-83% пацієнтів із середнім періодом спостереження протягом 24-69 місяців після видалення одиночного пластикового стента. У найбільшому дослідженні після стентування протягом 23 місяців (медіана) у 62% пацієнтів зберігався задовільний контроль болю без заміни панкреатичного стента протягом 27 місяців (медіана). Більшість рецидивів больового синдрому, які вимагали нового стентування, відбувалися протягом першого року після видалення стента (79%), причому майже у всіх (97%) рецидив стався приблизно через 24 місяці. Отже, якщо стан пацієнта залишається стабільним протягом першого року після видалення стента, то більш пізній рецидив і необхідність повторного стентування вже менш вірогідні.

Результати встановлення декількох пластикових стентів було проаналізовано тільки в одному дослідженні за участю 19 пацієнтів [448]. Медіана кількості стентів, одночасно встановлених протягом 7 місяців, становила 3 стенти (8,5-11,5 Fr). При середній тривалості подальшого спостереження на рівні 38 місяців після видалення стента у 84% (16/19) пацієнтів біль не поновлювався.

Питання 4-3.3b: При тимчасовому встановленні пластикових стентів, яка конструкція, довжина і діаметр стента вважаються найбільш придатними?

Твердження 4-3.3b. Ми рекомендуємо використовувати прямий поліетиленовий стент (8,5-10 Fr) для ПЗ з мінімально можливою довжиною, підібраний з урахуванням розташування стриктури ГППЗ. **(GRADE 1C, погодженість).**

Коментарі. Вибір стентів залежить від вираженості стриктури (яка обмежує максимальний діаметр стента, який може проходити ділянку стриктури), її локалізації (яка впливає на довжину стента) і форми ГППЗ (можливий складний анатомічний варіант, наприклад, *ansa pancreatica*).

Незважаючи на те, що в процесі порівняльного дослідження було встановлено, що оклюзія стентів асоціюється з діаметром стента $> 8,5$ Fr [489], більше клінічне дослідження показало, що пацієнти зі стентами розміром $\leq 8,5$ Fr ($n = 129$, 79 %) госпіталізувалися з приводу болю в животі в три рази частіше, ніж пацієнти зі стентами розміром 10 Fr ($n = 34$, 21%) [192]. У 2006 р. було запропоновано новий S-подібний стент розміром 10 Fr для запобігання міграції стента [203], але, незважаючи на хороші результати в одному невеликому дослідженні, нині він не використовується.

Питання 4-3.3c: Яка найбільш прийнятна частота заміни стентів?

Твердження 4-3.3c. Заміну стента можна виконувати або з регулярними інтервалами (наприклад, кожні три місяці), або «на вимогу», якщо мова йде про пацієнтів з рецидивом

боллю і розширенню ГППЗ. **(GRADE 1B, погодженість).**

Коментарі. Заміна стента «на вимогу» є кращою стратегією, оскільки тривалість клінічного ефекту стента непередбачувана і не корелює з закупоркою стента [214]. Якщо дотримувалися стратегії «на вимогу», то необхідність у заміні стента виникала в середньому через 8-12 місяців. Критерії, які застосовуються при ЕРХПГ для припинення стентування ГППЗ, включають адекватний відтік контрастної речовини через 1-2 хв після заповнення проток вгору по ходу руху від місця стриктури після видалення стента, легке просування катетера розміром 6 Fr через ділянку стриктури і зменшення ступеня локального звуження [211, 402, 410]. Слід звернути увагу той факт, що для полегшення боллю повне припинення запальних процесів стриктури не потрібно [213, 410].

Питання 4-3.3d: Які показання до стентування стриктур ГППЗ? Які критерії відсутності необхідності повторного стентування після видалення стента?

Твердження 4-3.3d. Ми рекомендуємо лікувати домінантні стриктури ГППЗ, розташовані в головці ПЗ і які супроводжуються больовим синдромом, шляхом встановлення одиночного пластикового стента як мінімум на 12 місяців з, щонайменше, одноразовою плановою заміною стента протягом року. Критеріями, які визначають відсутність необхідності повторного стентування після видалення стента, вважають адекватний відтік контрастної речовини в ДПК і легке проходження катетера розміром 6 Fr через залишкову ділянку стриктури, що зазнала дилатації **(GRADE 1B, погодженість).**

Коментарі. Задовільні результати, наведені в таблиці 4.3-2, було отримано внаслідок вищезазначеного підходу до лікування. Множинне стентування пластиковими стентами - ще один варіант лікування, але він технічно більш складний і його ефективність ніколи не порівнювали зі стентуванням одиночним пластиковим стентом [448]. Критерії, які враховуються при ЕРХПГ щодо відсутності необхідності стентування: адекватний відтік контрастної речовини через 1-2 хв після заповнення проток вище стриктури після видалення стента, легкий прохід катетера розміром 6 Fr через ділянку стриктури і зменшення вираженості локального звуження [211, 402, 410]. Слід звернути увагу той факт, що для полегшення боллю повне припинення запальних процесів стриктури не потрібно [213,410].

Питання 4-3.3e: Яка дефініція рефрактерних стриктур ГППЗ і як їх лікувати?

Твердження 4-3.3e. Рефрактерні стриктури ГППЗ визначаються як стійкі маніфестуючі клінічно домінантні стриктури, які зберігаються через рік після встановлення одного стента. Для лікування рефрактерної стриктури ГППЗ ми рекомендуємо вдатися до множинного стентування ПЗ або до пробного встановлення на період в 3-6 місяців покритого оболонкою саморозкривного металевго стента (ПО-СРМС) або до операції панкреатоеюностомії. **(GRADE 2C, погодженість).**

Коментарі. Вищезазначене визначення зазвичай широко застосовується [218,302]. Для лікування рефрактерних стриктур ГППЗ, крім введення безлічі пластикових стентів, можливе тимчасове встановлення ПО-СРМС, хоча непокриті та частково покриті оболонкою саморозкривні металеві стенти (СРМС) показали невтішні результати [206]. У п'яти нещодавно проведених дослідженнях повідомлялися обнадійливі результати при застосуванні ПО-СРМС у 61 пацієнта, однак період спостереження після видалення стента в цій групі був коротким (див. табл. 4.3-2) [302, 439, 643]. Полегшення боллю було

zareєстровано у 40 з 48 пацієнтів (83%). Оптимальна тривалість лікування за допомогою ПО-СРМС повинна, певно, становити близько 3-6 місяців. Крім того, нещодавнопроведений СО показав, що як ПО-СРМС, так і множинні пластикові стенти дають однаково хороші результати [114].

Питання 4-3.3f: Як співвідносяться за показаннями, віддаленими результатами та ускладненнями встановлення тимчасового одиночного пластикового стента, тимчасове множинне стентування пластиковими стентами, тимчасове встановлення СРМС і балонна дилатація?

Твердження 4-3.3f. Найчастіше використовуються панкреатичні стенти з поліетилену розміром 10 Fr, адаптовані до форми ГППЗ і довжини стриктури. Оклюзія стентів ГППЗ зазвичай відбувається протягом 2-3 місяців, тимчасом як симптоми ХП зазвичай рецидивують у період від 6 до 12 місяців. Більш тонкі стенти для ГППЗ ($\leq 8,5$ Fr) асоціюються з більш частими госпіталізаціями з приводу болю в животі, ніж стенти розміром 10 Fr. Встановлення одиночного пластикового панкреатичного стента дозволяє домогтися припинення запальних процесів стриктури ГППЗ майже в 60% випадків, при цьому тільки в одному дослідженні отримали результати про додаткову користь від одночасного встановлення декількох панкреатичних стентів. Ускладнення, пов'язані зі стентуванням ГППЗ, зазвичай легкі і вирішуються консервативно. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) при домінантній стриктурі ГППЗ доцільно встановлювати одиночний пластиковий стент розміром 10 Fr з його плановою заміною протягом одного року навіть у пацієнтів без клінічних симптомів, щоб запобігти ускладненням, пов'язаним з оклюзією стента, що знаходиться в протоці протягом тривалого часу. Одночасне встановлення декількох панкреатичних стентів «пліч-о-пліч» могло б застосовуватися більш широко, особливо в пацієнтів зі стриктурами ГППЗ, які зберігаються через 12 місяців після встановлення одиночного пластикового стента. **(GRADE 1C, погодженість).**

Коментарі. Дилатація стриктури сама собою без поєднання з іншими методами - це нестандартний варіант лікування стриктур ГППЗ [218, 459]. Це ж справедливо і щодо встановлення одиночного пластикового стента на нетривалий час (6 місяців), навіть у поєднанні з повторною балонною дилатацією стриктури.

Питання 4-3.3g: Які побічні ефекти можливі при стентуванні при ХП?

Твердження 4-3.3g. До несприятливих ефектів відносять оклюзію стентів і міграцію стентів. **(GRADE IB, погодженість).**

Коментарі. Стентування проток ПЗ асоціюється з такими ускладненнями, як оклюзія стента (в окремих випадках може призвести до утворення псевдокіст), міграція стента, включаючи дистальну міграцію в ДПК, з ризиком тиску на протилежну стінку ДПК і її перфорації, а також проксимальна міграція в протоку ПЗ, що дуже ускладнює процедуру видалення стента з технічної точки зору. У двох дослідженнях дистальна і проксимальна міграція панкреатичного стента спостерігалася в 1,5-7,5% і 0,8-5,2% пацієнтів [371, 579].

Спонтанна міграція стентів була у 8% пацієнтів з ПО-СРМС, але з великими відмінностями між дослідженнями: від 0% в одному дослідженні [302] до 39% в іншому

дослідженні [275]. До ого ж, у чотирьох пацієнтів виникли побічні явища, наприклад, холестаз (без попередньої ендоскопічної біліарної сфінктеротомії в анамнезі), які можуть бути пов'язані з компресією просвіту жовчної протоки через розкриття ПО-СРМС [275, 302].

Питання 4-3.4a: Як зіставляються з точки зору довгострокової ефективності, вартості та ускладнень ЕТ з тимчасовим встановленням одиночного пластикового стента, тимчасовим множинним стентуванням пластиковими стентами і тимчасовим встановленням СРМС і хірургічне втручання з приводу стриктури жовчних проток? Як відбирати пацієнтів для ЕТ?

Твердження 4-3.4a. Тимчасове стентування стриктур загальної жовчної протоки (ЗЖП) множинними пластиковими стентами або ПО-СРМС забезпечує довгостроковий успішний результат у 90% випадків. Після тимчасового стентування за допомогою одиночного пластикового стента припинення запальних процесів стриктури досягається у меншій кількості пацієнтів. Не знайдено жодного достовірного дослідження, яке порівнює результати ЕТ і хірургічного втручання. Ми рекомендуємо лікувати стриктури ЗЖП, які спричиняють клінічні симптоми (рецидивний гострий холангіт, обструктивна жовтяниця) або стійкий (>1 місяця) холестаз. Ми пропонуємо призначати ЕТ пацієнтам, у яких є критерії проведення повторної ЕРХПГ, високий хірургічний ризик, портальна гіпертензія або локальні абдомінальні стани, що є протипоказанням для хірургічного втручання. В цьому випадку слід використовувати кілька пластикових стентів, які встановлюються поряд один з одним, або ПО-СРМС, а не одиночні пластикові стенти. **(GRADE 2C, погодженість).**

Коментарі. Ми рекомендуємо лікувати стриктури ЗЖП, які викликають клінічні симптоми (рецидивний гострий холангіт, обструктивна жовтяниця) або стійкий (>1 місяця) холестаз (сильна рекомендація, докази низької якості). Ми пропонуємо призначати ЕТ пацієнтам, в яких є критерії для проведення повторної ЕРХПГ, високий хірургічний ризик, портальна гіпертензія або локальні абдомінальні стани, що є протипоказанням для хірургічного втручання. Необхідно забезпечити заміну стентів з метою профілактики септичних ускладнень (слабка рекомендація, докази низької якості). Для всіх інших пацієнтів, зокрема пацієнтів із «запальними масами» головки ПЗ або з підозрою на пухлину, слід розглядати варіант резекції ПЗ.

Питання 4-3.4b: Що є показанням для біліарного стентування при біліарних стриктурах на фоні ХП?

Твердження 4-3.4b. Показанням для стентування є стриктури ЗЖП, що спричиняють клінічні симптоми (рецидивний гострий холангіт, обструктивна жовтяниця) або стійкий (>1 місяця) холестаз. Ми пропонуємо призначати ЕТ пацієнтам, які мають показання для проведення повторної ЕРХПГ, високий хірургічний ризик, портальну гіпертензію або локальні абдомінальні стани, які є протипоказанням для хірургічного втручання. Необхідно забезпечити заміну стентів з метою профілактики септичних ускладнень. Для всіх інших пацієнтів, зокрема пацієнтів із «запальною масою» головки ПЗ або з підозрою на пухлину, слід розглядати варіант резекції ПЗ. **(GRADE 2A, висока погодженість).**

Коментарі. Показання для такого лікування, зазначені вище, є загальноприйнятими, при цьому стійкий холестаз визначається як підвищення рівня лужної фосфатази більше

ніж у 2-3 рази вище верхньої межі норми, яке зберігається більше одного місяця [5, 288, 517].

Тимчасове біліарне стентування (як правило, протягом одного року з регулярною заміною стентів у разі встановлення пластикових стентів) є основою лікування. У віддаленому періоді після видалення стента припинення запальних процесів стриктури спостерігається у 10-38% пацієнтів після одноразового і в 44-92% після множинного пластикового стентування [459]. Застосування одиночних пластикових стентів при біліарних стриктурах вважають недоцільним [218], і замість нього було запропоновано змінні покриті оболонкою СРМС як альтернатива множинним пластиковим стентам з тією перевагою, що теоретично потрібно тільки дві процедури ЕРХПГ [290,447,509,570,642]. Використання безоболонкових СРМС за цим показанням має бути заборонено через неминучу гіперпластичну тканинну реакцію, яка зазвичай ускладнює їх видалення [602,657]. В одному РКД, у якому порівнювали шестимісячне стентування з використанням множинних пластикових біліарних стентів або покритих оболонкою СРМС для лікування біліарних стриктур, пов'язаних з ХП, у 60 пацієнтів, було отримано подібні результати за обома моделями стентування, включаючи обумовлену стентуванням частоту ускладнень (23% проти 29% відповідно) і частоту успішних результатів через два роки після видалення стента (90% проти 92% відповідно) [564]. Мета-аналіз непорівняльних досліджень у пацієнтів з біліарними стриктурами, що виникли внаслідок ХП, показав більш високу частку успішних результатів лікування за допомогою ПО-СРМС порівняно з пластиковими стентами при оцінці через рік спостереження (77% проти 33%, $p = 0,06$). Однак ці результати не слід брати до уваги, оскільки пацієнтів з одиночним і множинним пластиковим стентуванням групували разом, незважаючи на те, що стентування одиночними пластиковими стентами сьогодні вже не застосовується [115]. Економічні оцінки, які порівнюють різні варіанти лікування за цими показаннями, відсутні. Що стосується стентування за допомогою ПО-СРМС, в одному багатоцентровому проспективному дослідженні (127 пацієнтів з біліарними стриктурами, пов'язаними з ХП) отримано припинення запальних процесів стриктури у 90,5% пацієнтів, які перенесли планове видалення ПО-СРМС, при цьому частота рецидиву стриктури через 18 місяців спостереження становила 10,5% [631]. На жаль, аналіз вибірки «всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначеним лікуванням» у звіті з дослідження не представлений.

У пацієнтів з ХП і алкоголізмом дотримання режиму заміни стентів може бути проблематичним: у двох дослідженнях за участю 43 пацієнтів у 70% учасників були ускладнення, пов'язані зі стентами (летальні в 5% випадків), оскільки вони не з'явилися на планову заміну стентів [381, 432]. Було виявлено єдине ретроспективне дослідження порівняння ендоскопічного і хірургічного лікування біліарних стриктур, пов'язаних з ХП [94]: 33 пацієнтам була проведена первинна ЕТ (35% встановили ПО-СРМС, а 65% - множинні пластикові стенти; середня тривалість стентування становила 11 місяців), тоді як 6 пацієнтів перенесли хірургічну операцію. Частота успішних результатів лікування через два роки становила 12% проти 65% для ендоскопічного і хірургічного лікування, відповідно. Частка успішних результатів, зареєстрованих після ЕТ, дуже розходиться з показниками одного РКД (12% проти 90%) [564]; автори припустили, що такі вкрай низькі результати можуть бути пов'язані з заданим визначенням невдачі лікування, яке охоплювало безсимптомне підвищення рівня лужної фосфатази.

Питання 4-3.5: При якій патології рекомендується виконувати ЕТ дітям?

Твердження 4-3.5. У дітей з неускладненим ХП з больовим синдромом і обструкцією ГППЗ ми рекомендуємо вибирати ЕТ як терапію першої лінії після недостатньо ефективної медикаментозної терапії. **(GRADE 1C, погодженість).**

Коментарі. У дітей ХП зазвичай проявляється у вигляді епізодів помірного болю в животі [59]. Порівняно з дорослими в дітей спостерігається більш низька частота ускладнень, включаючи ПКПЗ і стриктури ЗЖП [641].

У трьох великих ретроспективних дослідженнях повідомлялося про те, що ЕТ у дітей (в поєднанні з ЕУХЛ або без неї) сприяє зменшенню болю, пов'язаного з ХП [204, 234, 399]. В ретроспективному дослідженні, яке включало 37 дітей з ХП, частота рецидивів нападів панкреатичного болю була вищою у пацієнтів, яким виконували ЕРХПГ порівняно з хірургічним втручанням; водночас, третій частині пацієнтів у групі ЕРХПГ цю процедуру виконували виключно з діагностичною метою [364]. Таким чином, поетапна («зростаюча») терапевтична стратегія, аналогічна запропонованій у дорослих (консервативне лікування/ЕТ/хірургія),

є підходящою і для дітей. Результати такого підходу до лікування було опубліковано в одному проспективному дослідженні, яке включало 12 дітей зі спостереженням протягом 32 місяців після лікування (ЕРХПГ: n = 8; хірургія: n = 2): у всіх дітей були відсутні рецидиви панкреатиту, і їх повсякденна активність ніяк не порушувалася [645].

Що стосується пов'язаної з лікуванням частоти ускладнень, то в педіатричних дослідженнях реєструвалися дуже різні показники (відсилаємо читачів до G. Oracz et al. [204] для огляду показників частоти ускладнень/захворюваності). Водночас важливо зазначити: у двох великих дослідженнях було показано, що частота ускладнень/захворюваності в дітей аналогічна таким у дорослих пацієнтів [304, 641].

У загальному керівництві ESGE і Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів настійно рекомендується виконувати терапевтичну ЕРХПГ дітям (старше 1 року) для лікування захворювань, що піддаються ЕТ, включаючи ХП.

Лікування ПКПЗ (РГ8)

В минулому підходи: кому, коли і якими методами слід лікувати ПКПЗ, були дуже суперечливими. ПКПЗ часто розвиваються як ускладнення гострого панкреатиту або ХП. Поширеність ПКПЗ при ХП становить від 20 до 40% [422]. ПКПЗ найчастіше зустрічаються у пацієнтів з алкогольним ХП (70-78%) [500], другою за частотою причиною є ідіопатичний ХП (6-16%). Протягом перших шести тижнів після гострого нападу панкреатиту у 40% ПКПЗ спостерігається спонтанне припинення запальних процесів, тимчасом як у 20% випадків виникають ускладнення, які потребують будь-якого втручання. Спонтанне припинення запальних процесів ПКПЗ після 12 тижнів відбувається дуже рідко, а ускладнення спостерігаються у двох третинах випадків. Збільшення розміру ПКПЗ >5 см асоціюється з розвитком ускладнень. Якщо на фоні утворення ПКПЗ починають з'являтися клінічні симптоми, можна виконати хірургічне, черезшкірне або ендоскопічне дренирування. Всі ці процедури демонструють порівнянні результати щодо частоти успішних результатів і рецидивів [500].

Питання 4-4.1: Чи необхідно лікувати ПКПЗ?

Твердження 4-4.1. Ми рекомендуємо призначати ЕТ пацієнтам з неускладненими хронічними ПКПЗ, за наявності показань, але за умови, що ПКПЗ знаходяться в межах ендоскопічної досяжності. Для маленьких (<6 см) ПКПЗ у головці або тілі ПЗ, сполучених з ГППЗ, транспапільярне дренування (ТПД) є найкращим методом порівняно з трансмуральним (ТМ) дренуванням; ТПД виконується також за наявності протипоказань або при технічній неможливості ТМ дренування. Якщо виконується ТМ дренування ПКПЗ, то: а) воно повинно виконуватися під ехоендоскопічним контролем, якщо відсутнє вибухання в просвіт порожнього органа (шлунка, ДПК); б) необхідно ввести кілька пластикових стентів з подвійними вусиками у формі свинячого хвостика (не СРМС), щоб забезпечити відтік рідини з ПКПЗ у просвіт травного тракту до припинення запального процесу кісти, при цьому мінімальний період стентування - 2 місяці. **(GRADE 2A, висока погодженість).**

Коментарі. Загальноприйнятими показаннями для лікування ПКПЗ є наявність клінічних симптомів, ускладнень (інфікування, кровотеча або розрив) або здавлення навколишніх органів (шлункова, дуоденальна або біліарна обструкція) [26]. Лікування неускладнених ПКПЗ, як і ПКПЗ без клінічної симптоматики, не показано, незалежно від їх розміру [452]. Слід звернути увагу той факт, що тривалість наявності ПКПЗ і її розмір не дозволяють точно передбачити ймовірність спонтанного припинення запального процесу (менше 10% на фоні ХП) або розвитку ускладнень [103, 475].

Хронічні ПКПЗ можна дренувати ендоскопічним, черезшкірним або хірургічним шляхом. Черезшкірне дренування не рекомендується проводити при хронічних ПКПЗ, за винятком тих пацієнтів, яким недоцільно виконувати інші способи дренування [591].

Питання 4-4.2: Який метод лікування рекомендується при хронічній ПКПЗ?

Твердження 4-4.2. У всіх можливих випадках рекомендується проводити ЕТ для лікування хронічних ПКПЗ. У разі вибору варіанта ТМ дренування ПКПЗ, то: а) воно повинно виконуватися під ехоендоскопічним контролем і б) щоб дати відтік рідини з ПКПЗ у просвіт травного тракту до припинення запального процесу кісти, необхідно ввести кілька пластикових стентів з подвійними вусиками у формі свинячого хвостика або СРМС при наявності в порожнині щільного детриту (відмежовані ділянки некротизованої паренхіми ПЗ (секвестри); walled-of pancreatic necrosis, WOPN); при цьому мінімальний період стентування - 2 місяці. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Хірургічні способи лікування ПКПЗ, як правило, більш ефективні, але водночас спостерігаються дещо вищі показники смертності, ніж після ендоскопічного дренування ПКПЗ у ДПК або шлунок, тому рекомендується багатопрофільна оцінка і підхід до лікування [78, 500]. Черезшкірне дренування не варто проводити при хронічних ПКПЗ, за винятком тих пацієнтів, яким не показані інші методи [591].

Описано два ендоскопічних підходи до дренування ПКПЗ у просвіт травного тракту: ТПД і ТМ дренування. ТПД можливо тільки при прямому сполученні ПКПЗ і ГППЗ, що трапляється в 40-66% всіх випадків ПКПЗ [35, 78, 472]. ТПД і ТМ дренування ПКПЗ порівнювали в трьох нерандомізованих дослідженнях, які включали 173 пацієнта (ХП діагностовано в 40-92% пацієнтів) [78,209,652]. Порівняно з ТМ, метод ТПД застосовувався для дренування менших за розміром ПКПЗ, асоціювався з меншою частотою ускладнень

(1,8% проти 15,4%) і характеризувався подібними показниками позитивних віддалених результатів лікування [218].

Що стосується ТМ дренування, у двох РКД порівнювали проведення маніпуляції тільки під рентгенівським контролем з рентгенівським контролем у поєднанні з ендоскопічним контролем [225,544]. За результатами було встановлено, що при використанні ендоскопічного контролю вдається домогтися більш високих показників технічно успішного дренування, навіть за відсутності вибухання ПКПЗ у просвіт, що спостерігається приблизно в половині випадків [209]. Раннє видалення стентів після ТМ дренування асоціюється з більш високою частотою рецидивів ПКПЗ, ніж при більш тривалому збереженні стентів - про це свідчать РКД (28 пацієнтів) і ретроспективне дослідження (92 пацієнта), які показали, що тривалість стентування >6 тижнів і встановлення декількох стентів з подвійними вусиками у формі свинячого хвостика є незалежними прогностичними факторами позитивного результату лікування [494, 591]. СРМС не слід використовувати для дренування ПКПЗ, оскільки вони дорожчі, а переваг над пластиковими стентами не мають - про це свідчить СО, в який було включено 17 непорівняльних досліджень [200].

Деякі супутні захворювання і стани можуть вплинути на стратегію лікування ПКПЗ: при наявності позапечінкової портальної гіпертензії дренування ПКПЗ рекомендується виконувати під контролем ендоскопічного контролю, щоб знизити ризик кровотечі [48]. Ця стратегія не порівнювалася з традиційним методом ТМ, хоча в одному невеликому дослідженні отримано результати, що свідчать про безпеку цього методу [223].

В одному опублікованому дослідженні за участю 1126 пацієнтів показник успішного результату ТМ дренування ПКПЗ становив 79,2%, а в більш пізніх дослідженнях частота успішних випадків значно перевищувала 85%, що співвідноситься з результатами хірургічного втручання. Показник смертності в дослідженні за участю більше 30 пацієнтів становив 0,2%, частота рецидивів - 7,6%, а частота ускладнень - 12,8% [500].

Питання 4-4.3: Чи необхідний контроль ендоскопічного контролю при ТМ дренуванні ПКПЗ?

Твердження 4-4.3. ТМ дренування бажано проводити під контролем ендоскопічного контролю.

(GRADE 1B, висока погодженість).

Коментар. Ендоскопічний контроль - це метод, який дозволяє найкращим чином оцінити зовнішній вигляд стінки ПКПЗ, її вміст, розташування і взаємозв'язок з прилеглими кровоносними судинами. Таким чином, ендоскопічне ТМ дренування слід виконувати під контролем ендоскопічного контролю, щоб знизити частоту невдалих спроб перфорації і ускладнень [544]. Пряме порівняння частоти ускладнень після ТМ дренування голкою без ультразвукового контролю не проводилося. Що стосується ТМ дренування, у двох РКД, в яких проведення цієї маніпуляції без контролю порівнювалося з рентгенівським контролем у поєднанні з ендоскопічним контролем [225], було встановлено, що при використанні ендоскопічного контролю вдається домогтися більш високих показників технічно успішного дренування, навіть за відсутності вибухання ПКПЗ у просвіт, що спостерігається приблизно в половині випадків [209]. При наявності позапечінкової портальної гіпертензії дренування ПКПЗ рекомендується виконувати під контролем ендоскопічного контролю, щоб знизити ризик кровотечі [48]. Ця стратегія не порівнювалася з традиційним методом ТМ дренування, хоча в одному невеликому дослідженні серії випадків отримано дані про безпеку цього методу [223].

Питання 4-4.4: В яких випадках ТПД є кращим, ніж ТМ дренування ПКПЗ?

Твердження 4-4.4. Ми рекомендуємо проводити ЕТ при неускладнених хронічних ПКПЗ, при яких лікування показано і які знаходяться в межах ендоскопічної досяжності. ТПД є кращим, ніж ТМ дренування при маленьких (<6 см) ПКПЗ, сполучених з ГППЗ у головці або тілі ПЗ, або у випадках, коли ТМ дренування протипоказано або технічно неможливо. Якщо вибрано метод ТМ дренування ПКПЗ: а) воно повинно виконуватися під ехоендоскопічним контролем, якщо відсутнє вибухання в просвіт; б) необхідно ввести кілька пластикових стентів з подвійними вусиками у формі свинячого хвостика (не СРМС), щоб забезпечити відтік рідини з ПКПЗ у просвіт травного тракту до припинення запального процесу кісти, при цьому мінімальний період стентування - 2 місяці. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Коментарі. До загальноприйнятих показань для лікування ПКПЗ відносять наявність клінічних симптомів, ускладнень (інфікування, кровотеча або розрив) або здавлення навколишніх органів (шлункова, дуоденальна або біліарна обструкція) [26]. Лікування неускладнених ПКПЗ, як і ПКПЗ без клінічної симптоматики, не показано, незалежно від їх розміру [452]. Слід звернути увагу той факт, що тривалість наявності ПКПЗ і її розмір не дозволяють точно передбачити ймовірність спонтанного припинення запального процесу (менше 10% на фоні ХП) або розвитку ускладнень [103, 475].

Хронічні ПКПЗ можна дренувати ендоскопічним, черезшкірним або хірургічним шляхом. Черезшкірне дренування не рекомендується проводити при хронічних ПКПЗ, за винятком тих пацієнтів, яким не підходять інші способи дренування [591].

Питання 4-4.5: Коли слід лікувати безсимптомні ПКПЗ?

Твердження 4-4.5. Безсимптомні ПКПЗ, які досягли більше 5 см у діаметрі і в яких запальний процес не припинився протягом 3-6 місяців, слід лікувати. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Для ендоскопічного або хірургічного дренування особливо підходять ПКПЗ, які, згідно з результатами діагностичної візуалізації, знаходяться у волокнистій оболонці товщиною >5 мм.

В. Gouyonet al. при багатовимірному аналізі змогли показати, що розмір псевдокісти менше 4 см є єдиним прогностично сприятливим фактором спонтанного припинення запального процесу [523], тоді як неліковані кісти діаметром більше 5 см призводять до ускладнень (розрив, інфекція, жовтяниця або кровотеча) в 41% випадків [43]. Це було підтверджено в проспективному дослідженні серії випадків, де до 67% пацієнтів з ПКПЗ, яка продовжувала визначатися навіть через шість місяців після встановлення діагнозу ПКПЗ, страждали від нудоти, блювання і сильного болю [501].

Що стосується термінів дренування ПКПЗ, то порівняльні дослідження на цю тему відсутні, тому наші рекомендації виглядають таким чином: якщо нещодавно не було діагностовано напад гострого панкреатиту, то ПКПЗ, які, як вважається, є основною причиною болю або ускладнень, слід дренувати якомога швидше, оскільки спонтанне припинення запального процесу ПКПЗ зустрічається рідко і спостерігається, здебільшого, при невеликих (<3 см) внутрішньопанкреатичних скупченнях з тривалим перебігом [523]; якщо нещодавно був гострий панкреатит або на попередньому обстеженні ПКПЗ була відсутня, то ПКПЗ слід спостерігати протягом шести тижнів щодо можливого спонтанного припинення запального процесу або дозрівання стінки кісти [676]; МРТ і/або ендоУЗД

призначають для диференціювання гострого випоту або скупчення (з або без некрозу) і раніше недіагностованої хронічної кісти.

Питання 4-4.6: Яке місце тонкогolkової аспірації кістозних утворень?

Твердження 4-4.6. Діагностична тонкогolkова аспірація кісти може бути виконана при підозрі на інфікування кістозного вмісту або при підозрі на новоутворення. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Якщо діагностична тонкогolkова аспірація кісти підтверджує інфікування її вмісту, показано дренування ПКПЗ. Якщо виявлено злякисне новоутворення, проводиться хірургічна резекція. Якщо за результатами тонкогolkової аспірації кісти під контролем ендoУЗД рівень раковомембріонального антигену вище 400 нг/мл, виявляється змінений - підвищений або знижений рівень амілази (ліпази), висока в'язкість вмісту кісти, наявність муцину або епітеліальних клітин, то слід говорити про підозру на муцинозне новоутворення. Це зазвичай муциозна кістозна пухлина (муциозно-кістозна неоплазія (МКН)), яка частіше зустрічається у жінок у віці від 30 до 50 років і зазвичай розташовується у хвості ПЗ, а при візуалізації виявляють вузли всередині стінок. У цих випадках характерна так звана кальцифікація за типом «яєчної шкаралупи». При неінвазивному рості прогноз після операції хороший. Однак якщо підтверджено інвазивний ріст, то середня виживаність становить 45 місяців [359].

Принцип оцінки результатів аспіраційної біопсії при МКН мало відрізняється від IPMN, яка вважається передраковим утворенням.

Злякисний потенціал новоутворення залежить від його розташування (головна або бічна протока) і розміру, а також від наявності солідних елементів. IPMN, яка росте з ГППЗ, завжди слід видаляти, оскільки в 52-92% випадків з цього утворення протягом восьми років розвивається карцинома. При новоутвореннях у бічних протоках цей показник становить 6-46% [359]. Утворення розміром <1 см на МРТ або ендoУЗД і які виходять з бічної протоки можна спостерігати з проведенням контрольної діагностичної візуалізації через рік. Утворення з бічних проток розміром від 1 до 3 см, які не мають солідних компонентів, можна спостерігати з контролем через шість місяців. Водночас, всі утворення розміром >3 см або з вузлами всередині стінок, або з цитологічною картиною дисплазії з більш низьким ступенем диференціювання підлягають хірургічному видаленню. Серозна цистаденома діагностується в 30% випадків кістозних утворень і майже ніколи не стає злякисною. В цьому випадку аспіраційна біопсія кісти дає негативний результат на муцин, раковомембріональний антиген амілазу, а цитологічне дослідження виявляє багатий глікогеном епітелій. Пряма SpyGlass - панкреатоскопія із застосуванням асоційованих методик дослідження (біопсія, мікроскопія із застосуванням лазерного конфокального мікроскопа) може в окремих випадках підвищити діагностичну точність, а саме для виявлення невеликих або вогнищевих дисплазій [474, 618].

Питання 4-4.7: Які показання для операції через кістозне утворення?

Твердження 4-4.7. Хірургічний метод вибирають при підозрі на злякисне кістозне утворення. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. У 2-3% всіх випадків проведення КТ органів черевної порожнини кістозне утворення ПЗ [119] виявляється як випадкова знахідка, а на МРТ цей показник може досягати 10%. Понад дві третини цих утворень є дизонтогенетичними кістами або ПКПЗ.

Поширеність ПКПЗ при ХП знаходиться в діапазоні 20-40%, при цьому з кістозних утворень, які є не ПКПЗ, а справжніми кістозними новоутвореннями, 30% являють собою доброякісні серозні цистаденоми, а з усіх резектованих утворень 45% виявляються МКН, а 25% - IPMN. Рідше зустрічаються солідні псевдопапілярні пухлини або кістозно-ацинарна аденокарцинома. При диференціальній діагностиці кістозних пухлин у пацієнтів без клінічних симптомів визначальним є питання про зв'язок новоутворення з протокою ПЗ (IPMN і ПКПЗ) і розмір кістозного утворення (показання для резекції в разі IPMN або терапевтичне лікування при ПКПЗ) [240]. Доцільним може бути застосування скороченого МРТ-протоколу [499]. Діагностична тонкогolgкова аспірація псевдокісти за допомогою ендоскопічного дренажу допомагає диференціювати передракові кістозні новоутворення, кістозні злоякісні пухлини і псевдокісти. Підозра на злоякісне новоутворення вважається терміновим показанням для проведення операції, оскільки в цій ситуації можна домогтися вилікування з 5-річною виживаністю в 63% випадків після видалення злоякісної пухлини [425, 461, 500].

Питання 4-4.8: Яка роль неінвазивної візуалізації проток при ПКПЗ?

Твердження 4-4.8. Діагностичну візуалізацію протоки ПЗ можна проводити перед ендоскопічним або хірургічним дрениванням псевдокісти. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Коментарі. Все ще є суперечливим питання про те, чи слід намагатися дрениувати ПКПЗ через сосочок за допомогою ЕРХПГ, перш ніж проводити трансгастральне або трансдуоденальне дренивання ПКПЗ. З одного боку, дренивання ПКПЗ через стент у протоці ПЗ є «найбільш фізіологічною» формою дренажу. Залежно від застосованого дослідження, в 22-57% випадків ПКПЗ мають сполучення з протоковою системою ПЗ [454]. На підставі наявних даних, ЕРХПГ може передувати ендоскопічному ТМ дрениванню з метою виявити зв'язок з протокою або виключити розрив протоки ПЗ (8% випадків після гострого панкреонекрозу). Якщо є повний розрив ГППЗ, слід спробувати виконати ТП стентування вище місця розриву [133,156]. В ретроспективному дослідженні серії випадків було показано, що це підвищує результативність ТМ дренивання ПКПЗ [632]. Якщо розрив ГППЗ не вдається перекрити, ТМ стенти залишають до тих пір, поки роз'єднаний від решти паренхіми хвіст ПЗ не припинить секретувати панкреатичний сік (як правило, на довгі роки) [133]. У ретроспективному дослідженні серії з 29 випадків було виявлено, що видалення ТМ стентів після припинення запального процесу ПКПЗ призводило до рецидиву ПКПЗ у половині випадків [157]. ТМ дренивання на фоні невиявленого розриву протоки ПЗ або з'єднання ПКПЗ із закупореною протокою ПЗ є менш перспективним щодо успішного довгострокового результату лікування. Частота успішних спроб ТПД досягає максимального показника рівня 60% [78]. Періінтервенційна антибіотикопрофілактика перед ЕРХПГ є обов'язковою при підозрі на ПКПЗ або в разі, якщо саме ПКПЗ і є показанням для проведення ЕРХПГ або панкреатографії. Без антибіотикопрофілактики частота пов'язаного з втручанням інфікування псевдокіст і панкреатичних абсцесів після ЕРХПГ зростає [217].

Питання 4-4.9: Яка роль патологічних змін у протоках і каменів у протоці ПЗ при наявності ПКПЗ?

Твердження 4-4.9. Якщо є камені в протоці ПЗ псевдокісту слід лікувати в межах

загального лікувального підходу. **(GRADE 1B, середня погодженість).**

Коментарі. Відносним показанням для лікування кіст ПЗ є наявність ХП на фоні патології протоки ПЗ або каменів у протоках ПЗ, оскільки в цьому випадку частота спонтанного припинення запальних процесів кісти, навіть при невеликих її розмірах, становить не більше 10-26% через наявність умов для постійного запального процесу [78].

Питання 4-4.10: Коли слід проводити стентування протоки ПЗ?

Твердження 4-4.10. ЕТ, спрямована на усунення обструкції протоки ПЗ, може виконуватися в пацієнтів з ПКПЗ, престенозним розширенням протоки або на фоні формування свища. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. ПКПЗ зберігаються через обструкцію протоки ПЗ при наявності престенозних розширень проток або свищів, якщо ці стенози блокують дренажування. У таких випадках рекомендується лікування обструкції протоки ПЗ.

Питання 4-4.11a: Чи підлягають лікуванню судинні псевдоаневризми?

Твердження 4-4.11a. Судинні псевдоаневризми, які розвиваються вторинно на фоні ХП, необхідно лікувати. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. Порівняльні дослідження активного лікування судинних псевдоаневризмів і простого спостереження відсутні. Також немає досліджень, в яких вивчався б найкращий момент для лікування судинних псевдоаневризмів в різні періоди часу.

Питання 4-4.11b: Який метод вибору для лікування судинних псевдоаневризмів?

Твердження 4-4.11b. Ангіографічна емболізація є методом вибору для псевдоаневризми з кровотечею. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. Якщо псевдоаневризма виявлена поблизу ПКПЗ, слід розглянути можливість проведення селективної ангіографічної емболізації, перш ніж намагатися дренажувати ПКПЗ, оскільки кровотечі, пов'язані з ПКПЗ, несуть високий ризик смерті [34, 126]. Операцію розглядають як варіант лікування другої лінії, якщо емболізація не змогла усунути кровотечу [322, 530, 655].

З цього питання було проведено СО з аналізом серії випадків та історій хвороби [655]. В цьому огляді показник успішності ангіографічного лікування становив 66%. Частота ускладнень була нижчою, ніж при хірургічному лікуванні; крім того, процедура вимагала більш короткого перебування в стаціонарі. Хірургічне втручання проводять пацієнтам з хорошим загальним станом здоров'я, у яких немає гострої кровотечі і в яких операція також показана для лікування інших ускладнень ХП.

Питання 4-4.12: Який мінімальний період спостереження до ендоскопічного втручання через ПКПЗ після гострого нападу ХП?

Твердження 4-4.12. На фоні нещодавнього нападу гострого панкреатиту або в разі, коли ПКПЗ не виявляється при попередніх дослідженнях, ПКПЗ слід спостерігати протягом щонайменше шести тижнів, щоб дати час на спонтанне припинення запального процесу або дозрівання стінки кісти [676]. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Для розмежування гострого випоту і скупчення рідини з або без некрозу від раніше не діагностованого хронічного скупчення рідини виконують МРТ і/або ендозУЗД. Терміни лікування в разі некрозу через загострення ХП повинні бути аналогічні рекомендованим при гострому панкреатиті: для пацієнтів з доведеним або підозрюваним

інфікованим некротизуючим панкреатитом інвазивне втручання слід, по можливості, відкласти принаймні на чотири тижні після первинного виявлення, щоб дати час скупченню рідини «відгородитися» [355]. ЕндоУЗД і МРТ є найбільш ефективними методами оцінки наявності детриту у відмежованих стінкою некротизованих ділянках тканини ПЗ [95, 495].

Панкреатичний біль (РГ9)

Питання 5-1: Яке природний перебіг болю при ХП?

Твердження 5-1.1. Біль є першим проявом ХП у більшості пацієнтів. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Біль є найбільш інвалідизуючим і домінуючим симптомом у пацієнтів з ХП. Незважаючи на те, що в деяких дослідженнях було встановлено, що значна частина (5-50%) пацієнтів не вказують на біль, останні дослідження свідчать про те, що в більшості пацієнтів спостерігається минулий або постійний біль різного ступеня тяжкості [69, 151, 528, 660]. У нещодавньому дослідженні, присвяченому вивченню характеру болю у 106 пацієнтів з ХП, тільки в 6% випадків біль був відсутній [525]. Природа походження болю поки залишається не цілком зрозумілою, але, ймовірно, її патогенез має полікомпонентний характер, тому перша поява болю може значно варіюватися [476]. Раніше вважалося, що біль є результатом структурних змін у залозі, таких як протокові стриктури і камені, що супроводжуються місцевою тканинною гіпертензією [477, 504]. Незважаючи на те, що це може бути справедливо для окремих пацієнтів і на ранній стадії захворювання, біль швидко набуває більш «нейрогенного» характеру в тих випадках, коли спостерігаються великі зміни в інтрапанкреатичних нервах [127]. Внаслідок цього відбувається сенситизація центральної нервової системи, і виникає низка персистуючих нейропластичних змін. Висловлюється припущення про те, що біль при ХП має нейропатичне походження [208, 478, 525]. Таким чином, ймовірно, можна говорити про еволюцію характеру болю в часі - від початкових стадій, в яких переважають «справжні вісцеральні болі», до нейропатичного болю з незворотною центральною сенситизацією. Однак ця гіпотеза вимагає підтвердження і проведення наглядових досліджень.

Твердження 5-1.2. Відсутні дані, які свідчать про «загасання» болю у всіх пацієнтів з тривалим ХП. **(GRADE 2C, середня погодженість).**

Коментарі. Було висловлено припущення, що деструкція панкреатичної паренхіми через тривале запалення рано чи пізно призведе до зменшення болю («загасання»), особливо у пацієнтів з алкогольним ХП [151]. Тимчасом як в деяких дослідженнях зазначалося зменшення болю під час динамічного спостереження, інші дослідження показали зворотне. Наприклад, у пацієнтів з алкогольним ХП безбольовий період тривалістю не менше двох років спостерігався у 50% пацієнтів з ХП за 6 років і у 80% пацієнтів за 10 років після першого зареєстрованого нападу панкреатиту. При неалкогольному ХП безболісний перебіг спостерігався приблизно у 30% пацієнтів за період 6 років після першого зареєстрованого нападу панкреатиту [19, 151]. В іншому дослідженні полегшення больового синдрому спостерігалось у 73% пацієнтів під час спостереження протягом >5 років [69].

У пацієнтів з ідіопатичним і алкогольним ХП біль зменшився або зник у 64-77% випадків протягом медіанного періоду спостереження 12-25 років [152]. У підгрупах пацієнтів, які перенесли (67-74%) або що не перенесли (56-79%) операцію на ПЗ, різниця

майже відсутня [152]. Однак в інших дослідженнях повідомлялося про випадки рецидивів больових нападів у 50% пацієнтів з алкогольним ХП і в 38% пацієнтів з неалкогольним ХП після періоду спостереження більше 10 років з невеликими відмінностями в перебігу больового синдрому між двома групами [453]. Проте ці результати не були підтверджені в більш пізніх дослідженнях, навпаки - було виявлено, що біль з часом у більшості пацієнтів не зникає [660].

Твердження 5-1.3. Відсутні переконливі дані на користь того, що ендокринна та екзокринна недостатність ПЗ пов'язані з полегшенням больового синдрому. **(GRADE 2C, середня погодженість).**

Коментарі. Ендокринна та екзокринна недостатність ПЗ асоціювалися з полегшенням больового синдрому. Дослідження показали, що в пацієнтів, у яких зник больовий синдром, спостерігалася більш виражена недостатність ПЗ, ніж у пацієнтів з болем. В одному з досліджень повідомлялося, що частота ендокринної та екзокринної недостатності становила приблизно 20% і 55% через шість років і 50% і 80% через 10 років з моменту початку захворювання, відповідно [19]. В інших дослідженнях було виявлено відмінності в частоті недостатності ПЗ у пацієнтів з ХП залежно від наявності болю, наприклад, недостатність спостерігалася в 31% випадків безболісного ХП і в 3% випадків ХП з больовим синдромом [159]. Однак в інших дослідженнях повідомлялося про те, що розвиток недостатності ПЗ не зробив значного впливу на перебіг болю, оскільки 54% (алкогольний ХП) і 73% (неалкогольний ХП) пацієнтів все ще відчували напади болю, незважаючи на наявність ЗНПЗ [152, 453].

Проведено всього декілька досліджень, присвячених цій темі, до того ж часто з різними критеріями відбору пацієнтів, різними методами оцінками функції ПЗ і різними визначеннями больового синдрому і його відсутності, а також із включенням змішаних груп пацієнтів, яким проводилися і не проводилися втручання (хірургічне та ендоскопічне).

Питання 5-2: Чи впливає біль на ЯЖ пацієнтів з ХП?

Твердження 5-2. Було показано, що інтенсивність болю і перебіг болю в часі (постійний або скороминущий біль) знижують ЯЖ пацієнтів з ХП. **(GRADE 1A, висока погодженість).**

Коментар. Показано, що і висока інтенсивність болю, і постійний біль знижують ЯЖ пацієнтів з ХП і асоціюються з більш високими показниками інвалідизації та виснаженням ресурсів здоров'я у пацієнтів порівняно з тимчасовим болем [480, 491, 660].

Питання 5-3: Який(і) тип(и) і причини болю слід досліджувати (діагностувати) при ХП?

Твердження 5-3. Панкреатичні та екстрапанкреатичні ускладнення можуть відіграти свою роль у розвитку болю в окремих пацієнтів і повинні ретельно вивчатися (виявлятися) на момент встановлення діагнозу і при наростанні інтенсивності болю. **(GRADE 1B, висока погодженість)**

Коментарі. Механізми, що лежать в основі болю при ХП, складні й дуже відрізняються між пацієнтами. Низку панкреатичних і екстрапанкреатичних причин болю слід ретельно дослідити (діагностувати) і лікувати. Як повідомлялося, пептичні виразки, рак травного тракту та інші супутні захворювання мають підвищену поширеність при ХП [442]. Крім

того, псевдокісти та обструкція ДПК або ЗЖП є суттєвими причинами болю, їх необхідно діагностувати із застосуванням відповідних методів радіологічної діагностики, а потім належним чином лікувати [476].

Патологічні зміни ПЗ, такі як камені та стриктури протоки, а також «запальні маси» в голівці ПЗ розглядаються більшістю клініцистів як значні джерела болю і є підставою для інвазивного лікування. До нього відносяться ендоскопічне видалення каменів, дилатація та стентування протоки ПЗ, а також хірургічні резекції та дренування [388]. Однак між морфологією ПЗ і болем немає прямого зв'язку [289]. При обстеженні великої групи пацієнтів явне джерело болю встановити не вдалося, і багато хто з цих пацієнтів, діагноз яких зазвичай позначають як «ХП з мінімальними змінами», можуть страждати від нейрогенного болю [477]. Зрештою, в частини пацієнтів побічні ефекти медикаментозного лікування, наприклад, синдром опіюїд-індукованої кишки, а також ендоскопічні та хірургічні ускладнення можуть призводити до розвитку болю [44].

Питання 5-4: Як слід оцінювати біль при ХП?

Твердження 5-4. Біль при ХП слід досліджувати з використанням багатовимірної підходу, який охоплює оцінку інтенсивності болю, характер болю і його вплив на повсякденну активність та ЯЖ. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Біль являє собою комплексну проблему, тому для його оцінки рекомендується використовувати багатовимірний підхід і реєструвати ефекти лікування. Додатково до інтенсивності болю, який реєстрували як єдиний результат лікування в більшості попередніх досліджень, необхідно також реєструвати характер болю з плином часу, обмеження повсякденної активності та ЯЖ пацієнта, щоб фіксувати різні аспекти болю [572].

Інтенсивність болю необхідно документувати з використанням числової шкали, такої як візуальна аналогова шкала (ВАШ). Крім того, слід враховувати зміну болю за часом (постійний або тимчасовий біль) і частоту больових нападів [480, 660]. Для оцінки впливу болю на ЯЖ пацієнтів використовувалися різні опитувальники, але тільки опитувальник QLQ-C30 Європейської організації з досліджень і лікування злоякісних пухлин (EORTC) було офіційно затверджено для застосування при ХП [132]. Розроблено шкалу болю за Izbicki, спрямовану на фіксування деяких із вищезазначених параметрів болю, яка забезпечує інтегральний показник, що ґрунтується на частоті больових нападів, оцінці інтенсивності болю (ВАШ), використанні анальгетиків і тривалості періоду непрацездатності [550]. Однак у пацієнтів з ХП ця шкала ніколи не піддавалася суворій оцінці.

Питання 5-5: Чи впливає на біль при ХП відмова від куріння і вживання алкоголю?

Твердження 5-5. Відмова від вживання алкоголю і, можливо, від куріння зменшують біль при ХП. **(GRADE 1B, середня погодженість).**

Коментарі. Відмова від алкоголю благотворно впливає на прогресування захворювання і больовий синдром у пацієнтів з алкогольним ХП [6, 630]. Крім того, все більше доказів вказують на те, що куріння є важливим і незалежним чинником ризику ХП і прискорює прогресування хвороби [64, 620]. Отже, пацієнтам настійно рекомендується кинути палити, хоча зв'язок між курінням і больовим синдромом при ХП поки ще тільки належить визначити.

Питання 5-6: Чи впливає призначення препаратів панкреатичних ферментів на больовий синдром при ХП?

Твердження 5-6. Призначення препаратів ферментів ПЗ для лікування больового синдрому при ХП застосовувати не слід. **(GRADE 1B, середня погодженість).**

Коментарі. ЗТФПЗ як спосіб лікування больового синдрому при ХП була предметом вивчення в кількох рандомізованих дослідженнях. Полегшення больового синдрому спостерігалось тільки при введенні препаратів ферментів ПЗ без кишковорозчинної оболонки, тоді як препарати, вкриті кишковорозчинною оболонкою, не продемонстрували взагалі ніяких ефектів щодо болю [519]. Мета-аналіз, який об'єднував всі дослідження, не виявив впливу ферментів на полегшення больового синдрому при ХП [158]. Проте, поєднання в одному мета-аналізу даних з цих двох типів ферментних препаратів, ймовірно, є недоцільним, враховуючи їх різноманітні механізми дії [682]. На сьогодні призначення препаратів ферментів ПЗ не рекомендується застосовувати для лікування больового синдрому при ХП, хоча вони можуть чинити благотворний вплив на абдомінальний дискомфорт, пов'язаний із ЗНПЗ (наприклад, газоутворення і здуття живота).

Питання 5-7: Чи впливає на біль при ХП лікування антиоксидантами?

Твердження 5-7. Антиоксиданти не рекомендується призначати для лікування больового синдрому при ХП. **(GRADE 1B, середня погодженість).**

Коментарі. В одному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні з Індії було показано, що антиоксидантна терапія асоціювалася з достовірним і тривалим полегшенням болю [563], проте ці результати не були підтверджені в подальшому дослідженні з Північної Америки [23]. Можливе пояснення цих протиріч може бути пов'язано з відмінностями в популяціях досліджень; якщо в індійське дослідження здебільшого входили пацієнти з трофічним кальцифікуючим панкреатитом і мальнутріцією (а, отже, з аліментарною недостатністю антиоксидантів), то в американському дослідженні була вибірка більш літніх пацієнтів, у яких основною етіологією ХП було зловживання алкоголем і які мали нормальний нутритивний статус. Отже, ефективність антиоксидантної терапії може бути пов'язана з етіологією ХП і асоційованою з ним мальнутріцією [284]. Нещодавній Кокранівський огляд показав, що «поточні дані свідчать про те, що антиоксиданти можуть злегка зменшувати біль у пацієнтів з ХП. Клінічна значущість цього невеликого зниження невизначена, тому потрібні додаткові докази [22]. Наявних у сукупності доказів недостатньо, щоб рекомендувати рутинне застосування антиоксидантної терапії для типового західного пацієнта з алкогольним ХП.

Питання 5-8: Які анальгетики рекомендуються для купірування больового синдрому при ХП?

Твердження 5-8. Стандартні клінічні рекомендації щодо медикаментозної знеболювальної терапії при ХП відповідають принципам «ступеневого» підходу Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. «Сходи знеболення» ВООЗ було запропоновано для лікування болю, пов'язаного з онкологічними захворюваннями (тобто не хронічного болю). Цей підхід ґрунтується на послідовному введенні препаратів зі зростаючою анальгетичною активністю, підбір доз яких здійснюється до тих пір, поки не буде досягнуто знеболюючого

ефекту [370]. Кращим анальгетиком 1-го рівня є парацетамол через його обмежені побічні ефекти, тоді як нестероїдних протизапальних препаратів рекомендується уникати через їх здатність пошкоджувати слизову оболонку травного тракту [647].

Коментар робочої групи: *Задовільного знеболювання можна також досягнути призначенням метамізолу натрію. Доцільне також використання спазмолітиків (мебеверину, дротаверину, папаверину, гіосцину бутілброміду), особливо за наявності супутньої біліарної патології.*

За необхідності пацієнтам з ХП з групи високого ризику розвитку пептичних виразок слід призначати ІПП.

Трамадол є кращим анальгетиком 2-го рівня; він, як було показано, в пацієнтів з ХП перевершує за ефективністю морфін і має менше побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту при однаковому рівні знеболення [195]. Незважаючи на спірність цієї аргументації, подібний ефект, можливо, пов'язаний з численними периферичними і центральними діями цього лікарського засобу порівняно з традиційними опіоїдами.

Анальгезія 3-го рівня охоплює групу сильних опіоїдів, таких як морфін, які широко використовуються для полегшення болю при ХП. Ця група лікарських засобів відрізняється високим потенціалом розвитку наркотичної залежності та численними побічними ефектами, але, на жаль, інших сильних анальгетиків просто немає. Опіїдна терапія в цій групі пацієнтів може бути пов'язана з великими труднощами, оскільки в підгрупі пацієнтів з алкогольним панкреатитом є схильність до розвитку залежності. До того ж, метаболізм багатьох опіоїдів залежить від збереженої функції печінки та кишечника, який саме відсутній у багатьох пацієнтів [149]. Хоча це й не було описано в цій конкретній групі пацієнтів, але є істотні відмінності в позитивних і негативних ефектах у різних опіоїдів. Однак дослідження на тваринах і в людини дозволяють припустити, що деякі препарати, наприклад, оксикодон, можуть бути більш ефективними в ослабленні вісцерального болю, зокрема болю від ХП [205, 342, 603]. Це також слід враховувати, оскільки деякі пацієнти можуть не переносити один опіїд, але отримувати ефективне знеболення за допомогою іншого. Це обґрунтування для ротації опіїдних препаратів може допомогти при лікуванні тяжких пацієнтів [149].

Показання для терапії опіоїдами відповідають стандартним рекомендаціям, хоча дещо відрізняються в різних країнах; для ознайомлення зі всебічним оглядом читач відсилається на веб-сайт: <http://americanpainsociety.org/uploads/education/guidelines/chronic-opioid-therapy-cnsp.pdf>. Загалом, слід використовувати мінімально можливу дозу, і приймати препарат тільки перорально, щоб уникнути ескалації дози і розвитку залежності. Зверніть увагу, що в багатьох пацієнтів (до 50% пацієнтів з хронічним боєм) опіїди не знімають біль, і в таких випадках лікування опіоїдами необхідно припинити. Трансдермальне застосування опіоїдів не рекомендується вибирати як опіїдну терапію першої лінії, його слід приберегти для пацієнтів, у яких є проблеми з прийомом таблеток і при підозрі на мальабсорбцію [469]. Лікар також повинен розуміти, що дисфункція кишечника, спричинена опіоїдами, може призвести не тільки до закріпів, а й до багатьох інших симптомів, наприклад, до рефлюксу, підвищеного газоутворення і здуття живота, які самі собою можуть викликати больові відчуття [468]. Таким чином, поступове зниження дози опіоїдів або антагоністів опіоїдів, які чинять місцеві ефекти на кишечник, може зменшувати больові відчуття і пов'язані з ними симптоми [476]. Зрештою, за наявними оцінками,

приблизно у 5% пацієнтів, які отримують опіоїдну терапію, може розвиватися «наркотичний кишковий синдром», який являє собою парадоксальне посилення болю в животі на фон збільшення дози опіоїдів [170]. Це відповідає опіоїдній соматичній гіперальгезії, і єдиний варіант лікування цього стану - поступове зниження дози опіоїдів.

Ад'ювантні анальгетики являють собою гетерогенну групу препаратів, які спочатку були розроблені для інших, не пов'язаних з больовим синдромом, показань, до них відносять антидепресанти, протисудомні засоби (включаючи габапентиноїди) та анксиолітики. Хоча ад'ювантні анальгетики широко використовувалися в клінічній практиці для лікування болю при ХП, у плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні вивчався тільки прегабалін, препарат з групи габапентиноїдів, який, як було виявлено, забезпечує помірне знеболювання з відносно обмеженою кількістю побічних ефектів [525]. Однак окремим пацієнтам можуть бути рекомендовані антидепресанти в низьких дозах, зокрема, кращими можуть бути інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну через більш сприятливий профіль небажаних ефектів. Для пацієнтів з тяжким і виснажливим болем рекомендується використовувати більш агресивний підхід «зверху вниз» (від більш сильних до менш сильних препаратів), що передбачає використання опіоїдів у поєднанні з ад'ювантними анальгетиками як терапії першої лінії [519].

Коментар робочої групи: в Україні ведення пацієнтів з хронічним больовим синдромом здійснюється згідно з чинним стандартом медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих і дітей».

Питання 5-9: Чи ефективна ЕТ для лікування болю при ХП?

Твердження 5-9.1. ЕТ ефективна в пацієнтів з обструктивним типом панкреатичного болю і у пацієнтів з розширеною протокою ПЗ. **(GRADE 2C, середня погодженість).**

Твердження 5-9.2. ЕТ може бути корисною як сполучна ланка з хірургічним втручанням. **(GRADE 1B, середня погодженість).**

Твердження 5-9.3. Ендоскопічне дренування як спосіб лікування менш ефективне і має більш короткостроковий ефект порівняно з хірургічним втручанням. **(GRADE 1B, середня погодженість).**

Коментарі. Загалом, хірургічні способи лікування можуть бути більш ефективними для полегшення болю при ХП [228, 406, 543].

. Відповідно до клінічних рекомендацій ESGE [218], німецьких рекомендацій S3 [229], рекомендацій Іспанського панкреатичного клубу [625,626], бельгійського узгодженого протоколу з ХП [38], узгоджених італійських рекомендацій з ХП [368] та інших публікацій, ЕТ для ХП з больовим синдромом показана в пацієнтів з обструктивною формою ХП через стриктури і внутрішньопотокові камені [216, 448, 654]. Метою цієї терапії є декомпресія заблокованої ГППЗ. Однак, як і у випадку з хірургічним втручанням, у всіх дослідженнях як контроль використовувалися дані анамнезу, порівнювалися різні види активного лікування або були інші методичні недоліки [228,406]. Отже, ні природна динаміка розвитку болю, ні сильний ефект плацебо, який асоціюється з інвазивними процедурами, не враховувалися [332], що обмежує можливість узагальнення результатів досліджень.

З огляду на ці обмеження, ЕТ виявилася ефективною при короткостроковому періоді спостереження в пацієнтів з обструктивним ХП з больовим синдромом, оскільки вона дозволяла зменшити кількість госпіталізацій через панкреатичний біль і зменшити

вживання анальгетиків [543]. Таким чином, ЕТ можна рекомендувати як терапію першого вибору в пацієнтів з обструктивним ХП, також вона може слугувати сполучною ланкою в ситуаціях, коли показано хірургічне лікування, яке рано чи пізно буде проведено.

Коментар робочої групи: при лікуванні загострень та ускладнень ХП в умовах стаціонару призначається інфузійна терапія перфузійними розчинами з метою детоксикації.

Питання 5-10: Чи ефективна ЕУХЛ у лікуванні болю при ХП?

Твердження 5-10.1. ЕУХЛ-терапія вважається ефективним методом дроблення каменів у ГППЗ. **(GRADE 2C, слабка погодженість).**

Твердження 5-10.2. ЕУХЛ чинить знеболюючий ефект у пацієнтів з ХП. **(GRADE 2B, погодженість відсутня).**

Коментарі. ЕУХЛ-терапія при больовому ХП показана в тих випадках, коли камінь блокує ГППЗ, а можливість ендоскопічної екстракції каменю обмежена через його розмір і розташування, а також наявність стриктури ГППЗ [218]. ЕУХЛ-фрагментація каменю потенційно може очистити протоку ПЗ і відновити потік секрету по ній [659].

ЕУХЛ-терапія та її ефекти було вивчено в декількох дослідженнях [318]. В одному рандомізованому дослідженні, в якому порівнювали проведення тільки ЕУХЛ з ЕУХЛ у поєднанні з ЕТ, достовірних відмінностей не було виявлено [654]. В інших дослідженнях комбіноване проведення ЕТ і ЕУХЛ-терапії запобігало болю ефективніше, ніж тільки ЕУХЛ [266]. Однак відстрочені ефекти ЕУХЛ-терапії залежать від правильного проведення методу за показаннями для дроблення каменів: ЕУХЛ-терапія ізольовано може бути ефективною, якщо розмір каменю >5 мм, камінь знаходиться в головці або в тілі ПЗ, і стриктури ГППЗ відсутні [404]. Однак при великих каменях з стриктурою протоки ПЗ ЕУХЛ слід поєднувати з ЕТ.

Питання 5-11: Чи ефективні інші методи лікування в окремих випадках больового ХП?

Твердження 5-11. Деякі методи лікування, такі як ендоУЗД з блокадою сонячного сплетення, блокадою черевних нервів, стимуляція спинного мозку, транскраніальна магнітна стимуляція і голковколювання, можуть бути ефективними в окремих випадках больового ХП. **(GRADE 1C, середня погодженість).**

Коментарі. Черезшкірна блокада сонячного сплетіння успішно використовується для лікування болю при раку ПЗ у пацієнтів з короткою тривалістю життя, проте цей метод залишається спірним для ХП. Порівняно з заднім «сліпим» доступом, який використовували раніше, трансгастральні блокади сонячного сплетення під контролем ендоУЗД вважаються більш безпечними щодо ризику серйозних ускладнень, таких як параплегія і пневмоторакс [460]. Використовується місцева анестезія, оскільки нейродеструктивні методи із застосуванням алкоголю або фенолу протипоказані через високий ризик синдромів тяжкої деаферентації. Дослідження показали зменшення болю і зниження прийому опіоїдів протягом обмеженого періоду часу. Проте, блокади сонячного сплетення під контролем ендоУЗД не можна рекомендувати як стандартну терапію болю при ХП, оскільки тільки досягти зменшення болю вдається тільки в половини пацієнтів. Крім того, позитивний ефект є короточасним, оскільки менше 10% пацієнтів відчують полегшення болю протягом більше 24 тижнів [77]. Типові побічні ефекти терапії під контролем ендоУЗД, які спостерігалися в 40% пацієнтів, включають тимчасове посилення

болю, а також діарею і зниження артеріального тиску через домінування парасимпатичної активності [436].

Іншими способами блокування передачі больових імпульсів є радіочастотна терапія і трансторакальна блокада черевних нервів. Після діагностичної блокади місцевим анестетиком виконується радіочастотний вплив і спричинені ним пошкодження на рівні хребців ThXI і ThXII можуть давати знеболюючий ефект. За наявними даними, трансторакальна спланхнектомія сприяє зменшенню частоти та інтенсивності нападів болю, так само як і прийом опіоїдів. У нещодавно проведеному огляді, який включав 16 досліджень і 484 пацієнтів, було показано, що 62% всіх пацієнтів відповіли на лікування (яке було розцінено як успішне), а застосування опіоїдів знизилося з 85% до 49% випадків на фоні середнього періоду спостереження тривалістю 21 місяць [526]. Однак більшість пацієнтів продовжували страждати від болю; крім того, в жодному дослідженні не було групи плацебо. При очікуваній плацебо-опосередкованій відповіді на рівні 30% [433], наявні дані свідчать не на користь широкого застосування спланхнектомії при ХП, але окремим пацієнтам, у яких стандартна знеболювальна терапія виявилася неефективною, вона може бути показана.

Інtrateкальна морфінова терапія за допомогою безперервної інфузійної помпи була описана в дослідженні серії випадків і показала хороший анальгетичний ефект [361]. Променева терапія на ПЗ також вивчалася як метод лікування болю при ХП [679]. В останньому дослідженні одноразова доза опромінення на рівні 8 Гр призводила до повного зникнення симптомів у 13 з 15 пацієнтів [423]. Однак ці дослідження необхідно повторити в межах контрольованої схеми, перш ніж такі методи лікування можна буде рекомендувати для застосування в клінічній практиці.

Було показано, що стимуляція спинного мозку за допомогою розміщення епідурального електрода на рівні TVI–TVII полегшує різні види вісцерального болю, включаючи біль при ХП [377]. Проте, ефект цієї маніпуляції при ХП все ще потребує вивчення і підтвердження в контрольованих дослідженнях. Транскраніальна магнітна стимуляція - неінвазивний метод, який також застосовувався для лікування хронічного болю різного походження. У плацебо-контрольованому дослідженні було показано, що цей метод зменшує біль, пов'язаний з ХП [71]. Незважаючи на те, що це була II фаза дослідження, його результати є цікавими, оскільки

не було зафіксовано майже ніяких побічних ефектів. Таким чином, стимуляція спинного мозку і транскраніальна магнітна стимуляція можуть використовуватися в окремих клініках/відділеннях з достатнім досвідом, проте наявні дані все ще вважаються попередніми і вимагають подальших досліджень.

Є результати всього лише кількох досліджень, в яких «справжня» акупунктура порівнювалася з «плацебо-акупунктурою». Більш раннє дослідження не показало ефекту від електроакупунктури і черезшкірної електростимуляції нервів при ХП, хоча в групі лікування акупунктурою спостерігалось більш виразне полегшення болю за ВАШ [2]. Однак це дослідження мало недоліки, оскільки в групі плацебо режим «засліплення» (тобто нерозуміння, використовується «справжня» акупунктура чи «акупунктура-плацебо») був ненадійним. Більш пізні дослідження, в яких використовувалася вдосконалена методика імітації лікування, показали, що електроакупунктура є більш ефективним методом у лікуванні післяопераційного болю, тому можна очікувати аналогічного впливу і при больовому ХП [207]. Оскільки акупунктура майже нешкідлива і не має побічних ефектів,

це може стати цікавою темою для подальших досліджень і метод може виявитися ефективним в окремих пацієнтів.

Питання 5-12: Який оптимальний хірургічний підхід для полегшення болю при ХП?

Твердження 5-12. Резекція, декомпресія або змішані хірургічні методи забезпечують знеболювання, що зберігається з плином часу приблизно у 80% пацієнтів. Проте, оскільки дослідження проводилися без контролю плацебо, ефект хірургічного втручання залишається спірним. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Пацієнтам з ХП може бути показано хірургічне втручання для полегшення болю. Логічне обґрунтування полягає в тому, що біль може бути спричинений підвищеним внутрішньопротоковим і/або паренхіматозним тиском, обумовленим порушенням дренажу панкреатичного соку в ДПК, або викидом медіаторів запалення з утворень, зазвичай розташованих у головці ПЗ. Водночас, недавні повідомлення в літературі не підтверджують твердження про те, що з болем пов'язані виключно мікро- / макроструктурні зміни ПЗ, оскільки в багатьох пацієнтів, певно, відіграють роль інші механізми, наприклад, ураження нервових стовбурів [60, 289, 477, 510].

Крім того, всі хірургічні дослідження порівнювали між собою різні методи й не мали контрольної групи плацебо. Отже, до уваги не було прийнято природний перебіг хвороби та ефекти плацебо. З іншого боку, дуже висока ефективність знеболювання в багатьох дослідженнях серій випадків (до 90%) вказує на реальний ефект в окремих пацієнтів. У багатьох країнах інвазивне лікування рекомендовано пацієнтам, у яких біль не вдається контролювати без використання сильних опіоїдів, які мають ризик побічних ефектів і розвитку залежності. Незважаючи на те, що опіоїдна терапія може призводити до дисфункції кишечника, яка сама собою може викликати біль, таке показання для хірургічного втручання залишається неясним, оскільки так звані слабкі опіоїди і ад'ювантна терапія також можуть викликати звикання, а в деяких пацієнтів - подібні або навіть більш тяжкі побічні ефекти [252]. В різних дослідженнях порівнювали хірургічні варіанти втручання і ЕТ при болю на фоні ХП, і більшість з них документально підтверджували суттєве полегшення болю в пацієнтів, які перенесли різні, зокрема резекуючі операції [169, 175, 228, 496, 542, 565]. Крім того, два з цих досліджень показали значну перевагу хірургічних втручань над ЕТ в купіруванні болю у пацієнтів з обструкцією протоки ПЗ [228, 543]. За цим же принципом одне спостережне дослідження показало, що інвазивні методи лікування (ендотерапія/або операція) перевершували консервативне (медикаментозне) лікування [216]. Отже, в підсумку, операція може бути варіантом лікування при больовому ХП, однак переконливих даних щодо показань для операції і термінів її проведення дуже мало.

Хірургічні варіанти лікування больового синдрому поділяються на три категорії: (а) декомпресія (з акцентом на протокову гіпертензію), (б) резекція (з акцентом на «запальні маси» в головці ПЗ) і (в) поєднані методи (див. розділ 4.1.7).

а. Методи декомпресії рекомендуються пацієнтам з розширеною ГППЗ (> 7-8 мм) [473], без «запальних мас». Ці операції являють собою досить прості процедури з низьким ризиком післяопераційних ускладнень і екзокринної та ендокринної недостатності. Забезпечують знеболювання у 66-91% пацієнтів, дають низькі показники захворюваності (20%) і смертності (2%) [228]. Однак віддалені результати показують, що в 50% пацієнтів розвиваються рецидиви болю [365].

б. Резекція показана пацієнтам із «запальною масою» або постобструктивним ХП, що вражає тіло або хвіст ПЗ [400, 521], частково ґрунтується на переконанні, що головка ПЗ є «водієм ритму» для больового синдрому. ПД забезпечувала тривале знеболення приблизно в 75% пацієнтів [293], хоча досить значними є показники віддаленої післяопераційної захворюваності, яка охоплює до 20% випадків [611], і більшість авторів схиляються до більш консервативних змішаних методів лікування, які включають резекцію та дренування.

в. Змішаний підхід ґрунтується на видаленні «запальної маси» в головці З і дренуванні блокованої ділянки ПЗ (в тілі та хвості). Найбільш широко використовуваними методиками є операція зі збереженням ДПК (операція Бегера) або операція Фрея, яка передбачає висічення частини головки ПЗ, схоже з поздовжньою панкреатоєюностомією [286]. В цьому випадку ДПК та інтрапанкреатична жовчна протока зберігаються, що дає переваги в контексті післяопераційного нутрітивного статусу, екзокринної функції ПЗ, уповільнення випорожнення шлунка і ЯЖ. У РКД змішані втручання показали короткочасне полегшення болю у 70-100% пацієнтів і довгострокове полегшення болю в 82-100% випадків [175, 177].

Інші хірургічні методи, які можуть бути ефективними при панкреатиті «малих проток» без «запальних мас», включають поздовжнє V-подібне висічення вентральної ділянки ПЗ у поєднанні з поздовжньою панкреатоєюностомією [262]. Тотальна панкреатектомія з трансплантацією острівцевих клітин є найбільш агресивним хірургічним методом, хоча щодо цього варіанту накопичено неякісні дані, не кажучи вже про наявність очевидної систематичної помилки вибору. Проспективні рандомізовані дослідження, які порівнювали б тотальну панкреатектомію з іншими хірургічними методами лікування, відсутні. При оцінці через 5 років частота відсутності потреби в інсуліні виявилася значною (приблизно 50%); в дослідженні серій випадків спостерігалось зниження потреби в морфіні та поліпшення ЯЖ [640]. Водночас тотальну панкреатектомію у Європі проводять рідко, здебільшого через тривалі та віддалені ускладнення і рецидив болю в багатьох випадках. Іншими, менш поширеними показаннями для операції є ускладнення, які однозначно вимагають хірургічного втручання, такі як ПКПЗ і залучення протокової системи ПЗ і ДПК. На закінчення зазначимо, що резекція, декомпресія або змішаний хірургічний підхід дозволяють зменшити біль, який зберігається з плином часу приблизно у 80% пацієнтів, однак найкращим варіантом хірургічного лікування, певно, слід вважати операцію дренування в поєднанні з частковою резекцією головки ПЗ зі збереженням ДПК (дуоденумзберігаюча операція). Операція в більшості випадків за ефективністю перевершує ендоскопічне втручання, але для успішного результату необхідний правильний відбір пацієнтів у межах багатопрофільного підходу і направлення на операцію в належні терміни [635].

Харчування та мальнуріція (PG10)

Питання 6-1: Який ризик розвитку мальнуріції при ХП і які її причини? Твердження 6-1.1. У пацієнтів з ХП мальнуріція спостерігається часто. (GRADE 2B, висока погодженість).

Твердження 6-1.2. ЗНПЗ, анорексія як наслідок болю в животі, нудота і блювання, зловживання алкоголем та іншими речовинами, а також цукровий діабет можуть сприяти розвитку мальнуріції у пацієнтів з ХП. (GRADE 2C, висока погодженість).

Коментарі. Мальнутріцію можна визначити як «стан, обумовлений недостатнім засвоєнням або надходженням їжі, що призводить до зміни складу тканин організму (до зменшення нежирової маси тіла) і клітинної маси організму, внаслідок чого знижуються фізична і психічна функції, а також погіршується клінічний результат хвороби» [145, 243]. Європейське товариство клінічного харчування і метаболізму (ESPEN) нещодавно висловило припущення, що діагностичними критеріями мальнутріції слід вважати ІМТ <18,5 кг/м² або нез'ясовне зниження маси тіла (>10% незалежно від часу або >5% за три місяці) у поєднанні з низьким ІМТ (<20 кг/м² у пацієнтів віком <70 років або <22 кг/м² віком >70 років) або низьким індексом нежирової маси тіла <15 кг/м² для жінок і <17 кг/м² для чоловіків [145]. Однак мальнутріція має різні форми, а саркопенія (зменшення м'язової маси) і дефіцит певних поживних речовин часто виникають навіть при відсутності схуднення або патологічно низького ІМТ.

У кількох дослідженнях вивчався нутритивний статус у пацієнтів з ХП на основі антропометричних вимірювань та біохімічних аналізів крові на різні мікро- і макроелементи, проте отримані висновки і визначення виявилися суперечливими. Ось чому неможливо дати комплексну оцінку частоти мальнутріції при ХП. Як було неодноразово показано, в пацієнтів із ХП спостерігається більш низький ІМТ, ніж у контролі. Поширеність зниженої маси тіла серед пацієнтів з ХП, як було показано в дослідженні серії випадків, коливається в межах 8-39% [24, 25, 268, 327, 441, 552], при цьому в дослідженнях з Індії ці показники були вищими. Втрата маси тіла в пацієнтів із ХП, певно, є поширеним явищем, вона спостерігалася в 20% [25] і 49% [513] випадків. Проте, досліджень з вивчення поширеності низького ІМТ і/або зниженої маси тіла при ХП зовсім мало.

В дослідженнях, присвячених вивченню дефіциту різних жиророзчинних вітамінів, повідомлялося про такі показники його поширеності: 1-16% для дефіциту вітаміну А [123, 274, 383, 532, 533], 33-87% для дефіциту вітаміну D [123, 383, 532, 533], 2-27% для дефіциту вітаміну Е [29, 123, 383, 532] і 13-63% для дефіциту вітаміну К. Спостерігається значна гетерогенність між дослідженнями, які мають різну якість, а також відмінності в методах і діапазонах вимірювань. Незважаючи на те, що дефіцит жиророзчинних вітамінів за результатами біохімічних досліджень, певно, досить поширений, клінічні прояви такого дефіциту при ХП спостерігаються рідко; потрібні роки для їх розвитку і виникають вони тоді, коли в пацієнта є додаткова супутня патологія, наприклад, цукровий діабет, целиакія, або пацієнт знаходиться в післяопераційному періоді.

Дефіцит водорозчинних вітамінів при ХП виникає рідше, хоча досліджень на цю тему зовсім мало [390], проте необхідно враховувати ризик дефіциту вітаміну, який розвивається на фоні супутнього алкоголізму. Знижені сироваткові концентрації різних білків плазми крові - це також показники, які використовувалися як маркер мальнутріції і ЗНПЗ у пацієнтів із ХП. Низькі рівні білків плазми крові рідко зустрічалися в пацієнтів на ЗТФПЗ, які приймали участь в різних РКД [441, 677], але в спостережних дослідженнях відзначалися більш високі показники поширеності зниженого рівня альбуміну, преальбуміну/транстиретину і ретинол-зв'язуючого білка в діапазонах 6-30% [546, 605, 687], 12-37% [164, 546, 605] і 12-68% [164, 605], відповідно. У дослідженнях типу випадок-контроль у пацієнтів з ХП також вивчалися показники мінералів і мікроелементів, отримані результати в деяких випадках були суперечливими [390]. Більш низькі рівні цинку, селену [122] і магнію [605] спостерігалися в деяких [122, 605], але не у всіх дослідженнях, в яких пацієнтів з ХП порівнювали з контролем. Однак, незважаючи на

відмінності, встановлені в групах, більшість пацієнтів з ХП мають значення цих параметрів у межах норми, і частота клінічної маніфестації дефіциту в них є низькою [390,605].

Загалом, дослідженням, присвяченим нутритивному статусу пацієнтів із ХП, заважають такі фактори, як складність відбору пацієнтів, невеликі вибірки пацієнтів, різна частота супутньої ЗНПЗ і використання ЗТФПЗ, тому можливість узагальнення отриманих показників щодо дефіциту нутрієнтів викликає сумнів.

В жодному дослідженні не вивчалось конкретно відносно значення різних причин розвитку мальнутриції у пацієнтів із ХП. ЗНПЗ є найбільш важливою причиною розвитку мальнутриції при ХП і завжди повинна враховуватися при підозрі на мальнутрицію в цих пацієнтів [626].

Питання 6-2: Як виявляється мальнутриція у пацієнтів з ХП?

Твердження 6-2.1. Пацієнти з ХП повинні проходити первинний скринінг мальнутриції (IMT), а також за допомогою загального універсального скринінг-тесту недостатності харчування (MUST) або за допомогою стаціонарного скринінгу нутритивного ризику (NRS-2002). Зокрема, необхідно записувати весь раціон харчування, а також симптоми, пов'язані з недостатністю харчування, і симптоми, які мають підвищений ризик вторинної анорексії (біль, нудота і блювання). **(GRADE 1B, середня погодженість).**

Твердження 6-2.2. Необхідно виконати повне обстеження пацієнта при наявності асцити або набряків, яке повинно включати антропометричні вимірювання окружності плеча на рівні його середини, товщини складки шкіри над трицепсом і сили стиснення рукою.

(GRADE 2B, середня погодженість).

Твердження 6-2.3. Слід розглянути можливість проведення скринінгу дефіциту жиророзчинних вітамінів (A, D, E і K), цинку, магнію та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). **(GRADE 2A, середня погодженість).**

Коментарі. Скринінг нутритивного статусу повинен бути простим і швидким, для чого використовується загальнодоступний тест-скринінг MUST, який можна розширити до методу NRS-2002 в умовах стаціонару, крім того, він рекомендується ESPEN [236]. Незважаючи на те, що ці методи не розроблялися і не тестувалися спеціально для ХП, обидва мають високий рівень погодженості висновків різних дослідників ($k = 0,88 - 1,00$) у визначенні пацієнтів, яким необхідна медична корекція харчування. Ці методи були ретроспективно, а потім і проспективно схвалено в одному РКД за участю 212 пацієнтів [186, 190, 239]. У більш ранньому РКД було показано, що медична консультація з метою складання збалансованого раціону не менш ефективна, ніж комерційні харчові добавки, і що харчовий раціон і споживання поживних речовин з їжею необхідно оцінювати і коригувати на ранньому етапі [148].

Два проспективних дослідження за участю 58 і 62 пацієнтів з ХП показали значне зниження м'язової маси та жиру в організмі опорівняно з контролем [40,327]. Дефіцит жиророзчинних вітамінів, магнію, гемоглобіну, альбуміну, преальбуміну, ретинол-зв'язуючого білка та підвищений рівень HbA1c асоціювалися з недостатністю ПЗ [11,29,532, 605].

Питання 6.3: Які рекомендації щодо харчового раціону та споживання білків, жирів і вуглеводів можна дати пацієнтам з ХП?

Твердження 6-3.1. Пацієнтам, у яких відсутня мальнотріція і які добре харчуються, слід рекомендувати дотримуватися здорового харчування. У пацієнтів з порушеним харчовим статусом необхідна корекція ЗНПЗ. Поліпшення нутритивного статусу може бути досягнуто за допомогою оцінки нутритивного статусу та індивідуального консультування з харчування у досвідченого дієтолога. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Твердження 6-3.2. Слід уникати обмеження жирів в раціоні та дієти з дуже високим вмістом клітковини. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Твердження 6-3.3. Особам з недостатністю харчування (виснаженням) слід рекомендувати дрібне харчування невеликими висококалорійними порціями. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Твердження 6-3.4. Корекцію харчування проводять паралельно з ЗТФПЗ. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Необхідно залучити спеціалістів-дієтологів або нутриціологів [394, 684]. 60 пацієнтів з ХП і діагностованою мальнотріцією ($>10\%$ втрати ваги протягом шести місяців і/або $\text{IMT} < 18,5 \text{ кг/м}^2$) були рандомізовані для отримання індивідуальної консультації з харчування у досвідченого дієтолога або отримання пероральних харчових добавок з полімерними середньоланцюговими тригліцеридами (СЛТГ). Спостерігалось значне поліпшення антропометричних показників ($p = 0,001$), показників інтенсивності болю ($p = 0,001$) і мальабсорбції жиру ($p < 0,007$) в обох групах. Однак достовірна різниця між двома групами дослідження була відсутня, що дало підставу зробити висновок, що в пацієнтів з ХП корекція харчування лікарем-дієтологом була настільки ж ефективною, як і пероральні харчові добавки [148].

Спостережне дослідження 40 пацієнтів-чоловіків із ХП виявило в них високе споживання калорій, ніж у здорових чоловіків ($p < 0,01$). Незважаючи на це, харчові маркери були нижчими в групі ХП ($p < 0,001$), і це при тому, що ЗТФПЗ застосовувалася у 32 з 40 пацієнтів [283]. Харчові потреби оцінюються на рівні 25-35 ккал/кг і 1,2-1,5 г азоту/кг [358, 463], і це дослідження слугує корисним нагадуванням про те, що ці показники для перорального і ентерального харчування при наявності мальабсорбції змінюються.

Хоча дієти з низьким вмістом жиру дуже поширені, дослідження показують, що, якщо харчові жири забезпечують 30-33% калорійності раціону, то вони добре переносяться пацієнтами з ЗНПЗ [148]. Мальабсорбція вуглеводів і білків - поширене явище, при цьому погано засвоюватися можуть до 10-30% харчових вуглеводів [385], а мальабсорбція азоту може досягати $>7 \text{ г}$ [431] на добу. З точки зору калорійності, 7 г азоту відповідають 44 г білка, що призводить до втрати 175 ккал при мальабсорбції азоту. Якщо взяти для прикладу денний раціон з 2000 ккал/добу з яких 50% припадають на вуглеводи, то мальабсорбція вуглеводів може призвести до втрати до 300 ккал на добу. Отже, обмежувати вміст у раціоні харчового жиру рекомендується тільки як останній засіб для контролю симптомів стеатореї у пацієнтів, у яких коригування доз при ЗТФПЗ і додавання ІПП не призвели до достатнього полегшення симптомів [166, 394, 576]. Неприпустиме застосування дієт з низьким вмістом жиру може маскувати клінічні симптоми мальабсорбції, хоча деякі пацієнти уникають жиру неусвідомлено.

В одному дослідженні за участю 12 пацієнтів з ХП, в якому звичайний раціон порівнювався з дієтою з додаванням 75-80 г харчових волокон, надходження харчових волокон асоціювалося зі зниженням біодоступності ферментів. Споживання жиру контролювалося на рівні 100 г на добу [181]. Значне збільшення концентрації фекального

жиру ($p < 0,005$) спостерігалось в групі, в якій додатково вводилися харчові волокна; таким чином, пацієнтам з мальнотріцією не рекомендуються дієти з дуже високим вмістом клітковини [463].

Коментар робочої групи: Для поліпшення нутритивного статусу слід призначити персоніфіковане харчування з урахуванням всіх причин розвитку мальнотріції, включаючи функціональний стан не тільки ПЗ, але також і шлунка, гепатобіліарної системи і кишечника.

Акцент слід робити на якості жиру: необхідно відмовитись від продуктів, багатих трансжирами, емульгаторами, смажених страв; використовувати збалансовані за жирнокислотним складом жири, з достатнім вмістом жиророзчинних вітамінів; слід уникати одноразового прийому великої кількості жиру.

В харчуванні рекомендовано використовувати білку (а не азоту) з розрахунку 1,2-1,5 г/кг ідеальної маси тіла.

Питання 6-4: Чи показані при ХП пероральні харчові добавки, що містять або не містять СЛТГ?

Твердження 6-4.1. Більшості пацієнтів з ХП пероральні харчові добавки не потрібні. Тим, у кого є мальнотріція, і хто не може компенсувати свої харчові потреби, навіть незважаючи на коригування харчування, пероральні харчові добавки можуть бути корисними.

Твердження 6-4.2. Харчові добавки з СЛТГ не рекомендовані. (**GRADE 2C, висока погодженість**).

Коментарі. Для підтримки нутритивного статусу більшості пацієнтів з ХП пероральні харчові добавки не потрібні. За розрахунками спеціалістів, 10-15% пацієнтів з ХП потребують пероральних харчових добавок, тимчасом як понад 80% пацієнтів можна лікувати за допомогою дієти і ЗТФПЗ, коли вони показані [235]. Теоретична перевага СЛТГ полягає в тому, що для їх абсорбції активність ліпази відіграє не таку важливу роль [431]. Однак перші дослідження не показали будь-якої очевидної користі від СЛТГ порівняно зі стандартними довголанцюговими тригліцеридами при використанні в комбінації з ЗТФПЗ [493]. Таким чином, у нещодавно опублікованих клінічних керівництвах використання СЛТГ або не рекомендувалося взагалі [38, 229, 368], або рекомендувалося тільки як крайній засіб [235, 424].

В одному з РКД вивчалася ефективність пероральних харчових добавок у пацієнтів з ХП і тяжкою мальнотріцією (з ІМТ $< 18,5$ кг/м² або з $> 10\%$ втрати маси тіла за шість місяців) [148]. Консультація і контроль дієтолога давали такі ж самі результати по ІМТ, окружності середньої частини плеча і товщині складки шкіри над трицепсом, що і використання комерційних харчових добавок, збагачених СЛТГ. Водночас, в обох групах пацієнти також отримували ЗТФПЗ, і з цього дослідження неможливо зробити висновок про додаткову користь СЛТГ щодо ЗТФПЗ. Крім того, це дослідження проводилося в Індії у пацієнтів, які значно недоїдають, які дотримувалися, здебільшого, вегетаріанського харчування, що обмежує зіставлення цих даних з пацієнтами з ХП у західному світі.

На сьогодні в жодному іншому дослідженні не вивчалася ефективність пероральних харчових добавок при ХП, що є серйозним пробілом у наукових дослідженнях. Для пацієнтів з ХП і мальнотріцією, як і для всіх інших пацієнтів з мальнотріцією, набагато краще застосовувати стратегії коригування харчування, щоб поліпшити надходження поживних речовин з їжею (замість того, щоб призначати харчові добавки або нутритивну

підтримку), і не в останню чергу - з економічних міркувань. Для тих, кому не вдається задовольнити свої харчові потреби за допомогою однієї лише корекції харчування, пероральні харчові добавки представляються простим способом поліпшити надходження поживних речовин з їжею і можуть відстрочити або знизити потребу у встановленні ентерального зонда.

Питання 6-5.1: Коли при ХП показано вводити в раціон препарати/добавки з мікроелементами?

Твердження 6-5.1. Дати конкретні рекомендації щодо додаткового введення вітамінів А, Е і К неможливо, оскільки досліджень з цього приводу вкрай мало.

Рекомендується клінічний огляд, призначення адекватної ЗТФПЗ і корекція харчування.

(GRADE 1B, висока погодженість).

Питання 6-5.2: Як їх слід призначати?

Твердження 6-5.2. Дефіцит вітаміну D можна лікувати за допомогою пероральних препаратів або однією внутрішньом'язовою (в/м) ін'єкцією. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. Спостерігається значна нестача досліджень на тему лікування дефіциту поживних речовин при ХП, за винятком вітаміну D. В одному дослідженні [471] було встановлено, що пероральний прийом вітаміну D (1520 МО/добу) підвищував рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) в сироватці крові у пацієнтів з ХП значно ефективніше, ніж ультрафіолетове опромінення. При такій дозі перорального застосування вітаміну його концентрація в крові збільшувалася на 32,3 нмоль/л (95% ДІ 15-50) протягом 10-тижневого періоду дослідження. В іншому дослідженні [567] вивчалася компенсація вітаміну D у 40 пацієнтів з тропічним ХП, яким вводили 600 000 МО або 300 000 МО (одноразова в/м ін'єкція) вітаміну або фізіологічний розчин в/м. Всі три групи також отримували щодня перорально препарат кальцію та тавітаміну D3 (500 МО). Через дев'ять місяців виявилось, що більш висока доза препарату ефективніше підвищувала концентрацію вітаміну D у сироватці крові. Незважаючи на високі дози препаратів, гіпервітаміноз або гіперкальціємія у пацієнтів не реєструвалися.

Доцільно відшкодовувати дефіцит жиророзчинних вітамінів у пацієнтів з низькими концентраціями цих вітамінів у сироватці крові і з підтвердженою мальабсорбцією та недостатнім надходженням вітамінів з їжею. Однак навряд чи в будь-яких дослідженнях вивчалася ефективність або безпека відшкодування вітаміну Е, вітаміну А або вітаміну К у пацієнтів з біохімічними показниками, що відображають гіповітаміноз. Це є значним пробілом у наукових дослідженнях. До того ж, принаймні в одному дослідженні [533] повідомлялося про надмірний рівень вітаміну А в пацієнтів з ХП. Таким чином, призначення вітамінних добавок всім пацієнтам з ХП без спеціального дослідження вітамінного статусу не рекомендується; до того ж, неможливо дати конкретні рекомендації щодо доз, способів введення або специфічних груп пацієнтів, яким таке призначення принесе користь. Тому рекомендується індивідуальний підхід до клінічних рішень про необхідність компенсації дефіциту вітамінів. По можливості, в межах загального обстеження нутритивного статусу пацієнта має сенс провести аналізи на концентрацію жиророзчинних вітамінів у крові. У всіх випадках необхідно призначати відповідну ЗТФПЗ в адекватних дозах, при цьому перш за все слід приділити увагу стабілізації надходження

поживних речовин з їжею, включаючи проведення детальної оцінки харчового раціону та контролю за ним [172,].

Коментар робочої групи: Для додаткового введення вітамінів та мінералів необхідно оцінювати клінічні прояви їх дефіциту. В харчуванні слід надавати перевагу продуктам з високою біологічною цінністю, продуктам функціонального харчування. При призначенні віт. А не слід використовувати високі дози; при призначенні віт. К необхідно враховувати вік пацієнта та стан серцево-судинної системи, та призначати його при потребі короткими курсами. При виборі вітамінів та мінералів - перевагу надавати активним та хелатним формам.

Питання 6-6. Коли при ХП показано призначати парентеральне харчування і яким чином воно має здійснюватися?

Твердження 6-6. Парентеральне харчування показано пацієнтам із затримкою евакуації хімусу зі шлунка, що розвинулася на фоні дуоденального стенозу, пацієнтам зі складними захворюваннями з формуванням свищів і пацієнтам з явною тяжкою мальнутрицією перед операцією на ПЗ, якщо ентеральне харчування неможливе. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. Більше 80% пацієнтів, які страждають ХП, можна адекватно лікувати звичайним повноцінним харчуванням, доповненим ферментами ПЗ, і тільки 10-15% всіх пацієнтів потребують пероральних харчових добавках [236]. Ентеральне харчування допомагає зберегти імунну функцію і структуру слизової оболонки і знижує ймовірність розвитку гіперглікемії, тоді як парентеральне харчування підвищує ризик катетерних інфекцій і сепсису [235]. Зондове харчування показано приблизно 5% пацієнтів з ХП [236]. Таким чином, парентеральне харчування показано тільки в тих випадках, якщо пацієнти не можуть заповнити свої харчові потреби через порушення (блокади) спорожнення шлунка, пацієнту потрібна шлункова декомпресія, якщо неможливо ввести зонд у тонку кишку або при наявності ускладненого свища [235, 236, 358, 626]. Парентеральне харчування, як правило, проводиться протягом короткострокового періоду, а тривалі дослідження на цю тему відсутні.

Коментар робочої групи: Парентеральне харчування показане пацієнтам перед та після резекції ПЗ унаслідок ускладнень панкреатит; в перші дні призначається повне парентеральне харчування з поступовим переходом на ентеральне або пероральне харчування, збагачене харчовими сумішами. Перевага з трьохкомпонентними сумішами, які включають глюкозу з вітамінами та мінералами, амінокислоти, ліпідні емульсії.

Питання 6-7. Коли при ХП показано ентеральне харчування і яким чином воно має здійснюватися?

Твердження 6-7.1. Ентеральне харчування показано пацієнтам з мальнутрицією, яким не допомагає пероральна нутритивна підтримка. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Твердження 6-7.2. Ентеральне харчування пацієнтам з больовим синдромом, затримкою випорожнення шлунка, стійкою нудотою або блюванням рекомендується проводити через назоеюнальний зонд. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Якщо ентеральне харчування пацієнту потрібно на період протягом більше 30 днів, доцільно розглянути питання проведення єюностомії для введення зонда для зондового

харчування. У пацієнтів з ЗНПЗ можна використовувати суміші для ентерального харчування на основі пептидів і СЛТГ. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Твердження 6-7.3. За показаннями разом з ентеральним харчуванням проводять ЗТФПЗ.

(GRADE 2C, висока погодженість).

Коментарі 6-7.1-3. Пероральна нутритивна підтримка є дуже доречною у більшості пацієнтів з ХП, яким необхідно поліпшити нутритивний статус [148]. Загалом, РКД, які були б конкретно присвячені оцінці показань для ентерального харчування при ХП, а також його оптимальному введенню, майже відсутні, а чинні клінічні рекомендації ґрунтуються на спостережних дослідженнях, висновках спеціалістів і клінічному досвіді. Європейське суспільство клінічного харчування і метаболізму (ESPEN) вважає, що ентеральне харчування показано в тих випадках, коли пацієнти не можуть споживати достатню кількість калорій або перед операцією [590].

Ретроспективний огляд даних 58 пацієнтів [665] та історій хвороби трьох пацієнтів [590] продемонстрував переваги харчування через назоеюнальний зонд, які проявлялися поліпшенням нутритивного статусу пацієнтів, зменшенням болю, покращенням у розвитку псевдокіст і запалення [590,665].

У осіб з обмеженою можливістю приймати їжу перорально ентеральне харчування поєднують зі звичайним пероральним харчуванням, а при неможливості ентерального харчування призначають парентеральне харчування [235,236]. Ентеральне харчування через назоеюнальний зонд може бути актуальним для пацієнтів з постпрандіальним болем (біль після прийому їжі), стійкою нудотою, блюванням, обструкцією проток ПЗ або при непереносимості шлункового харчування. У тих випадках, коли ентеральне харчування потрібно пацієнтові на період більше 30 днів, слід розглянути питання про проведення хірургічної єюностомії [235,358]. Є повідомлення про успішне проведення харчування через назоеюнальний зонд разом з назогастральним дрениванням у пацієнтів з ХП із затримкою випорожнення шлунка, спричиненою обструкцією [230].

Високоякісних даних про необхідний склад ентеральних сумішей при ХП майже немає. Однак більшість лікарів-клініцистів підтримують застосування сумішей на основі низькомолекулярних пептидів/СЛТГ [616], і на прикладі більше 70 пацієнтів з ХП, які отримували суміші з цим складом, було показано, що нутритивний статус пацієнтів покращувався [230, 590, 665]. Пацієнтам, у яких не вдається досягти поліпшення нутритивного статусу на фоні застосування сумішей на основі пептидів/СЛТГ, разом із сумішами [280, 493] можна вводити ферменти ПЗ.

Питання 6-8.1: Який ризик розвитку остеопорозу/остеопенії при ХП?

Твердження 6-8.1. Пацієнти з ХП схильні до високого ризику розвитку остеопорозу ТА остеопенії (клас 1А) і високого ризику виникнення спонтанного перелому (клас 1В).

(GRADE 1B, висока погодженість).

Питання 6-8.2: Як виявити осіб, схильних до ризику розвитку остеопорозу/остеопенії?

Твердження 6-8.2. Для виявлення тих, хто схильний до ризику, слід регулярно проводити оцінку щільності кісткової тканини методом подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ПЕРА) разом з регулярним рівня 25(ОН)D в сироватці крові.

(GRADE 1C, висока погодженість).

Питання 6-8.3: Який підхід рекомендується для профілактики та лікування цих станів?

Твердження 6-8.3. Основні профілактичні заходи (правильне харчування, особливо споживання необхідної кількості кальцію і вітаміну D, регулярне дозоване навантаження і відмова від куріння/алкоголю) необхідно рекомендувати всім пацієнтам з ХП (клас 1С). Пацієнти з остеопенією повинні дотримуватись основних профілактичних заходів і кожні два роки виконувати ДЕРА (клас 1С). Пацієнти з остеопорозом (або переломами хребців) повинні отримувати відповідні лікарські препарати, пройти скринінг на інші причини розвитку остеопорозу і/або отримати направлення до спеціаліста з кісткової патології, а також виконувати основні профілактичні заходи. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі 6-8.1-3. CO і мета-аналіз [327] показали, що в загальній вибірці 513 пацієнтів з ХП з 10 досліджень майже чверть (23,4%) мали остеопороз, а у 39,8% була остеопенія, при цьому загальна частота остеопорозу та остеопенії становила 65% (ДІ 95%: 54,7–74). На підставі тільки двох досліджень з адекватними даними, відповідна частота остеопорозу в контролі становила 8,6-10,2% [512]. Загалом дослідження були гетерогенними і не підлягали підгруповому аналізу, але в п'яти дослідженнях [9, 441, 524, 532, 583] було виявлено зв'язок між МЩКТ і мальабсорбцією жиру, тоді як між рівнем 25 (ОН) D в сироватці крові та МЩКТ чіткого зв'язку не простежувалося. Проведення кісткової гістоморфометрії на фоні ХП показало, що в пацієнтів спостерігалася втрата товщини кортикального шару та обсягу губчастої речовини кістки з погіршенням мікроструктури тканини порівняно з контролем [113].

Певно, висока поширеність остеопорозу і остеопенії корелює з клінічно значущими результатами. Серед пацієнтів з ХП частота переломів була вищою за середню порівняно з популяційним контролем (скориговане відношення ризиків 1,7; ДІ 95%: 1,6–1,8) [580]. Подібним чином, в американському дослідженні [326] частота спонтанних переломів була аналогічною або вищою у пацієнтів з ХП порівняно з іншими захворюваннями органів травлення з високим рівнем ризику. В другому дослідженні ризик переломів при ХП становив 4,8% порівняно з целиакією (5,0%), хворобою Крона (3,0%), гастректомією (5,4%), цирозом печінки (4,8%), а також з контролем (1,1%). Низькій МЩКТ при ХП сприяють кілька факторів, серед них дефіцит 25 (ОН) D в сироватці крові, погане харчування, куріння, мальабсорбція і низька фізична активність. Зовсім недавно з'явилися повідомлення про зв'язок між хронічним системним запаленням і підвищеним метаболізмом кісткової тканини при ХП. ПЕРА, безумовно, залишається основним діагностичним інструментом, однак маркери метаболізму кісткової тканини [11, 29] можуть виступати як корисні допоміжні показники в тих випадках, коли механізми кісткового обміну неясні або при оцінці застосування лікарських засобів і, тим самим, знижувати необхідність повторних оцінок МЩКТ. Інтервенційні дослідження з вивчення стану кісткової тканини при ХП відсутні. В одному дослідженні за участю 30 пацієнтів було встановлено, що ентеральне введення вітаміну D у відносно низькій дозі (1520 МО на добу) ефективно підвищувало сироватковий рівень 25(ОН)D в сироватці крові у пацієнтів з ХП з підтвердженою мальабсорбцією жирів (зміна в рівні 25(ОН)D: 32,3 нмоль/л; ДІ 95%: 15-50) [471]. На жаль, існує значна нестача досліджень з ефективності лікарських препаратів для лікування остеопорозу в пацієнтів з ХП, що є значним пробілом у наукових дослідженнях. Напрямок наукових досліджень можна шукати в існуючих клінічних керівництвах з лікування

патології кісток на фоні інших захворювань органів травлення, що супроводжуються мальабсорбцією.

Американська гастроентерологічна асоціація (American Gastroenterological Association, AGA) рекомендує пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника, целиацією і станом після гастректомії проходити ПЕРА, якщо в них є принаймні ще один додатковий фактор ризику розвитку остеопорозу [15]. Таке вибіркове тестування при ХП потребувало б обов'язкового проведення ПЕРА в жінок у постменопаузальному періоді, в жінок зі спонтанними переломами в анамнезі, в чоловіків старше 50 років та в осіб з мальабсорбцією. Однак, з огляду на високий ризик розвитку остеопорозу та переломів (і пов'язаних з цим захворюваності та витрат), можливо, доцільно буде розширити необхідність вихідної оцінки МЦКТ на всіх пацієнтів з ХП, а також забезпечити реалізацію основних профілактичних заходів у стандартній клінічній практиці [172]. Для осіб з остеопенією основні профілактичні заходи повинні виконуватися відповідно до рекомендацій AGA для інших шлунково-кишкових захворювань, а ПЕРА слід повторювати кожні два роки.

Цукровий діабет (РГ11). Вступ

Цукровий діабет визначається як дисфункція регуляції метаболізму, що характеризується переважно хронічною гіперглікемією. Основними причинами цукрового діабету можуть бути порушена секреція інсуліну або резистентність до інсуліну або поєднання обох факторів. Зважаючи на таку причинну гетерогенність, цукровий діабет нині класифікується як захворювання, що протікає в чотирьох різних варіантах, представлених 1-4 типами [14, 261].

Згідно з чинною у теперішній час класифікацією цукрового діабету - цукровий діабет, що розвинувся вторинно на фоні захворювань ПЗ (наприклад, ХП), класифікується як панкреатогенний цукровий діабет або цукровий діабет типу 3с (ЦДЗс) [14, 261]. Захворювання ПЗ з ураженням переважно екзокринної тканини, що лежать в основі ЦДЗс, включають як доброякісну, так і злоякісну патологію, наприклад, гострий, рецидивуючий панкреатит і ХП будь-якої етіології, гемохроматоз, муковісцидоз, фіброкалькульозну панкреатопатію, травми ПЗ, панкреатектомію, агенезію ПЗ і рак ПЗ. Навіть у межах цієї групи ЦДЗс можуть спостерігатися різні підтипи цукрового діабету, пов'язані з різною патофізіологією захворювань ПЗ, що лежать в основі цих вторинних форм цукрового діабету [458]. Отже, важливо підкреслити, що викладені нижче твердження зосереджені виключно на ЦДЗс, розвиненому на фоні ХП. Представлена зведена діаграма.

Питання 7-1: Який ризик розвитку ЦДЗс при ХП?

Твердження 7-1. Цукровий діабет є поширеним ускладненням ХП, хоча його частота варіюється від 5% до більше 80%, що залежить переважно від етіології захворювання, географічного положення та тривалості спостереження. Очевидно, це типове ускладнення як ідіопатичного/тропічного ХП, так і алкогольного ХП.

(GRADE 1B, висока погодженість).

Коментарі. Тип ЦДЗс може бути неправильно класифікований (зазвичай як цукровий діабет 2-го типу), щоправда, більшість досліджень з вивчення ризику розвитку цукрового діабету при ХП не конкретизують тип цукрового діабету [531]. Фактори, які впливають на ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу (наприклад, сімейний анамнез та ІМТ),

безсумнівно, впливають на виникнення ЦДЗс на фоні ХП, оскільки цукровий діабет 2-го типу і ЦДЗс можуть протікати паралельно [129].

Етіологія та географія.

У кількох дослідженнях зазначалося, що саме алкогольна етіологія ХП підвищує ризик розвитку цукрового діабету порівняно з іншими причинами [61, 75, 183, 231]. Водночас цукровий діабет було діагностовано тільки у 5% (Австралія) і 7% (Південна Корея) пацієнтів з ХП [295], тоді як саме в цих країнах пацієнтів з індукованим алкоголем панкреатитом було більшість. Тим часом, випадки діабету в Малайзії та Південній Індії, згідно з наявними повідомленнями, становили 50% і 55%, відповідно [295], і більшість з них являли собою тропічний або ідіопатичний панкреатит. Регіональні відмінності в захворюваності спостерігаються навіть у межах самої Індії; так, у пацієнтів на півночі Індії [76] цукровий діабет розвивається рідше (31%), ніж на півдні (65%) [295], і при цьому фіксується нижчий відсоток панкреатиту тропічної етіології. На фоні ідіопатичного ХП в Індії у пацієнтів з пізнім початком захворювання цукровий діабет розвивається частіше [75, 76]. У трьох дослідженнях в Японії було встановлено, що в 30% [295], 39,7% [183] і 46,3% [231] пацієнтів з ХП також було діагностовано цукровий діабет, причому в останньому дослідженні цукровий діабет визначався як «істинний» ЦДЗс, тобто цукровий діабет було діагностовано вже після встановлення діагнозу ХП. Що стосується АП, то виникнення цукрового діабету до початку терапії стероїдами спостерігалось в 24% випадків, а після терапії стероїдами цей показник подвоювався до 48%, про що свідчили результати одного невеликого дослідження за участю 21 пацієнта [466]. Цукровий діабет розвивався більш ніж у чверті (26%) учасників одного французького дослідження, в яке увійшли 200 пацієнтів зі спадковим ХП [451].

Питання 7-2: Які фактори впливають на ризик розвитку цукрового діабету при ХП?

Твердження 7-2.1. Ризик розвитку цукрового діабету збільшується після хірургічного втручання (особливо після дистальної панкреатектомії), а також з віком. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Твердження 7-2.2. Наявні дані, певно, підтверджують зв'язок між (інтенсивним) курінням і розвитком цукрового діабету. Більшість досліджень підтверджують зв'язок між наявністю кальцифікатів і ризиком розвитку цукрового діабету. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Твердження 7-2.3. Більшість досліджень показують, що ризик розвитку цукрового діабету збільшується зі збільшенням тривалості захворювання ХП. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Твердження 7-2.4. Є деякі дані на користь зв'язку зі статтю та сімейним анамнезом. **(GRADE 2A, висока погодженість).**

Твердження 7-2.5. Зібрано недостатньо доказів взаємозв'язку між цукровим діабетом та ІМТ або дефіцитом цинку в організмі. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Твердження 7-2.6. Відсутні дані на користь того, що більш високе споживання жирів з їжею впливає на розвиток цукрового діабету при ХП. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Твердження 7-2.7. На розвиток цукрового діабету, певно, не впливає наявність різних генетичних мутацій. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Коментарі. Операції. У пацієнтів, які перенесли резекцію ПЗ, спостерігається підвищений ризик розвитку цукрового діабету, причому після операції цукровий діабет

denovo розвивається у 37% пацієнтів, які раніше не страждали ним [403]. Тип операції може впливати на ймовірність розвитку цукрового діабету; так, у пацієнтів, які перенесли дистальну панкреатектомію, відношення ризиків для розвитку цукрового діабету становило 2,4 (через 5 років після операції цукровий діабет розвивався у 57% пацієнтів, які перенесли дистальну панкреатектомію, порівняно з 36% пацієнтів, яким було виконано ПД, а фактично ж ризик розвитку цукрового діабету після ПД був не вищим, ніж на фоні природної динаміки ХП) [578]. У дослідженні за участю пацієнтів-китайців також було встановлено, що дистальна панкреатектомія є незалежним фактором ризику розвитку цукрового діабету (відношення ризиків 5,4) [465]. Інші фактори ризику розвитку цукрового діабету після хірургічного лікування ХП включають підвищений ІМТ і більш високий доопераційний рівень глюкози/глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [130].

Куріння. У проведеному в п'яти країнах дослідженні з вивчення куріння при алкогольному ХП було показано, що куріння збільшує ризик розвитку цукрового діабету після встановлення діагнозу ХП, при цьому відношення ризиків становило 2,3 [64]. В італійській когорті пацієнтів з ідіопатичним ХП інтенсивне куріння асоціювалося з розвитком цукрового діабету (відношення ризиків 3,9) [343]. Друге дослідження в пацієнтів з раннім початком ідіопатичного ХП показало, що куріння було сильним незалежним фактором ризику (ВШ 4,252) для розвитку цукрового діабету (алкоголь при цьому був менш важливим) [75]. У дослідженні за участю 445 пацієнтів з Китаю куріння виявилось незалежним фактором ризику розвитку цукрового діабету як до, так і після інвазивної терапії (ендоскопія і операція) [465]. У пацієнтів з АІП інтенсивне куріння асоціювалося з розвитком цукрового діабету, зокрема, в тих, хто кував більше 10 років, цукровий діабет розвивався частіше, ніж у «малих» курців (зокрема, в тих, хто ніколи не кував, і в колишніх курців) - відповідно, у 50% проти 27% пацієнтів [162]. І навпаки, дослідження за участю 241 пацієнта з ХП показало, що куріння не було пов'язано з розвитком цукрового діабету [621], а D. Malka et al. [578] встановили, що куріння не було фактором ризику розвитку цукрового діабету при багатоваріантному аналізі даних 500 пацієнтів. Однак в останньому дослідженні порівнювали відсоток курців між групами пацієнтів з цукровим діабетом і без діабету, а інтенсивність куріння не вивчалась.

Кальцифікати. Цукровий діабет зазвичай розвивається частіше у пацієнтів з кальцифікуючим ХП [76], при цьому відносний ризик коливається від 3,2 (у післяопераційних пацієнтів) [578] до 7,7 (при ідіопатичному ХП) [75]. У дослідженні в пацієнтів-китайців з ХП наявність кальцифікатів була незалежним фактором ризику розвитку цукрового діабету (до інвазивної терапії) [465]. І навпаки, зв'язок між наявністю кальцифікатів і ризиком розвитку цукрового діабету в хірургічній групі не виявлено [403].

Тривалість захворювання. Ризик цукрового діабету становив 50% через 10 років і зростав до 83% через 25 років [578]. Потреба в інсуліні за той самий період часу збільшилася з 26% до 53%. T. Ito et al. [231] також повідомляли, що поширеність цукрового діабету збільшується з часом. У когорті з 418 пацієнтів зі спадковим панкреатитом, зібраних в 14 країнах світу, простежувався чіткий лінійний кумулятивний ризик ендокринної недостатності - від 1,3% у віці 10 років до 79,1% у віці 80 років [67]. Однак у хірургічній групі зв'язок між розвитком цукрового діабету та тривалістю післяопераційного спостереження, передопераційною тривалістю ХП або загальною тривалістю ХП (медіана спостереження 56 місяців) був відсутній [403].

Вік.

У випадку зі спадковим ХП середній вік розвитку цукрового діабету у Франції становив 38 років, згідно з даними одного дослідження, опублікованого в 2009 р. [451]. Ризик цукрового діабету значно зростає з віком, і в пацієнтів старше 40 років ВШ для розвитку цукрового діабету досягає 9,2 [75].

ІМТ/безжирова маса тіла. Крім ІМТ до операції, в декількох дослідженнях вивчався вплив безжирової маси тіла, жирової маси тіла або ожиріння на ризик розвитку цукрового діабету в пацієнтів з ХП. В одному з досліджень (пацієнти з ідіопатичним ХП з Індії) було встановлено, що ІМТ не є незалежним фактором ризику розвитку цукрового діабету при однофакторному аналізі [75]. Однак, оскільки цукровий діабет 2-го типу може накладатися на ЦДЗс при ХП, слід припустити, що збільшення ІМТ також збільшує ризик цукрового діабету при ХП.

Стать. В одному дослідженні спостерігалось сильне коливання показників залежно від статі [183]; так, в цьому дослідженні цукровий діабет було діагностовано в 42,4% чоловіків порівняно з 27,8% жінок. Водночас, у дослідженні, яке охоплювало всю Індію [61], було відзначено зворотне: у жінок, що не страждали на алкоголізм (44%), розвиток цукрового діабету був більш імовірним, ніж у непитущих чоловіків (31%).

Сімейний анамнез. У випадку з ідіопатичним ХП позитивний сімейний анамнез щодо цукрового діабету давав ВШ розвитку цукрового діабету на рівні 3,5 [75]. Як і у випадку з ІМТ, оскільки цукровий діабет 2-го типу і ЦДЗс можуть співіснувати, сімейний анамнез щодо цукрового діабету 2-го типу може вплинути на розвиток цукрового діабету в пацієнтів з ХП.

Генетичні мутації. У невеликому дослідженні за участю 79 пацієнтів не було значущої різниці в ризику розвитку цукрового діабету між особами, які мають мутації як в гені інгібітора секреції трипсину (SPINK 1), так і в гені PiZ, і особами без мутацій [300]. У когорті з 200 пацієнтів зі спадковим ХП наявність або відсутність мутації гена PRSS1 не впливала на ризик розвитку цукрового діабету [451]. В іншому когортного дослідження спадкового панкреатиту специфічні генні мутації не впливали на вік маніфестації цукрового діабету [67].

Дієта і харчування. В одному іспанському дослідженні [49] з вивчення впливу дієти з високим вмістом жирів (яка визначалася як дієта, в якій >30% загальної добової калорійності надходило з жиром) на ускладнення ХП, не було отримано даних на користь того, що дієта з високим вмістом жирів призводить до вищого ризику розвитку цукрового діабету. В одному дослідженні за участю 101 пацієнта з ХП (34 випадки з алкогольною та 67 випадків з тропічною етіологією) було показано, що вміст цинку в еритроцитах був нижчим у пацієнтів з діабетом, ніж у пацієнтів без цукрового діабету [687].

Питання 7-3: Як слід діагностувати ЦДЗс при ХП?

Твердження 7-3.1. Первинне обстеження пацієнта з ХП має включати аналізи на глюкозу в плазмі крові натще (ГПН) і HbA1c. Критеріями для встановлення діагнозу ЦДЗс є ГПН ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) або HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). (**GRADE 1A, висока погодженість**).

Твердження 7-3.2. HbA1c $< 6,5\%$ не виключає наявності ЦДЗс через обмеження цього аналізу в цій групі пацієнтів. Тому нормальний рівень HbA1c ($< 6,5\%$) завжди повинен бути підтверджений аналізом на ГПН. (**GRADE 1B, висока погодженість**).

Твердження 7-3.3 У разі відсутності однозначної гіперглікемії (концентрація глюкози в плазмі крові ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л)), або в сумнівних випадках результати мають бути підтверджені повторними аналізами або за допомогою стандартного перорального тесту толерантності до глюкози з навантаженням 75 г глюкози (ПТТГ) (глюкоза натще через 2 год ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л)) (**GRADE 1A, висока погодженість**).

Твердження 7-3.4. Ці аналізи повинні проводитися щорічно, навіть за відсутності типових клінічних симптомів цукрового діабету. (**GRADE 1C, висока погодженість**).

Коментарі 7-3.1-4. Існуючі клінічні критерії, затверджені ВООЗ, багатьма національними європейськими діабетичними асоціаціями та Американською діабетологічною асоціацією (American Diabetes Association, ADA), ґрунтуються на показниках ГПН і глюкози плазми крові через 2 години після ПТТГ. Граничними показниками і відправними точками для діагностування цукрового діабету вважаються показники ДПН ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) і/або HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) і/або глюкоза плазми крові ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л), підтверджені вимірюванням глюкози через 2 години після перорального прийому 75 г глюкози (ПТТГ) [14, 685]. Незважаючи на те, що відомо кілька інших методів оцінки інсулінового резерву при ХП (інсулін у сироватці крові/сечі, С-пептид у сироватці крові/сечі, стимуляція бета-клітин аргініном, глюкагоном або толбутамідом), існує дуже мало даних, які доводять, що вони можуть якось впливати на прийняття рішень на клінічному рівні [96, 667, 673]. Аргументи на користь аналізу на ГПН і/або HbA1c щодо глюкози натще через 2 години, здебільшого, пов'язані з технічною можливістю проведення ПТТГ. Відомо, що HbA1c має обмеження в пацієнтів з ХП, які страждають множинними захворюваннями [41], тому негативний результат HbA1c ($<6,5\%$) не виключає цукрового діабету в цій популяції пацієнтів.

Таким чином, оскільки при ХП спостерігається висока поширеність цукрового діабету, як описано вище, а погіршення метаболізму глюкози, як відомо, пов'язано з численними серйозними ризиками для здоров'я, рання діагностика цукрового діабету має вирішальне значення, у зв'язку з чим пропонується його щорічний скринінг.

Питання 7-4: Як відрізнити ЦДЗс від цукрового діабету 1-го типу та 2-го типу?

Твердження 7-4.1. Відсутність реакції панкреатичного поліпептиду на прийом змішаних за складом поживних речовин, очевидно, є специфічним показником ЦДЗс порівняно з іншими типами цукрового діабету. (**GRADE 1C, висока погодженість**).

Коментарі. З огляду на складності його здійснення, цей тест рекомендується застосовувати тільки в сумнівних випадках. Оскільки диференціація між двома типами цукрового діабету є непростим завданням, наведені нижче критерії можуть виявитися корисними.

Основні критерії (всі повинні бути присутніми):

- встановлений діагноз ХП;
- відсутність аутоімунних маркерів, які асоціюються з цукровим діабетом 1 типу.

Малі критерії (повинні бути присутніми два з чотирьох):

- порушення функції бета-клітин (наприклад, оцінка за допомогою гомеостатичної моделі оцінки функції бета-клітин (НОМА-В), співвідношення С-пептид/глюкоза);
- відсутність надмірної інсулінорезистентності;
- порушена секреція інкретинів (наприклад, аналіз на глюкагоноподібний пептид-1, панкреатичний поліпептид);

- дефіцит жиророзчинних вітамінів і/або наявність дефіциту/недостатності мікроелементів (при відсутності терапії ферментами і/або додаткового введення харчових добавок).

Твердження 7-4.2. Хоча б один раз необхідно виконати всі лабораторні аналізи для якомога точнішої класифікації пацієнта. Ці аналізи повинні включати діабет-асоційовані антитіла, співвідношення С-пептид/глюкоза та оцінку екзокринної функції ПЗ, а також діагностичну візуалізацію ПЗ. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. Одне з найбільш складних завдань, пов'язаних з ЦДЗс, полягає в його чіткому визначенні й диференціації від інших типів діабету, оскільки різні типи можуть передувати один одному або можуть накладатися один на одного. На сьогодні, є корисними певні діагностичні критерії, запропоновані двома дослідницькими групами [129, 253]. Однак, ймовірно, через потенційне накладення один на одного різних типів цукрового діабету, всі вони якоюсь мірою є недостатніми. Відсутність реакції панкреатичного поліпептиду на прийом суміші поживних речовин, очевидно, є специфічним показником панкреатогенного діабету [129].

Питання 7-5.1: Яка поширеність гострих діабетичних ускладнень у пацієнтів з ЦДЗс?

Твердження 7-5.1. Як правило, вважається, що пацієнтів з ЦДЗс важко лікувати і вони схильні до потенційно небезпечних для життя гострих ускладнень (гіпоглікемія та кетоацидоз). До 25% пацієнтів з ЦДЗс мають «лабільний діабет» з різкими коливаннями рівня глюкози. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі 7-5.1. У пацієнтів з ЦДЗс можуть розвиватися потенційно небезпечні для життя гострі ускладнення [179, 311, 389, 434, 594, 673], «лабільний діабет» [282, 309, 407, 483, 522, 662, 674] з різкими стрибками рівня глюкози від гіперглікемії (через збережену продукцію глюкози в печінці) до тяжкої гіпоглікемії після введення екзогенного інсуліну (через відсутність відповіді з боку контррегулюючих гормонів) [121, 306, 307, 308, 331, 345, 498]. Повторні гіпоглікемічні епізоди можуть закінчитися тим, що пацієнт перестане «відчувати» гіпоглікемію через поступове зниження порогового рівня глюкози, який викликає появу симптомів [45].

Тотальна або часткова панкреатектомія часто супроводжується резекцією ДПК, дистального відділу ЗЖП, а часто і дистального відділу шлунка, холецистектомією. Наслідки такої великої резекуючої операції можуть призвести не тільки до дефіциту гормонів ПЗ, але й також до погіршення функції гастроінтестинальних гормонів [321, 565]. Однак нещодавно з'явилися дані кількох авторів, які повідомили, що глікемічний контроль у пацієнтів з ЦДЗс став кращим порівняно з результатами, отриманими в більш ранніх дослідженнях [310, 333, 350, 366, 548, 551]. Ці зміни можуть пояснюватися декількома факторами: на сьогодні ІЗЦД і мальабсорбцію вдається контролювати ефективніше, ніж у минулому, завдяки новим препаратам, зокрема аналогам інсуліну. До того ж, на частоту і тяжкість гіпоглікемії впливає основне захворювання ПЗ. Наприклад, у пацієнтів, які перенесли тотальну панкреатектомію через алкогольний ХП, гіпоглікемічні епізоди виникають частіше і протікають тяжче, якщо пацієнт продовжує зловживати алкоголем.

Зрештою, підвищення інформованості та поліпшення комплаєнса пацієнтів, незалежно від їх соціально-економічного статусу, зростання кількості звернень в ендокринологічні (діабетологічні) відділення і широке застосування глюкометрів, можливо, сприяли поліпшенню глікемічного контролю і стабільності стану хворих з плином часу. Однак,

незважаючи на відсутність великих проспективних контрольованих клінічних досліджень з оцінки істинної поширеності «лабільного діабету» після тотальної панкреатектомії, в клінічній практиці часто буває проблематичним контролювати цукровий діабет у цих пацієнтів, особливо у відносно молодих людей, в яких слід ретельно зважити ризик розвитку хронічних ускладнень пізніше протягом життя щодо ризику повторної небезпечної для життя тяжкої гіпоглікемії.

Питання 7-5.2: Яка поширеність хронічних діабетичних ускладнень у пацієнтів з ЦДЗс?

Твердження 7-5.2a. Хронічні мікроангіопатичні ускладнення розвиваються у пацієнтів з ЦДЗс так само часто, як і у пацієнтів з іншими типами діабету. За наявними даними, частота ретинопатії подібна частоті, що спостерігається при цукровому діабеті 1-го типу, а її поширеність збільшується зі збільшенням тривалості цукрового діабету. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Твердження 7-5.2b. Ранні ознаки дисфункції нирок, такі як мікроальбумінурія або гломерулярна гіперфільтрація, схожі з цукровим діабетом 1-го типу, тимчасом як макроальбумінурія і явна патологія нирок, як правило, не характерні. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Твердження 7-5.2c. Нейропатія також описується як одне з типових ускладнень ЦДЗс. **(GRADE 1B, висока погодженість).**

Твердження 7-5.2d. Вважається загальноприйнятим, що ЦДЗс не асоціюється з макросудинними ускладненнями. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Коментарі 7-5.2a–d. Хронічні діабетичні ускладнення (мікроангіопатії та макроангіопатії). Основне захворювання ПЗ і відносно короткий період спостереження ускладнюють оцінку частоти і поширеності ускладнень цукрового діабету в цих пацієнтів [21, 93,136,174,312,387,414,437,485,529, 534]. Частота ретинопатії схожа з частотою при цукровому діабеті 1-го типу, а її поширеність збільшується зі збільшенням тривалості цукрового діабету [137,138,437,527,529,535, 599].

Ранні ознаки дисфункції нирок, такі як мікроальбумінурія або гломерулярна гіперфільтрація, схожі з цукровим діабетом 1-го типу [294, 305, 529], тимчасом як макроальбумінурія і явна патологія нирок, як правило, не характерні [55, 70,486,678]. Нейропатія також описується як одне з типових ускладнень ЦДЗс [231,486]. Вважається загальноприйнятим, що ЦДЗс не асоціюється з макросудинними ускладненнями, оскільки супутня ЗНПЗ, нижчий рівень холестерину і більш низька калорійність їжі можуть знижувати ризик серцево-судинних захворювань. Однак, через збільшення очікуваної тривалості життя, в пацієнтів після операції на ПЗ почали реєструватися випадки діабетичних макросудинних ускладнень [21,414,440]. Ці дані підтверджують необхідність лікування пацієнтів з цукровим діабетом після операції на ПЗ для запобігання віддалених ускладнень на фоні одночасної мінімізації ризику тяжкої гіпоглікемії, що загрожує життю [135,291, 353,375, 401,511,612, 651].

Питання 7-6: Яке оптимальне медикаментозне лікування при ЦДЗс?

Твердження 7-6.1. До сьогодні не було опубліковано жодного доказового дослідження щодо практики лікування ЦДЗс. Лікування повинно охоплювати зусилля, спрямовані на заохочення пацієнтів до змін у способі життя, які можуть поліпшити глікемічний контроль

і мінімізувати ризик гіпоглікемії. У пацієнтів з тяжким мальнотріцією зазвичай як терапію першої лінії вибирають інсулінотерапію, зважаючи на бажані анаболічні ефекти інсуліну в цій особливій підгрупі пацієнтів. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Твердження 7-6.2. Якщо гіперглікемія легка і одночасно з нею діагностується або підозрюється супутня інсулінорезистентність, то препаратом вибору при відсутності протипоказань може бути метформін. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Твердження 7-6.3. Першочергове значення має забезпечення пацієнта адекватною і відповідною до його стану ЗТФПЗ. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі 7-6.1-3. До сьогодні не було опубліковано жодного доказового дослідження щодо практики лікування ЦДЗс, а всі великі клінічні дослідження з цукрового діабету, навпаки, цілеспрямовано виключали пацієнтів з ЦДЗс. Зазвичай призначаються ті ж самі препарати, що і при цукровому діабеті 2-го типу. Недостатнє засвоєння вуглеводів через наявність ЗНПЗ, супутнього вживання алкоголю і захворювань печінки, недотримання встановленого режиму харчування і/або медикаментозної терапії та посилений кишковий транзит перешкоджають адекватній глікемічній терапії у цих пацієнтів.

Лікування повинно включати зусилля, спрямовані на заохочення пацієнтів до змін у способі життя (мінімізація споживання продуктів з високим глікемічним індексом, здорове харчування, фізична активність, утримання від алкоголю та відмова від куріння тощо), які можуть поліпшити глікемічний контроль і мінімізувати ризик гіпоглікемії. Деякі автори пропонують *ex juvantibus* призначати пероральні протидіабетичні засоби з подальшою інсулінотерапією при виникненні такої необхідності [51, 117]. У пацієнтів з тяжкою мальнотріцією як терапію першої лінії зазвичай вибирають інсулінотерапію, зважаючи на бажані анаболічні ефекти інсуліну в цій особливій підгрупі пацієнтів. Якщо гіперглікемія легка і одночасно з нею діагностується або підозрюється супутня інсулінорезистентність, то препаратом вибору при відсутності протипоказань може бути метформін. Однак лікування метформіном може погано переноситися більшістю пацієнтів, оскільки його основні побічні ефекти включають нудоту, скарги на дискомфорт у животі, діарею та зниження маси тіла [134]. Слід уникати призначення метформіну пацієнтами, які продовжують зловживати алкоголем, через ризик лактатацидозу.

Що стосується призначення інших пероральних засобів для лікування цукрового діабету:

Похідні сульфонілсечовини пов'язані з підвищеним ризиком тяжкої і тривалої гіпоглікемії, часто вони протипоказані через супутні захворювання печінки [354] і не повинні призначатися наявності цієї супутньої патології.

Метиглініди також асоціюються з підвищеним ризиком гіпоглікемії, однак їх період напіврозпаду значно коротший, ніж у похідних сульфонілсечовини, і метиглініди в низьких дозах можуть розглядатися як варіант лікування до переведення пацієнта на інсулінотерапію.

Тіазолідиніони не слід призначати через виражені побічні ефекти (переломи кісток, затримка рідини, застійна серцева недостатність).

Інгібітори альфа-глюкозидази можуть посилювати існуючу ЗНПЗ, тому їх не слід призначати. Препарати на основі інкретинів мають високу частоту виражених побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. Крім того, нині вони обговорюються в контексті їх можливого зв'язку з підвищеним ризиком розвитку панкреатиту [116, 292, 349, 386].

Інгібітори натрій-залежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT-2) описувалися як препарати, здатні індукувати еуглікемічний діабетичний кетоацидоз у пацієнтів з дефіцитом інсуліну (як при цукровому діабеті 1-го типу, так і при ЦДЗс) [125, 608], тому їх не слід призначати, поки не буде доведено їхня безпека для цих пацієнтів.

У більшості пацієнтів спостерігалася незадовільна відповідь на пероральні препарати, тому їх доводиться переводити на лікування інсуліном, наприклад, попередньо змішаним інсуліном двічі на добу або інсуліном, який вводиться кілька разів на добу [347]. Пацієнтів лікують відповідно до загальних рекомендацій щодо дозування інсуліну, встановлених для цукрового діабету 1-го типу. Помпова інсулінова терапія також може розглядатися для пацієнтів, які страждають

«лабільною формою» цукрового діабету, незважаючи на їх достатню мотивацію. Було запропоновано корисний алгоритм лікування діабету при ЦДЗс [117].

Розробка і призначення адекватної пероральної ЗТФПЗ має велике значення при ЦДЗс [185], оскільки в пацієнтів, ймовірно, будуть виникати проблеми, пов'язані з мальнутрицією через нестачу ферментів ПЗ. Таким чином, для явної мальнутриції і метаболічних ускладнень необхідно на ранніх етапах забезпечити пацієнтові адекватну та відповідну його стану ЗТФПЗ [10, 383, 532]. Мальнутриція також може впливати на контроль рівня глюкози, оскільки призводить до підвищеної чутливості пацієнтів до коливань її рівня [297, 584].

Оцінка факторів, що впливають на перебіг ХП і на ЯЖ (РГ12)

Протягом останніх років у центрі уваги опинилися фактори способу життя, що впливають на природний плин ХП, а також результати лікування з точки зору ЯЖ [480, 658].

Питання 8-1: Як слід оцінювати куріння у пацієнтів з нещодавно діагностованим або підозрюваним ХП?

Твердження 8-1. Для оцінки статусу куріння не існує якоїсь конкретної, загальноприйнятої анкети. В кількох дослідженнях повідомлялося, що за допомогою різних анкет було отримано позитивні результати щодо взаємозв'язку між курінням і ХП. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Коментарі. У дослідженнях, присвячених ролі куріння в етіології і клінічному перебігу ХП, пацієнти по-різному класифікувалися [7,8,64,65, 66, 187,340, 606,620, 621, 686].

У дослідженні NAPS2 [6, 8, 445] статус куріння класифікувався як «ніколи не курив» (<100 сигарет за все життя) або «колись курив» (> 100 сигарет). Осіб, які «колись курили» далі поділяли на «курців у минулому» або «чинних курців». Інтенсивність куріння оцінювалася як менше однієї або одна і більше пачок на добу. Кількість пачко-років розраховувалась на основі самооцінки обсягу куріння (середня кількість викурених за добу сигарет і тривалості куріння) і стратифікувалася таким чином: <12, 12-35 і >35 пачко-років.

Датська група дослідників [620] розраховувала грами споживаного тютюну з розрахунку: одна сигарета дорівнює 1 г тютюну, одна манільська сигара (з обрізаним кінцем) або одна трубка дорівнює 3 г тютюну і одна стандартна сигара дорівнює 5 г тютюну, - і на підставі цього розділила пацієнтів на п'ять груп («ніколи не палили», «колишні курці» і курці, що споживали 1-14, 15-24 і >24 г тютюну на добу). Пачко-роки куріння розраховувалися як (роки куріння x добова кількість грамів тютюну)/20.

Європейське керівництво з відмови від куріння [241], яке було опубліковано в 2012 році, рекомендує визначати статус куріння за допомогою такої анкети:

1. Ви коли-небудь курили?
 1. Скільки сигарет Ви викурили за своє життя? Більше або менше 100? (80 сигарет = 100 г тютюну, оскільки одна сигарета містить 0,8 грамів тютюну).
 2. Ви курите щодня/в певні дні/в конкретних ситуаціях? В яких саме ситуаціях?
 3. Скільки років Ви курили?
 5. Скільки сигарет (або інших тютюнових виробів, наприклад, трубок, сигар тощо) Ви зазвичай викурюєте на день?
 6. Скільки минуло років/місяців з тих пір, як Ви кинули курити?
- Визначення: «щоденний курець» - особа, яка курила щодня протягом не менше трьох місяців; «нерегулярний курець» - особа, яка курила, але не щодня; «некурящий» - особа, яка викурила не більше 100 сигарет протягом усього життя (або <100 г тютюну, якщо мова йде про трубки, сигари або інші тютюнові вироби); «колишній курець» - особа, яка кинула курити як мінімум шість місяців тому.

Питання 8-2: Які найбільш ефективні методи лікування нікотинової залежності у пацієнтів з ХП?

Твердження 8-2. Ключовими складовими лікування залежності від куріння є комбінації пояснень, поведінкової підтримки та медикаментозних засобів. **(GRADE 1A, висока погодженість).**

Коментарі. Куріння є провідною причиною смерті в усьому світі, якій можна запобігти. Цілеспрямовані дослідження щодо порівняння різних методів лікування нікотинової залежності/відмови від куріння при ХП не проводилися. Крім того, лікування залежності від куріння не повинно спиратися тільки на один метод: згідно з Європейським керівництвом щодо відмови від куріння, яке було опубліковано Європейською мережею з профілактики куріння і споживання тютюну (ENSP), ключовими компонентами успішної відмови від куріння (ремісії) є комбінації просвіти, поведінкової підтримки і медикаментозних засобів; однак шанси на успіх у цій справі залежать від готовності та мотивації до відмови від куріння, віку, супутніх захворювань і численних факторів особистості [242]. Приблизно 90-95% спроб кинути курити без медичної допомоги закінчуються невдачею. Докладний протокол щодо відмови від куріння виходить за межі розгляду в цьому документі. Лікування залежності від куріння повинен проводити кваліфікований персонал.

В умовах первинної медичної допомоги при організації лікування будуть корисними класичні кроки, що отримали назву «5 А» [649]:

Поставити питання (Ask): систематично виявляти всіх курців при кожному відвідуванні.

Дати раду (Advise): настійно закликати всіх курців кинути палити.

Оцінити стан (Assess): визначте готовність зробити спробу кинути курити.

Надати допомогу (Assist): допомагати пацієнту кинути курити (дати консультативну підтримку і запропонувати ліки).

Встановити графік візитів (Arrange): організувати і забезпечити наступні контакти з пацієнтом.

СО показали, що комбінація з консультацій та фармакотерапії при лікуванні нікотинової залежності є більш ефективною для припинення куріння, ніж кожен з двох методів окремо [201, 627]. Нікотинова замісна терапія, бупропіон і вареніклін вважаються

доведеними ефективними варіантами фармакологічної терапії першої лінії для припинення куріння відповідно до рекомендацій ENSP [242]. Препарати другої лінії включають клонідин і нортриптилін [242]. Додатково до фармакологічної терапії, пацієнтам допомагають індивідуальне когнітивно-поведінкове консультування, телефонна підтримка, групові заняття і освітні матеріали [242].

Питання 8-3.1: Як впливає куріння на прогресування ХП?

Твердження 8-3.1. За деякими даними, відмова від куріння і/або алкоголю може покращити перебіг ХП. З іншого боку, загальна користь від припинення куріння і/або зловживання алкоголем безперечна. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. Куріння, певно, є незалежним етіологічним фактором розвитку ХП; дані, що доводять це, було отримано в дослідженнях типу випадок-контроль [7, 65, 686], перехресних дослідженнях [66] і когортних дослідженнях [6, 8, 620]. Куріння асоціюється з прогресуванням від гострого панкреатиту до ХП [285], з більш частим і раннім формуванням кальцифікатів [64, 187, 340, 606], а також з підвищеною смертністю [536], хоча з цього приводу є суперечливі повідомлення [120]. У деяких дослідженнях було описано зв'язок між курінням і розвитком цукрового діабету [64, 606] і ЗНПЗ [621], хоча є також і суперечливі дані щодо як цукрового діабету [340, 621], так і ЗНПЗ [340].

Повідомлялося, що серед пацієнтів з постійним болем частіше зустрічаються «чинні курці» (а не «курці в минулому» або «особи, які ніколи не курили»), ніж серед пацієнтів з тимчасовим перебігом болю [660]. Відсутність куріння на останньому контрольному обстеженні асоціювалося з довгостроковим клінічним успіхом ЕТ, яка проводилася через наявність болю [395]. Куріння є встановленим фактором ризику розвитку аденокарциноми ПЗ у загальній популяції і, за наявними даними, воно підвищує ризик цього серйозного наслідку спадкового панкреатиту [413].

Питання 8-3.2: Як впливає відмова від вживання алкоголю і/або куріння на перебіг захворювання вже після його діагностування?

Твердження 8-3.2. Куріння, певно, є самостійним етіологічним фактором для розвитку ХП. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. Проведено кілька досліджень, в яких особлива увага приділялася наслідку відмови від куріння і/або вживання алкоголю на природний перебіг діагностованого ХП. Проте, є дані спостережних досліджень, які вказують на те, що рання відмова від куріння після встановлення діагнозу знижує ризик формування кальцифікатів ПЗ [622]. Крім того, утримання від алкоголю, очевидно, уповільнює прогресування хвороби [320] і може сприяти кращому контролю болю [52].

Питання 8-4: Як оцінювати ЯЖ пацієнтів з ХП?

Твердження 8-4. Для оцінки ЯЖ у пацієнтів з ХП слід застосовувати затверджені анкети. **(GRADE 1A, висока погодженість).**

Коментар. Для оцінки ЯЖ у пацієнтів з ХП застосовувалися різні затверджені анкети. Використання анкет дозволяє стандартизувати багатокомпонентну оцінку ЯЖ. У пацієнтів з ХП найчастіше використовувалися такі анкети: короткий опитувальник з оцінки стану здоров'я з 36 пунктів (SF-36) і його ще більш коротка версія SF-12; опитувальник з ЯЖ з 30 питань від Європейської організації дослідження та лікування раку (EORTC QLQ-C30) з

або без додаткового опитування QLQ-PAN26; індекс ЯЖ при захворюваннях органів травлення (GIQLI) було спеціально розроблено для пацієнтів зі шлунково-кишковими захворюваннями [299]. Тяжкість больового синдрому можна оцінювати за допомогою ВАШ [680] або за допомогою шкали болю за Izbicki [550] (див. Питання 5-4: «Як слід оцінювати біль при ХП?»). Індекс GIQLI було вперше запропоновано у 1995 році, він містить 36 питань і призначений для застосування в пацієнтів з різними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, зокрема з ХП [299, 378]. Спеціально для пацієнтів з ХП поки не розроблено жодної анкети.

Опитувальник EORTC QLQ-C30 було спочатку розроблено для оцінки ЯЖ у пацієнтів з усіма локалізаціями раку; складається з 30 питань [132]. Цей опитувальник часто використовувався у пацієнтів з ХП, і більшість питань, що містяться в ньому, є дуже актуальними для пацієнтів з ХП (наприклад, питання, що стосуються болю і діареї). Цей інструмент містить один глобальний пункт (загальне здоров'я), п'ять функціональних галузей, які оцінюють фізичну, когнітивну, емоційну і соціальну сфери, три шкали симптомів (втома, біль і нудота/блювання), п'ять окремих пунктів за симптомами (задишка, втрата апетиту, безсоння, запор, діарея) і один пункт, що стосується фінансових наслідків хвороби. Зміни в середньому показнику ЯЖ на рівні 5-10%, 10-20% і >20% відображають невеликі, помірні та серйозні зміни в ЯЖ, відповідно [360].

Як доповнення до форми QLQ-C30 було розроблено опитувальник, спеціально призначений для пацієнтів з раком ПЗ (QLQ-PAN26), що включає 26 питань [132]. Цей модуль призначений, зокрема, для пацієнтів з раком ПЗ, яким призначена хірургічна резекція, паліативне хірургічне втручання, ендоскопічна паліативна терапія або паліативна хіміотерапія. Обидва опитувальники - QLQ-C30 і QLQ-PAN26 - також було затверджено для пацієнтів з ХП [637]. Модифікація опитувальника QLQ-PAN26 включає два додаткових питання, що мають значення для пацієнтів з алкогольним ХП (вина за вживання алкоголю і тяжкість абстиненції).

Анкету SF-36 було спочатку розроблено для популяційних досліджень без конкретної прив'язки до захворювання, але вона виявилася надійним і дієвим інструментом для оцінки ЯЖ у пацієнтів з ХП [429]. Цей опитувальник включає в себе вісім різних сфер (зокрема розділи з фізичного, емоційного, психічного, соціального статусу і загального стану здоров'я) з 36 питаннями для оцінки фізичного, емоційного і рольового соціального функціонування, а також деяких симптомів, наприклад, болю.

У дослідженні з використанням більш скороченої версії цього опитувальника, що складається всього з 12 пунктів (SF-12), було показано, що втрата інформації при застосуванні SF-12 порівняно з SF-36 була дуже незначною, і SF-12 являє собою дієву альтернативу опитувальнику SF-36 [552]. Обидві версії припускають оцінку в балах у діапазоні від 0 до 100 [552].

Питання 8-5: Як потрібно оцінювати ЯЖ пацієнтів з ХП?

Твердження 8-5.1. ЯЖ необхідно оцінювати як у амбулаторних, так і в стаціонарних пацієнтів, а також під час подальшого спостереження. **(GRADE 2C, висока погодженість).**

Твердження 8-5.2. Оцінку ЯЖ слід вносити в клінічні дослідження з лікування ХП як одну з кінцевих точок. **(GRADE 2B, висока погодженість).**

Коментарі. В даний час у рутинній клінічній практиці оцінка ЯЖ і у стаціонарних, і у амбулаторних пацієнтів з ХП проводиться зрідка і в основному обмежується клінічними дослідженнями.

У сучасній, орієнтованій на пацієнтів системі охорони здоров'я їх необхідно обстежити щодо пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ; це обстеження є суб'єктивною оцінкою ЯЖ власне пацієнтом і складається з оцінки соціального, психічного і фізичного благополуччя щодо здоров'я і хвороби. Це особливо важливо для пацієнтів з хронічними захворюваннями, такими як ХП, який є хронічним і поки невиліковним захворюванням, яке часто зачіпає всі аспекти благополуччя пацієнта. Багатоаспектні анкети з ЯЖ полегшують поліфакторний підхід до пацієнта, а проблемні питання можуть вирішуватися на мультидисциплінарному консилиумі за участю лікарів-терапевтів, гастроентерологів, хірургів, психологів, фахівців з болю, дієтологів, соціальних працівників та інших фахівців.

Результати анкетування за допомогою опитувальників ЯЖ показали, що зниженню ЯЖ при ХП сприяють такі фактори (серед інших): біль, низький ІМТ, достроковий вихід на пенсію, безробіття, депресія, втома, страх перед майбутнім. Ці опитувальники можуть застосовуватися і під час подальшого спостереження за пацієнтами з ХП з метою відстеження змін ЯЖ з плином часу [547], а отримані результати можуть використовуватися для зміни і коригування лікування.

Опитувальники ЯЖ широко використовувалися як кінцева точка при оцінці результатів лікування у пацієнтів з ХП. Відповідно, ЯЖ оцінювали до і після ендоскопічних і хірургічних втручань, блокади сонячного сплетення під контролем ендоскопії [3], торакоскопічної спланхнектомії [639], ЕУХЛ-терапії [267, 404], ЕРХПГ [396], ЗТФПЗ та медикаментозного лікування болю.

Питання 8-6: Який опитувальник слід використовувати для оцінки ЯЖ пацієнтів з ХП?

Твердження 8-6. Для оцінки ЯЖ пацієнтів з ХП можуть використовуватися опитувальник SF-36, його більш коротка версія SF-12, опитувальник EORTC QLQ-C30 з або без додаткового опитувальника QLQ-PAD26, а також індекс GIQLI. Заповнення форми SF-36 займає 12 хвилин, а заповнення опитувальника SF-12 займає всього 2 хвилини, що робить цей тест придатним інструментом для скринінгу навіть в умовах завантаженої повсякденної клінічної практики. **(GRADE 1C, висока погодженість).**

Коментарі. У межах клінічних досліджень найбільш широко використовуваними опитувальниками для оцінки ЯЖ у пацієнтів з ХП вважаються QLQ-C30 і SF-36. На сьогодні не проведено жодного дослідження для порівняння достовірності та надійності обох опитувальників у пацієнтів з ХП для того, щоб визначити, чи перевершує один з них інший.

Навіть в переповненій поліклініці пацієнти з ХП можуть використовувати час очікування перед консультацією для заповнення анкети SF-12. Менш витратний за часом опитувальник може навіть підвищити мотивацію і готовність пацієнтів брати участь у клінічних дослідженнях з заповнення анкет для оцінки ЯЖ. Опитувальник SF-12 показав відмінну кореляцію з більш довгим опитувальником SF-36 ($r = 0,960$, $p < 0,001$) [552]. В одному дослідженні за участю 163 пацієнтів з ХП опитувальник SF-12 порівнювали з опитувальником QLQ-C30, і, як виявилось, SF-12 є більш надійним і простим у використанні інструментом, придатним для повсякденної клінічної практики [28].

Висновки.

Клінічний протокол HaPanEU/UEG з лікування ХП є результатом міжнародного мультидисциплінарного підходу, що ґрунтується на доказових даних. Цей протокол містить рекомендації щодо ключових аспектів медикаментозного (консервативного) і хірургічного лікування ХП, які супроводжуються коментарями, які ґрунтуються на відомостях з наукової літератури, а також на думках провідних панкреатологів з країн Європи.

Центр уваги тепер необхідно змістити на оптимальне поширення і впровадження цього протоколу, результат чого чітко не визначено. У кількох дослідженнях було показано, що впровадження клінічних протоколів/рекомендацій найчастіше виявляється неповноцінним, принаймні при гострому панкреатиті [102, 163], тому необхідні структуровані та постійні зусилля, особливо з огляду на те, що рекомендації з гастроентерології часто недостатньо відповідають вимогам інших розділів медицини [435]. З метою подолання цих недоліків буде відкрито безкоштовний онлайн-доступ до цього протоколу, що буде сприяти його поширенню. Також буде доступний додаток для смартфонів (HaPanEU), що забезпечує легкий доступ і полегшує використання рекомендацій у повсякденній практиці, оскільки такі програми стають все більш популярними [319, 481, 589].

Незважаючи на те, що оптимальної стратегії для забезпечення належної реалізації будь-якого набору клінічних рекомендацій немає [315], в цьому процесі, безумовно, велику роль відіграватимуть самі лікарі-панкреатологи. Інформуючи колег-спеціалістів і неспеціалістів та заохочуючи їх до застосування цих рекомендацій, представляючи цей протокол на місцевих чи загальнодержавних конференціях, а також описуючи і посиляючись на ці рекомендації в статтях у національних і міжнародних журналах, лікарі-панкреатологи зможуть оптимізувати їх реалізацію. Деякі дані також свідчать про те, що встановлення процесу зворотного зв'язку з аудиторією може підвищити обізнаність про рекомендації і поліпшити їх реалізацію [82]. Ці рекомендації також будуть корисними при розробці майбутніх досліджень, оскільки вони відображають існуючий нині

«еталон» для діагностики та лікування ХП. Це особливо справедливо для методів діагностичної візуалізації. Наявність протоколів, які ґрунтуються на фактичних даних, звичайно, не звільняє лікарів-клініцистів від їх професійних зобов'язань бути в курсі новітніх розробок у сфері лікування ХП. Зокрема, слід брати до уваги результати поточних РКД (www.clinicaltrials.gov). Як же тоді вирішити, коли слід оновлювати ці рекомендації? Деякі фахівці стверджують, що клінічні рекомендації повинні оновлюватися постійно. Незважаючи на всю свою привабливість, цей підхід явно не годиться для практики, тому робоча група HaPanEU планує використовувати опубліковану загальну схему, яка регламентує, як вирішити питання про те, коли ініціювати оновлення документа [681].

Протокол HaPanEU/UEG з лікування ХП, який ґрунтується на фактичних даних, повинен сприяти скороченню розходжень у клінічній практиці та поліпшенню результатів лікування пацієнтів у країнах Європи. Тепер завдання полягає в тому, щоб забезпечити високе дотримання його в клінічній практиці та в схемах майбутніх досліджень [480].

Авторський колектив:

J. M.Löhr¹, E.Dominguez-Munoz², J.Rosendahl³, M.Besselink⁴, J.Mayerle²⁵, M.M. Lerch⁵, S.Haas¹, F.Akisik⁶, N.Kartalis⁷, J.Iglesias-Garcia², J. Keller⁹, M.Boermeester⁴, J.Werner¹⁰, J.-M.Dumonceau¹¹, P.Fockens^{4,8}, A.Drewes¹², G.Ceyhan¹³, B.Lindkvist¹⁴, J.Drenth¹⁵, N.Ewald¹⁶, P.Hardt¹⁶, E.deMadaria¹⁷, H.Witt¹⁸, A. Schneider¹⁹, R.Manfredi²⁰, F.J. Brøndum²¹, S.Rudolf²², T.Bollen²³, M.Bruno²⁴, Робоча група НаPanEU/UEG (до складу групи ввійшли проф. Н. Б. Губерґріц²⁶, доц. О. В. Швець²⁷)

- ¹ Центр хвороб травного тракту, Університетська лікарня при Каролінському інституті, Стокгольм, Швеція
- ² Відділення гастроентерології та гепатології, Університетська лікарня при Університеті Сантьяго-де-Компостела, Сантьяго-де-Компостела, Іспанія
- ³ Відділення гастроентерології, Лейпцизький університет, Лейпциг, Німеччина
- ⁴ Хірургічне відділення, Академічний медичний центр, Амстердам, Нідерланди
- ⁵ Відділення медицини А, Грайфсвальдський медичний університет, Грайфсвальд, Німеччина
- ⁶ Відділення радіології, Університет Індіани, Індіанapolis, США
- ⁷ Відділення радіології, Університетська лікарня при Каролінському інституті й Секція медичної візуалізації та технологій, CLINTEC, Університетська лікарня при Каролінському інституті, Стокгольм, Швеція
- ⁸ Відділення гастроентерології та гепатології, Академічний медичний центр, Амстердам, Нідерланди
- ⁹ Ізраїльська клініка в м. Гамбурзі, Гамбурзький університет, Гамбург, Німеччина
- ¹⁰ Університет ім. Людвіга Максиміліана, Мюнхен, Німеччина
- ¹¹ Женевський університет, Женева, Швейцарія
- ¹² Відділення гастроентерології, Орхуський університет, Орхус, Данія
- ¹³ Університетська Клініка «Рехтс дер Ізар», Технічний університет, Мюнхен, Німеччина
- ¹⁴ Гетеборзький університет, Гетеборг, Швеція
- ¹⁵ Відділення гастроентерології та гепатології, Університетський медичний центр Радбауд, Неймеген, Нідерланди
- ¹⁶ Гіссенський університет ім. Юстуса Лібіха, Гіссен, Німеччина
- ¹⁷ Загальна університетська клініка, Аліканте, Іспанія
- ¹⁸ Мюнхенський технічний університет, Мюнхен, Німеччина
- ¹⁹ Лікарня при Мангеймському університеті, Мангейм, Німеччина
- ²⁰ Відділення радіології Веронського університету, Верона, Італія
- ²¹ Ольборзький університет, Ольборг, Данія
- ²² Відділення радіології, Маріборський університетський медичний центр, Марібор, Словенія
- ²³ Лікарня Св. Антонія, Ньювегейн, Нідерланди
- ²⁴ Відділення гастроентерології та гепатології, Медичний центр ім. Еразма в Роттердамі, Нідерланди
- ²⁵ Відділення внутрішньої медицини та поліклініка 2, Лікарня при університеті ім. Людвіга Максиміліана, Мюнхен, Німеччина
- ²⁶ Донецький Національний медичний університет, Лиман, Україна
- ²⁷ ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України», Київ, Україна

Автор для листування: Prof. Matthias Löhr, CLINTEC, K53, Gastrocentrum, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Hälsovägen, SE-141 86 Stockholm, Sweden, Email: matthias.lohr@ki.se

Заява про конфлікт інтересів: не заявлено.

Фінансування.

Протокол НаРanEU було профінансовано UEG за допомогою гранту LINK, який було присуджено консорціуму НаРanEU. Інше зовнішнє фінансування не надавалося.

Редагування перекладу.

Професор Н. Б. Губергріц.

Література

1. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study / A. Saftoiu, P. Vilman, F. Gorunescu [et al.] // *Endoscopy*. — 2011. — Vol. 43. — P. 596–603.
2. Acupuncture and transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis. A randomized study / S. Ballegaard, S. J. Christophersen, S. G. Dawids [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 20. — P. 1249–1254.
3. Adding triamcinolone to endoscopic ultrasound-guided celiac plexus blockade does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis / T. Stevens, A. Costanzo, R. Lopez [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 186–191.
4. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer / R. E. Brand, M. M. Lerch, W. S. Rubinstein [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1460–1469.
5. Afroudakis A. Liver histopathology in chronic common bile duct stenosis due to chronic alcoholic pancreatitis / A. Afroudakis, N. Kaplowitz // *Hepatology*. — 1981. — Vol. 1. — P. 65–72.
6. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G. A. Cote, D. Yadav, A. Slivka [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 266–273.
7. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1303–1311.
8. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis / D. Yadav, R. H. Hawes, R. E. Brand [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 1035–1045.
9. Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis / S. T. Mann, H. Stracke, U. Lange [et al.] // *Metabolism*. — 2003. — Vol. 52. — P. 579–585.
10. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis / J. Teichmann, S. T. Mann, H. Stracke [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2007. — Vol. 12. — P. 347–350.
11. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency / S. L. Haas, S. Krins, A. Knauerhase [et al.] // *J. Pancreas*. — 2015. — Vol. 16. — P. 58–62.
12. Altered post-prandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption / P. Layer, M. R. von der Ohe, J. J. Holst [et al.] // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112. — P. 1624–1634.
13. Alvarez-Sanchez M. V. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound imaging basic principles present situation and future perspectives / M. V. Alvarez-Sanchez, B. Napoleon // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 15549–15563.
14. American Diabetes Association (ADA). American diagnosis and classification of diabetes mellitus / *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37. — P. S81–S90.
15. American Gastroenterological Association (AGA). American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 124. — P. 791–794.
16. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines / D. L. Conwell, L. S. Lee, D. Yadav [et al.] // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43. — P. 1143–1162.
17. Ammann R. W. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis / R. W. Ammann // *Pancreas*. — 1997. — Vol. 14. — P. 215–221.
18. Ammann R. W. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis / R. W. Ammann // *Intern. Med.* — 2001. — Vol. 40. — P. 368–375.
19. Ammann R. W. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis / R. W. Ammann, B. Muellhaupt // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 116. — P. 1132–1140.

20. Anderson S. W. Pancreatic duct evaluation: accuracy of portal venous phase 64 MDCT / S. W. Anderson, J. A. Soto // *Abdom. Imaging*. — 2009. — Vol. 34. — P. 55–63.
21. Angiopathies in pancreatic diabetes resulting from chronic pancreatitis / H. Wakasugi, Y. Hara, M. Abe [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1998. — Vol. 23. — P. 175–180.
22. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis / U. Ahmed Ali, S. Jens, O. R. Busch [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 8. — CD008945.
23. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, A. J. Sheen [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 143. — P. 655–663.
24. Anthropometric, biochemical, clinical and dietary assessment for malnutrition in south Indian patients with chronic pancreatitis / J. Tinju, S. Reshmi, G. Rajesh [et al.] // *Trop. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 285–290.
25. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis / H. Regunath, B. M. Shivakumar, A. Kurien [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 30. — P. 78–83.
26. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas / B. C. Jacobson, T. H. Baron, D. G. Adler [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 363–370.
27. Assessment of chronic pancreatitis: utility of diffusion-weighted MR imaging with secretin enhancement / M. F. Akisik, A. M. Aisen, K. Sandrasegaran [et al.] // *Radiology*. — 2009. — Vol. 250. — P. 103–109.
28. Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using SF-12 and EORTC QLQ-C30 questionnaires / R. Pezzilli, A. M. Morselli-Labate, L. Fantini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 39. — P. 1077–1086.
29. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study / S. N. Duggan, C. Purcell, M. Kilbane [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 336–345.
30. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process / J. M. Lohr, R. Faissner, D. Koczan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2060–2071.
31. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients / L. Frulloni, C. Scattoni, M. Falconi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 2288–2294.
32. Autoimmune pancreatitis: a mimic of pancreatic cancer / R. Law, M. Bronner, D. Vogt [et al.] // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2009. — Vol. 76. — P. 607–615.
33. Bagul A. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis / A. Bagul, A. K. Siriwardena // *J. Pancreas*. — 2006. — Vol. 7. — P. 390–396.
34. Balachandra S. Systematic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis / S. Balachandra, A. K. Siriwardena // *Am. J. Surg.* — 2005. — Vol. 190. — P. 489–495.
35. Barkin J. S. Changing concepts in the management of pancreatic pseudocysts / J. S. Barkin, S. A. Hyder // *Gastrointest. Endosc.* — 1989. — Vol. 35. — P. 62–64.
36. Barriers, facilitators and views about next steps to implementing supports for evidence-informed decision-making in health systems: a qualitative study / M. E. Ellen, G. Leon, G. Bouchard [et al.] // *Implement. Sci.* — 2014. — Vol. 9. — P. 179. doi: 10.1186/s13012-014-0179-8.
37. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up / K. Bachmann, L. Tomkoetter, J. Erbes [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2014. — Vol. 219. — P. 208–216.

38. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment / M. Delhaye, W. Van Steenberghe, E. Csemeli [et al.] // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 2014. — Vol. 77. — P. 47–65.
39. Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis / I. Kalvaria, D. Labadarios, G. S. Shephard [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1986. — Vol. 1. — P. 119–128.
40. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency / A. B. Haaber, A. M. Rosenfalck, B. Hansen [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 21–27.
41. Bonora E. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C / E. Bonora, J. Tuomilehto // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34. — P. S184–S190.
42. Boreham B. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency / B. Boreham, B. J. Ammori // *Pancreatol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 303–308.
43. Bradley E. L. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management / E. L. Bradley, J. L. Clements Jr., A. C. Gonzalez // *Am. J. Surg.* — 1979. — Vol. 137. — P. 135–141.
44. Brain activity in rectosigmoid pain: unravelling conditioning pain modulatory pathways / C. Brock, S. S. Olesen, M. Valeriani [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* — 2012. — Vol. 123. — P. 829–837.
45. Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / P. J. Boyle, S. F. Kempers, A. M. O'Connor [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1726–1731.
46. Breath-hold MR cholangiopancreatography with a long-echo-train fast spin-echo sequence and a surface coil in chronic pancreatitis / Y. Takehara, K. Ichijo, N. Tooyama [et al.] // *Radiology.* — 1994. — Vol. 192. — P. 73–78.
47. Brelian D. Diarrhoea due to pancreatic diseases / D. Brelian, S. Tenner // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 26. — P. 623–631.
48. Breslin N. Diagnosis and fine needle aspiration of pancreatic pseudocysts: the role of endoscopic ultrasound / N. Breslin, M. B. Wallace // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 12. — P. 781–790.
49. Castineira-Alvarino M. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis / M. Castineira-Alvarino, B. Lindkvist, M. Luaces-Regueira // *Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 32. — P. 830–836.
50. CFTR, SPINK1, CTFR and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? / J. Rosendahl, O. Landt, J. Bernadova [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 582–592.
51. Choudhuri G. Pancreatic diabetes / G. Choudhuri, C. P. Lakshmi, A. Goel // *Tropical Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 71–75.
52. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis / T. Hayakawa, T. Kondo, T. Shibata [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 33–38.
53. Chronic octreotide therapy can induce pancreatic insufficiency: a common but under-recognized adverse effect / M. W. Saif, H. Larson, K. Kaley [et al.] // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2010. — Vol. 9. — P. 867–873.
54. Chronic pancreatitis / J. M. Braganza, S. H. Lee, R. F. McCloy [et al.] // *Lancet.* — 2011. — Vol. 377. — P. 1184–1197.
55. Chronic pancreatitis and diabetes / P. Petrin, A. Chiappetta, G. Del Favero [et al.] // *Minerva Med.* — 1983. — Vol. 74. — P. 31–38.
56. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy / H. Witt, M. V. Apte, V. Keim [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 1557–1573.

57. Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation / O. Cappeliez, M. Delhay, J. Deviere [et al.] // *Radiology*. — 2000. — Vol. 215. — P. 358–364.
58. Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group / T. Takacs, L. Czako, Z. Dubravcsik [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2015. — Vol. 156. — P. 262–288.
59. Chronic pancreatitis in Chinese children: etiology, clinical presentation and imaging diagnosis / W. Wang, Z. Liao, Z.-S. Li [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1862–1868.
60. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings / C. M. Wilcox, D. Yadav, T. Ye [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 13. — P. 552–560; quiz e28–e29.
61. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India / V. Balakrishnan, A. G. Unnikrishnan, V. Thomas [et al.] // *J. Pancreas.* — 2008. — Vol. 9. — P. 593–600.
62. Chronic pancreatitis: ultrasonic features / M. B. Alpern, M. A. Sandler, G. M. Kellman [et al.] // *Radiology*. — 1985. — Vol. 155. — P. 215–219.
63. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis / J. Rosendahl, H. Witt, R. Szmola [et al.] // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40. — P. 78–82.
64. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Mullhaupt [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 510–514.
65. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases / Y. Lin, A. Tamakoshi, T. Hayakawa [et al.] // *Pancreas*. — 2000. — Vol. 21. — P. 109–114.
66. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis / R. Law, M. Parsi, R. Lopez [et al.] // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 54–59.
67. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 252–261.
68. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene / V. Keim, N. Bauer, N. Teich [et al.] // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111. — P. 622–626.
69. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis / H. Miyake, H. Harada, K. Kunichika [et al.] // *Pancreas*. — 1987. — Vol. 2. — P. 378–385.
70. Clinical course of diabetes in patients operated upon for chronic pancreatitis / P. Petrin, M. Antoniutti, D. Zaramella [et al.] // *Minerva Endocrinol.* — 1991. — Vol. 16. — P. 179–186.
71. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain / F. Fregni, K. Potvin, D. Dasilva [et al.] // *Eur. J. Pain.* — 2011. — Vol. 15. — P. 53–60.
72. Clinical outcomes and prevalence of cancer in patients with possible groove pancreatitis / S. J. Lekkerkerker, C. Y. Nio, Y. Issa [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 31. — P. 1895–1900.
73. Clinical outcomes in patients who undergo extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis / R. A. Kozarek, J. J. Brandabur, T. J. Ball [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 56. — P. 496–500.
74. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicentre survey / T. Kamisawa, S. T. Chari, S. A. Giday [et al.] // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 809–814.

75. Clinical profile of early-onset and late-onset idiopathic chronic pancreatitis in South India / G. Rajesh, A. B. Veena, S. Menon [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 231–236.
76. Clinical profile of idiopathic chronic pancreatitis in North India / D. K. Bhasin, G. Singh, S. S. Rana [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 594–599.
77. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis / D. Santosh, S. Lakhtakia, R. Gupta [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 979–984.
78. Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts / M. Barthet, G. Lamblin, M. Gasmi [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 245–252.
79. Clinical utility of endoscopic ultrasound elastography for identification of malignant pancreatic masses: a meta-analysis / L. Ying, X. Lin, Z. L. Xie [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 28. — P. 1434–1443.
80. Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics — recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases / J. Keller, A. Franke, M. Storr [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 43. — P. 1071–1090.
81. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief / U. Ahmed Ali, V. B. Nieuwenhuijs, C. H. van Eijck [et al.] // *Arch. Surg.* — 2012. — Vol. 147. — P. 925–932.
82. Closing the audit loop is necessary to achieve compliance with evidence-based guidelines in the management of acute pancreatitis / S. J. Connor, A. R. Lienert, L. A. Brown [et al.] // *N. Z. Med. J.* — 2008. — Vol. 121. — P. 19–25.
83. 13C-mixed triglyceride breath test for evaluation of pancreatic exocrine function in diabetes mellitus / J. Keller, P. Layer, S. Bruckel [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43. — P. 842–848.
84. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Vilarino-Insua [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 484–488.
85. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification / T. F. Tsao, R. J. Kang, Y. S. Tyan [et al.] // *Acta Radiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 547–548.
86. Combination of EUS-FNA and elastography (strain ratio) to exclude malignant solid pancreatic lesions: a prospective single-blinded study / P. Kongkam, N. Lakananurak, P. Navicharn [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 30. — P. 1683–1689.
87. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis / T. Stevens, J. A. Dumot, M. A. Parsi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2681–2687.
88. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency / P. D. Hardt, A. Hauenschield, J. Nalop [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 903–906.
89. Comparative analysis of direct pancreatic function testing versus morphological assessment by endoscopic ultrasonography for the evaluation of chronic unexplained abdominal pain of presumed pancreatic origin / R. Chowdhury, M. S. Bhutani, G. Mishra [et al.] // *Pancreas.* — 2005. — Vol. 31. — P. 63–68.
90. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy / M. J. Bruno, E. A. Rauws, F. J. Hoek [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 988–992.

91. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency / P. Regan, J. R. Malagelada, E. P. DiMagno [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 297. — P. 854–858.
92. A comparative study of diagnostic scoring systems for autoimmune pancreatitis / M. J. Van Heerde, J. Buijs, E. A. Rauws [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43. — P. 559–564.
93. A comparative study of microvascular complications in patients with secondary and type 1 diabetes / S. Larsen, J. Hilsted, E. K. Philipsen [et al.] // *Diabet. Med.* — 1990. — Vol. 7. — P. 815–818.
94. A comparative study of surgery and endoscopy for the treatment of bile duct stricture in patients with chronic pancreatitis / J.-M. Regimbeau, D. Fuks, E. Bartoli [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2012. — Vol. 26. — P. 2902–2908.
95. Comparison of abdominal ultrasound, endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in detection of necrotic debris in walled-off pancreatic necrosis / S. S. Rana, V. Chaudhary, R. Sharma [et al.] // *Gastroenterol. Rep. (Oxf).* — 2016. — Vol. 4. — P. 50–53.
96. Comparison of different endocrine stimulation tests in nondiabetic patients with chronic pancreatitis / C. Von Tirpitz, B. Glasbrenner, D. Mayer [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 1998. — Vol. 45. — P. 1111–1116.
97. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis / G. T. Sica, J. Braver, M. J. Cooney [et al.] // *Radiology.* — 1999. — Vol. 210. — P. 605–610.
98. Comparison of endoscopic ultrasound chronic pancreatitis criteria to the endoscopic secretin-stimulated pancreatic function test / D. L. Conwell, G. Zuccaro, E. Purich [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 1206–1210.
99. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis / A. Fritscher-Ravens, L. Brand, W. T. Knofel [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 2768–2775.
100. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis / T. Bozkurt, U. Braun, S. Leferink [et al.] // *Gut.* — 1994. — Vol. 35. — P. 1132–1116.
101. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls / F. Weiss, P. Simon, N. Bogdanova [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1456–1460.
102. Compliance with evidence-based guidelines in acute pancreatitis: an audit of practices in University of Toronto hospitals / J. A. Greenberg, J. Hsu, M. Bawazeer [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2016. — Vol. 20. — P. 392–400.
103. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst / C. V. Cheruvu, M. G. Clarke, M. Prentice [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2003. — Vol. 85. — P. 313–316.
104. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses / P. Fusaroli, A. Spada, M. G. Mancino [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 629–634.
105. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic lesions: a retrospective study / X. Hou, Z. Jin, C. Xu [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10. — P. e0121236.
106. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study / B. Napoleon, M. V. Alvarez-Sanchez, R. Gincoul [et al.] // *Endoscopy.* — 2010. — Vol. 42. — P. 564–570.
107. Contrast-enhanced transabdominal ultrasonography in the diagnosis of pancreatic mass lesions / K. Takeda, H. Goto, Y. Hirooka [et al.] // *Acta Radiol.* — 2003. — Vol. 44. — P. 103–106.

108. Contrast enhanced transabdominal ultrasound in the characterisation of pancreatic lesions with cystic appearance / S. A. Beyer- Enke, M. Hocke, A. Ignee [et al.] // *J. Pancreas*. — 2010. — Vol. 11. — P. 427–433.
109. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas / M. D’Onofrio, E. Martone, R. Malago [et al.] // *J. Pancreas*. — 2007. — Vol. 8. — P. S71– S76.
110. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas / N. Faccioli, S. Crippa, C. Bassi [et al.] // *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 560– 566.
111. Conventional versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pancreatic lesions: a prospective randomized trial / M. Sugimoto, T. Takagi, T. Hikichi [et al.] // *Pancreatology*. — 2015. — Vol. 15. — P. 538– 541.
112. Correlation of MRCP quantification (MRCPQ) with conventional non- invasive pancreatic exocrine function tests / A. Gillams, S. Pereira, G. Webster [et al.] // *Abdom. Imaging*. — 2008. — Vol. 33. — P. 469–473.
113. Cortical and trabecular bone microarchitecture and turnover in alcohol- induced chronic pancreatitis: a histomorphometric study / C. M. Schnitzler, J. M. Mesquita [et al.] // *J. Bone Mineral Metabol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 456–467.
114. Covered metal stent or multiple plastic stents for refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis: a systematic review / Y. Shen, M. Liu, M. Chen [et al.] // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14. — P. 87–90.
115. Covered self-expanding metal stents may be preferable to plastic stents in the treatment of chronic pancreatitis-related biliary strictures: a systematic review comparing 2 methods of stent therapy in benign biliary strictures / A. Siiki, M. Helminen, J. Sand [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 48. — P. 635–643.
116. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? / P. C. Butler, M. Elashof , R. Elashof [et al.] // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36. — P. 2118–2125.
117. Cui Y. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management / Y. Cui, D. K. Andersen // *Pancreatology*. — 2011. — Vol. 11. — P. 279– 294.
118. Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis / S. Detlefsen, J. M. Lohr, A. M. Drewes [et al.] // *Rec. Pat. Inf amm. Allergy Drug Disc.* — 2011. — Vol. 5. — P. 136–149.
119. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate / K. S. Spinelli, T. E. Fromwiller, R. A. Daniel [et al.] // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 239. — P. 651–657; discussion 657.
120. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population / C. Nojgaard, F. Bendtsen, U. Becker [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 384–390.
121. Decreased counterregulatory hormone responses to insulin-induced hypoglycemia in patients with pancreatic diabetes having autonomic neuropathy / T. Nakamura, K. Takebe, K. Kudoh [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* — 1994. — Vol. 174. — P. 305–315.
122. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis / A. Van Gossum, P. Closset, E. Noel [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 1225–1231.
123. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency / S. K. Dutta, M. P. Bustin, R. M. Russell [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 97. — P. 549–552.
124. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis / H. Witt, M. Sahin-Toth, O. Landt [et al.] // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P. 668–673.
125. Dehn C. A. SGLT inhibition in patients with type 1 diabetes / C. A. Dehn // *Lancet Diab. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 2. — P. 539; doi: 10.1016/S2213-8587(14)70112-3.
126. Delhaye M. Endoscopic technique for the management of pancreatitis and its complications / M. Delhaye, C. Matos, J. Deviere // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 155–181.

127. Demir I. E. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer / I. E. Demir, H. Friess, G. O. Ceyhan // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 12. — P. 649–659.
128. DeSouza K. Groove pancreatitis: a brief review of a diagnostic challenge / K. DeSouza, L. Nodit // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2015. — Vol. 139. — P. 417–421.
129. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012 / M. R. Rickels, M. Bellin, F. G. Toledo [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 336–342.
130. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis / H. Schrader, B. A. Menge, C. Zeidler [et al.] // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53. — P. 1062–1069.
131. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, L. Nieto, M. Vilarino [et al.] // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45. — P. 241–247.
132. Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life / D. Fitzsimmons, C. D. Johnson, S. George [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 35. — P. 939–941.
133. Deviere J. Complete disruption of the main pancreatic duct: endoscopic management / J. Deviere, H. Bueso, M. Baize // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 445–451.
134. Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance / G. Cavallini, B. Vaona, P. Bovo [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 497–501.
135. Diabetic control after total pancreatectomy / P. Jethwa, M. Sodergren, A. Lala [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 38. — P. 415–419.
136. Diabetic microangiopathy in patients with pancreatic diabetes mellitus / C. A. Verdonk, P. J. Palumbo, H. Gharib [et al.] // *Diabetologia.* — 1975. — Vol. 11. — P. 394–400.
137. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis / L. Gullo, M. Parenti, L. Monti [et al.] // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. 1577–1581.
138. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis / D. Sevel, J. H. Bristow, S. Bank [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 1971. — Vol. 86. — P. 245–250.
139. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience / S. T. Chari, T. C. Smyrk, M. J. Levy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1010–1016; quiz 934.
140. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria / S. Detlefsen, A. Mohr Drewes, M. Vyberg [et al.] // *Virchows Arch.* — 2009. — Vol. 454. — P. 531–539.
141. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22- gauge needle: a prospective multicenter study / A. Kanno, A. Masamune, F. Fujishima [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2016. — Vol. 84. — P. 797–804.
142. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA: a report of accuracy // B. G. Turner, S. Cizginer, D. P. Agarwal [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2010. — Vol. 71. — P. 91–98.
143. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration / J. C. Ardengh, C. V. Lopes, L. F. P. de Lima [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 3112–3116.
144. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer / C. P. Raut, A. M. Grau, G. A. Staerke [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2003. — Vol. 7. — P. 118–126; discussion 27–28.
145. Diagnostic criteria for malnutrition — an ESPEN consensus statement / T. Cederholm, I. Bosaeus, R. Barazzoni [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2015. — Vol. 34. — P. 335–340.
146. Diagnostic performance of EUS for chronic pancreatitis: a comparison with histopathology / A. K. Chong, R. H. Hawes, B. J. Hofman [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 65. — P. 808–814.

147. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / Y. Issa, M. A. Kempeneers, H. van Santvoort [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2017. — [in press].
148. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial / S. Singh, S. Midha, N. Singh [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 353–359.
149. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives / A. M. Drewes, R. D. Jensen, L. M. Nielsen [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 75. — P. 60–78.
150. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis / R. P. Sah, S. T. Chari, R. Pannala [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 140–148; quiz e12–e13.
151. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients / R. W. Ammann, H. Buehler, R. Muench [et al.] // *Pancreas.* — 1987. — Vol. 2. — P. 368–377.
152. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthof [et al.] // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1481–1487.
153. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA / K. Takahashi, K. Yamao, K. Okubo [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 76–79.
154. Differentiating mass-forming autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma on the basis of contrast-enhanced MRI and DWI findings / S. Y. Choi, S. H. Kim, T. W. Kang [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2016. — Vol. 206. — P. 291–300.
155. DiMagno E. P. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency / E. P. DiMagno, V. L. Go, W. H. Summerskill // *N. Eng. J. Med.* — 1973. — Vol. 288. — P. 813–815.
156. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases / M. Pelaez-Luna, S. S. Vege, B. T. Petersen [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 91–97.
157. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up / C. Lawrence, D. A. Howell, A. M. Stefan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 673–679.
158. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis / A. Brown, M. Hughes, S. Tenner [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 2032–2035.
159. Does progressive pancreatic insufficiency limit pain in calcific pancreatitis with duct stricture or continued alcohol insult? / A. H. Girdwood, I. N. Marks, P. C. Bornman [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1981. — Vol. 3. — P. 241–245.
160. Does secretin-stimulated MRCP predict exocrine pancreatic insufficiency? A comparison with noninvasive exocrine pancreatic function tests / A. R. Schneider, R. Hammerstingl, M. Heller [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 851–855.
161. Does secretin stimulation add to magnetic resonance cholangiopancreatography in characterising pancreatic cystic lesions as side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm? / A. S. Puryso, N. S. Gandhi, R. M. Walsh [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2014. — Vol. 24. — P. 3134–3141.
162. Does tobacco influence the natural history of autoimmune pancreatitis? / F. Maire, V. Rebours, M. P. Vullierme [et al.] // *Pancreatol.* — 2014. — Vol. 14. — P. 284–288.
163. Do guidelines influence medical practice? Changes in management of acute pancreatitis 7 years after the publication of the French guidelines / V. Rebours, P. Levy, J. F. Bretagne [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 24. — P. 143–148.

164. Dominguez-Munoz J. E. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia // *J. Pancreas*. — 2010. — Vol. 11. — P. 158–162.
165. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery / J. E. Dominguez-Munoz // *HPB (Oxford)*. — 2009. — Vol. 11. — P. S3–S6.
166. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? / J. E. Dominguez-Munoz // *Adv. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 56. — P. 1–5.
167. D'Onofrio M. Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularization than helical CT / M. D'Onofrio, R. Malago, G. Zamboni // *Pancreatology*. — 2005. — Vol. 5. — P. 98–402.
168. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency / U. Halm, C. Loser, M. Lohr [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 951–957.
169. Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study / J. R. Izbicki, C. Bloechle, W. T. Knoefel [et al.] // *Chirurg*. — 1997. — Vol. 68. — P. 369–377.
170. Drossman D. The narcotic bowel syndrome: a recent update / D. Drossman, E. Szigethy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 2. — P. 22–30.
171. Dufour M. C. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis / M. C. Dufour, M. D. Adamson // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 27. — P. 286–290.
172. Duggan S. N. Bone health guidelines for patients with chronic pancreatitis / S. N. Duggan, K. C. Conlon // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 145. — P. 911.
173. Dumonceau J. M. Extracorporeal shock-wave lithotripsy for gallstone ileus / J. M. Dumonceau, M. Delhay, M. Cremer // *Gastrointest. Endosc.* — 1996. — Vol. 44. — P. 759.
174. Duncan L. J. Diabetic retinopathy and nephropathy in pancreatic diabetes / L. J. Duncan, A. Macfarlane, J. S. Robson // *Lancet*. — 1958. — Vol. 1. — P. 822–826.
175. Duodenum-preserving pancreatic head resection — a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764) / J. Koninger, C. M. Seiler, S. Sauerland [et al.] // *Surgery*. — 2008. — Vol. 143. — P. 490–498.
176. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / M. K. Diener, N. N. Rahbari, L. Fischer [et al.] // *Ann. Surg.* — 2008. — Vol. 247. — P. 950–961.
177. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial / J. R. Izbicki, C. Bloechle, W. T. Knoefel [et al.] // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221. — P. 350–358.
178. Durbec J. P. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption / J. P. Durbec, H. Sarles // *Digestion*. — 1978. — Vol. 18. — P. 337–350.
179. Duron F. Pancreatectomy and diabetes / F. Duron, J. J. Duron // *Ann. Chir.* — 1999. — Vol. 53. — P. 406–411.
180. Dutta S. K. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency / S. K. Dutta, J. Rubin, J. Harvey // *Gastroenterology*. — 1983. — Vol. 84. — P. 476–482.
181. Dutta S. K. 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 / S. K. Dutta, J. Hlasko // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1985. — Vol. 41. — P. 517–525.

182. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: Image quality and diagnostic accuracy / K. J. Hellerhof, H. Helmberger 3rd, T. Rosch [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2002. — Vol. 179. — P. 121–129.
183. Early detection of low enhanced pancreatic parenchyma by contrast-enhanced computed tomography predicts poor prognosis of patients with acute pancreatitis / M. Hirota, K. Satoh, K. Kikuta [et al.] // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1099–1104.
184. Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial / U. Ahmed Ali, Y. Issa, M. J. Bruno [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 49.
185. Ebert R. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution / R. Ebert, W. Creutzfeldt // *Diabetologia.* — 1980. — Vol. 19. — P. 198–204.
186. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 / J. Kondrup, S. P. Allison, M. Elia [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 22. — P. 415–421.
187. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis / G. Cavallini, G. Talamini, B. Vaona [et al.] // *Pancreas.* — 1994. — Vol. 9. — P. 42–46.
188. Effect of cimetidine and sodium bicarbonate on pancreatic replacement therapy in cystic fibrosis / P. R. Durie, L. Bell, W. Linton [et al.] // *Gut.* — 1980. — Vol. 21. — P. 778–786.
189. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience / C. M. Schmidt, O. Turrini, P. Parikh [et al.] // *Arch. Surg.* — 2010. — Vol. 145. — P. 634–640.
190. Effect of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk / N. Johansen, J. Kondrup, L. M. Plum [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 23. — P. 539–550.
191. Effect of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, on plasma amino acid uptake by the pancreas / L. Gullo, R. Pezzilli, D. Ancona [et al.] // *Pancreas.* — 1991. — Vol. 6. — P. 668–672.
192. Effect of pancreatic duct stent diameter on hospitalization in chronic pancreatitis: does size matter? / B. G. Sauer, M. J. Gurka, K. Ellen [et al.] // *Pancreas.* — 2009. — Vol. 38. — P. 728–731.
193. Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans / W. Creutzfeldt, B. Lembcke, U. R. Folsch [et al.] // *Am. J. Med.* — 1987. — Vol. 82. — P. 49–54.
194. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 993–1000.
195. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis / C. H. Wilder-Smith, L. Hill, W. Osler [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1107–1116.
196. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis / M. Safdi, P. K. Bekal, S. Martin [et al.] // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33. — P. 156–162.
197. Efficacy of an artificial neural network-based approach to endoscopic ultrasound elastography in diagnosis of focal pancreatic masses / A. Saftoiu, P. Vilman, F. Gorunescu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 84–90.
198. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis / P. P. Toskes, A. Secci, R. Thierof-Ekerdt [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 376–382.

199. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency / J. Vecht, T. Symersky, C. B. Lamers [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 721–725.
200. Efficacy of metal and plastic stents for transmural drainage of pancreatic fluid collections: a systematic review / J. Y. Bang, R. Hawes, A. Bartolucci [et al.] // *Digest. Endosc.* — 2015. — Vol. 27. — P. 486–498.
201. Efficacy of smoking-cessation interventions for young adults: a meta-analysis / J. M. Suls, T. M. Luger, S. J. Curry [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* — 2012. — Vol. 42. — P. 655–662.
202. Efficacy of stone density on noncontrast computed tomography in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with pancreatic stones / H. Ohyama, R. Mikata, T. Ishihara [et al.] // *Pancreas.* — 2015. — Vol. 44. — P. 422–428.
203. Efficacy of s-type stents for the treatment of the main pancreatic duct stricture in patients with chronic pancreatitis / T. Ishihara, T. Yamaguchi, K. Seza [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 744–750.
204. Efficacy of pancreatic duct stenting therapy in children with chronic pancreatitis / G. Oracz, J. Pertkiewicz, J. Kierkus [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2014. — Vol. 80. — P. 1022–1029.
205. Eisenach J. C. Analgesia from a peripherally active kappa-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis / J. C. Eisenach, R. Carpenter, R. Curry // *Pain.* — 2003. — Vol. 101. — P. 89–95.
206. Eisendrath P. Expandable metal stents for benign pancreatic duct obstruction / P. Eisendrath, J. Deviere // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 1999. — Vol. 9. — P. 547–554.
207. Electroacupuncture for ileus after laparoscopic colorectal surgery: a randomised sham-controlled study / S. S. Ng, W. W. Leung, S. S. Hon [et al.] // *Hong Kong Med. J.* — 2013. — Vol. 19. — P. S33–S35.
208. Electrophysiology as a tool to unravel the origin of pancreatic pain / D. Lelic, S. S. Olesen, C. Graversen [et al.] // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 33–39.
209. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes / L. C. Hookey, S. Debroux, M. Delhay [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — Vol. 63. — P. 635–643.
210. Endoscopic management of early-stage chronic pancreatitis based on M-ANNHEIM classification system: a prospective study / Y. X. He, H. W. Xu, X. T. Sun [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43. — P. 829–833.
211. Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long-term results / K. F. Binmoeller, P. Jue, H. Seifert [et al.] // *Endoscopy.* — 1995. — Vol. 27. — P. 638–644.
212. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with per oral pancreatoscopy for calcified chronic pancreatitis using endoscope and catheter-based pancreatoscopes: a 10-year single-center experience / A. R. Attwell, B. C. Brauer, Y. K. Chen [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43. — P. 268–274.
213. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol / T. Ponchon, R. M. Bory, F. Hedelius [et al.] // *Gastrointestinal Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 452–456.
214. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency / D. E. Morgan, J. K. Smith, K. Hawkins [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 821–826.
215. Endoscopic stent therapy in patients with chronic pancreatitis: a 5-year follow-up study / A. Weber, J. Schneider, B. Neu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 715–720.
216. Endoscopic therapy is effective for patients with chronic pancreatitis / B. R. Clarke, A. Slivka, Y. Tomizawa [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 795–802.

217. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocysts / M. Barthet, J. Sahel, C. Bodiou-Bertei [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 208–213.
218. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline / J. M. Dumonceau, M. Delhaye, A. Tringali [et al.] // *Endoscopy.* — 2012. — Vol. 44. — P. 784–800.
219. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients / M. Giovannini, L. C. Hookey, E. Bories [et al.] // *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38. — P. 344–348.
220. Endoscopic ultrasound elastography for differentiating between pancreatic adenocarcinoma and inflammatory masses: a meta-analysis / X. Li, W. Xu, J. Shi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 6284–6291.
221. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study / M. Giovannini, T. Botelberge, E. Bories [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1587–1593.
222. Endoscopic ultrasound elastography strain histograms in the evaluation of patients with pancreatic masses / D. Opacic, N. Rustemovic, M. Kalauz [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21. — P. 4014–4019.
223. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts complicated by portal hypertension or by intervening vessels / P. V. Sriram, J. Kafes, G. V. Rao [et al.] // *Endoscopy.* — 2005. — Vol. 37. — P. 231–235.
224. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications // M. A. Eloubeidi, V. K. Chen, I. A. Eltoun [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2663–2668.
225. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial / D. H. Park, S. S. Lee, S. H. Moon [et al.] // *Endoscopy.* — 2009. — Vol. 41. — P. 842–848.
226. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis / J. Iglesias-Garcia, J. Larino-Noia, B. Lindkvist [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2015. — Vol. 107. — P. 222–229.
227. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis / S. Albashir, M. P. Bronner, M. A. Parsi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2498–2503.
228. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Gouma, Y. Nio [et al.] // *N. Eng. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 676–684.
229. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis / A. Hofmeister, J. Mayerle, C. Beglinger [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 53. — P. 1447–1495.
230. Enteral feeding patients with gastric outlet obstruction / S. Keefe, S. Rolniak, A. Raina [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 27. — P. 76–81.
231. Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005: a nationwide study / T. Ito, M. Otsuki, H. Igarashi [et al.] // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39. — P. 829–835.
232. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Levy, E. Dominguez-Munoz, C. Imrie [et al.] // *United European Gastroenterol. J.* — 2014. — Vol. 2. — P. 345–354.
233. Efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial / S. Varadarajulu, J. Y. Bang, B. S. Sutton [et al.] // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 145. — P. 583–590.
234. ERCP in the management of pancreatic diseases in children / J. Agarwal, D. Nageshwar Reddy, R. Talukdar [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2014. — Vol. 79. — P. 271–278.
235. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas / R. Meier, J. Ockenga, M. Pertkiewicz [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 25. — P. 275–284.

236. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas / L. Gianotti, R. Meier, D. N. Lobo [et al.] // Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 28. — P. 428–435.
237. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
238. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency / J. L. Wooldridge, J. E. Heubi, R. Amaro-Galvez [et al.] // J. Cyst. Fibros. — 2009. — Vol. 8. — P. 405–417.
239. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome / J. Sorensen, J. Kondrup, J. Prokopowicz [et al.] // Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 27. — P. 340–349.
240. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas / M. Del Chiaro, C. Verbeke, R. Salvia [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2013. — Vol. 45. — P. 703–711.
241. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.
242. European Network for Smoking and Tobacco Prevention ENfSaT. European smoking cessation guidelines 2012, <http://ensp.org/european-smoking-cessation-guidelines-and-quality-standards/>
243. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism. Basics in clinical nutrition / Eds.: L. Sobotka, S. P. Allison. — Prague: Galen, 2004.
244. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification / M. F. Catalano, A. Sahai, M. Levy [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2009. — Vol. 69. — P. 1251–1261.
245. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, J. Larino-Noia, I. Abdulkader [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2009. — Vol. 70. — P. 1101–1108.
246. EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis // M. Mei, J. Ni, D. L. Liu [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2013. — Vol. 77. — P. 578–589.
247. EUS/EUS-FNA for suspected pancreatic cancer: influence of chronic pancreatitis and clinical presentation with or without obstructive jaundice on performance characteristics / N. B. Krishna, M. Mehra, A. V. Reddy [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2009. — Vol. 70. — P. 70–79.
248. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study / S. Kahl, B. Glasbrenner, A. Leodolter [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 55. — P. 507–511.
249. Evaluation of duct-cell and acinar-cell function and endosonographic abnormalities in patients with suspected chronic pancreatitis / T. Stevens, J. Dumot, G. Zuccaro [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7. — P. 114–119.
250. Evaluation of pancreatic exocrine function by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography / L. Czako, J. Endes, T. Takacs [et al.] // Pancreas. — 2001. — Vol. 23. — P. 323–328.
251. Evaluation of the ¹³C-triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis / M. A. Ritz, R. J. Fraser, A. C. Di Matteo [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 19. — P. 448–453.
252. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction / J. L. Poulsen, C. Brock, A. E. Olesen [et al.] // Therap. Adv. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 8. — P. 360–372.

253. Ewald N. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) — are we neglecting an important disease? / N. Ewald, R. G. Bretzel // *Eur. J. Intern. Med.* — 2013. — Vol. 24. — P. 203–206.
254. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment / L. Frulloni, C. Scattolini, A. M. Katsotourchi [et al.] // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 129–133.
255. Exocrine pancreatic function after total gastrectomy / L. Gullo, P. L. Costa, M. Ventrucchi [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 14. — P. 401–407.
256. Exocrine pancreatic function assessed by secretin cholangio-Wirsung magnetic resonance imaging / L. Calculli, R. Pezzilli, M. Fisaletti [et al.] // *HBP Dis. Int.* — 2008. — Vol. 7. — P. 192–195.
257. Exocrine pancreatic function in correlation to ductal and parenchymal morphology in chronic pancreatitis / P. Malfertheiner, M. Buchler, A. Stanescu [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 1986. — Vol. 33. — P. 110–114.
258. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus / P. G. Lankisch, G. Manthey, J. Otto [et al.] // *Digestion.* — 1982. — Vol. 25. — P. 211–216.
259. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus / B. M. Frier, J. H. Saunders, K. G. Wormsley [et al.] // *Gut.* — 1976. — Vol. 17. — P. 685–691.
260. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 7930–7946.
261. Expert Committee on the Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus / *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. S5–S20.
262. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy / J. R. Izbicki, C. Bloechle, D. C. Broering [et al.] // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 228. — P. 771–779.
263. External pancreatic dysfunction associated with diabetes mellitus / Y. Harano, C. I. Kim, M. Kang [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* — 1978. — Vol. 91. — P. 780–790.
264. Extracorporeal shock wave lithotripsy and endotherapy for pancreatic calculi — a large single center experience / M. Tandan, D. N. Reddy, D. Santosh [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 29. — P. 143–148.
265. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi / M. Delhaye, A. Vandermeeren, M. Baize [et al.] // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 610–620.
266. Extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic duct stones and patient factors related to stone disintegration / Y. Karasawa, S. Kawa, Y. Aoki [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 369–375.
267. Extracorporeal shock wave lithotripsy with a transportable mini- lithotripter and subsequent endoscopic treatment improves clinical outcome in obstructive calcified chronic pancreatitis / V. Milovic, T. Wehrmann, C. F. Dietrich [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2011. — Vol. 74. — P. 1294–1299.
268. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis / M. Wehler, R. Nichterlein, B. Fischer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 138–146.
269. Faecal elastase-I: helpful in analysing steatorrhea? / T. Symersky, A. van der Zon, I. Biemond [et al.] // *Neth. J. Med.* — 2004. — Vol. 62. — P. 286–289.
270. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhea / B. Fischer, S. Hoh, M. Wehler [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 771–774.

271. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency / P. G. Lankisch, I. Schmidt, H. König [et al.] // *Gut*. — 1998. — Vol. 42. — P. 551–554.
272. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules / E. P. DiMagno, J. R. Malagelada, V. L. Go [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 296. — P. 1318–1322.
273. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis / V. Dumasy, M. Delhay, F. Cotton [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1350–1354.
274. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea / F. Marotta, D. Labadarios, L. Frazer [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 993–998.
275. Feasibility and safety of placement of a newly designed, fully covered self-expandable metal stent for refractory benign pancreatic ductal strictures: a pilot study (with video) / D. H. Park, M. H. Kim, S. H. Moon [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1182–1190.
276. Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures / S. T. Mann, V. Mann, H. Stracke [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2008. — Vol. 13. — P. 68–72.
277. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection / L. Benini, A. Amodio, P. Campagnola [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 38–42.
278. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test / J. E. Dominguez-Munoz, C. Hieronymus, T. Sauerbruch [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 1834–1837.
279. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency / S. Naruse, H. Ishiguro, S. B. H. Ko [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 901–908.
280. Ferrie S. Pancreatic enzyme supplementation for patients receiving enteral feeds / S. Ferrie, C. Graham, M. Hoyle // *Nutr. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 26. — P. 349–351.
281. Focal pancreatic mass: distinction of pancreatic cancer from chronic pancreatitis using gadolinium-enhanced 3D-gradient-echo MRI / J. K. Kim, E. Altun, J. Elias [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2007. — Vol. 26. — P. 313–322.
282. Follow-up results of surgical treatment for chronic pancreatitis. Present status in Japan / T. Sato, N. Noto, S. Matsuno [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1981. — Vol. 142. — P. 317–323.
283. Food intake of patients with chronic pancreatitis after onset of the disease / B. Vaona, F. Armellini, P. Bovo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 65. — P. 851–854.
284. Forsmark C. E. The challenging task of treating painful chronic pancreatitis / C. E. Forsmark, R. A. Liddle // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 143. — P. 533–535.
285. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis / S. J. Sankaran, A. Y. Xiao, L. M. Wu [et al.] // *Gastroenterology.* — 2015. — Vol. 149. — P. 1490–1500.
286. Frey C. F. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis / C. F. Frey, G. J. Smith // *Pancreas.* — 1987. — Vol. 2. — P. 701–707.
287. Frey C. F. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis / C. F. Frey, K. Amikura // *Ann. Surg.* — 1994. — Vol. 220. — P. 492–504; discussion 507.
288. Frey C. F. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum / C. F. Frey, M. Suzuki, S. Isaji // *World J. Surg.* — 1990. — Vol. 14. — P. 59–69.
289. Frokjaer J. B. Fibrosis, atrophy, and ductal pathology in chronic pancreatitis are associated with pancreatic function but independent of symptoms / J. B. Frokjaer, S. S. Olesen, A. M. Drewes // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 1182–1187.

290. Fully covered self-expandable metal stents in biliary strictures caused by chronic pancreatitis not responding to plastic stenting: a prospective study with 2 years of follow-up / V. Perri, I. Boskoski, A. Tringali [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2012. — Vol. 75. — P. 1271–1277.
291. Gaia E. Medical complications of pancreatic resections / E. Gaia, P. Salacone // *J. Pancreas.* — 2007. — Vol. 8. — P. S114–S117.
292. Gale E. A. M. Response to comment on: a critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? / Butler [et al.] / E. A. M. Gale // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 2118–2125; *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. e214.
293. Gall F. P. Results of partial and total pancreaticoduodenectomy in 117 patients with chronic pancreatitis / F. P. Gall, E. Muhe, C. Gebhardt // *World J. Surg.* — 1981. — Vol. 5. — P. 269–275.
294. Garcia H. Post-pancreatitis diabetes: clinical experience in 40 cases / H. Garcia, J. C. Tapia // *Rev. Med. Chil.* — 1994. — Vol. 122. — P. 1163–1168.
295. Garg P. K. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region / P. K. Garg, R. K. Tandon // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 998–1004.
296. Gastrectomized patients are in a state of chronic protein malnutrition analyses of 23 amino acids / A. Saito, Y. Noguchi, T. Yoshikawa [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2001. — Vol. 48. — P. 585–589.
297. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis — effects of pancreatic enzyme supplementation / P. Kuo, J. E. Stevens, A. Russo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2011. — Vol. 96. — P. E851–E855.
298. Gastric transit and pharmacodynamics of a two-millimeter enteric-coated pancreatin microsphere preparation in patients with chronic pancreatitis / M. J. Bruno, J. J. Borm, F. J. Hoek [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 203–213.
299. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument / E. Eypasch, J. I. Williams, S. Wood-Dauphinee [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1995. — Vol. 82. — P. 216–222.
300. The genetic predisposition and its impact on the diabetes mellitus development in patients with alcoholic chronic pancreatitis / A. Madro, M. Ciesielka, K. Celinski [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2015. — Vol. 2015. — ID 309156. — doi: 10.1155/2015/309156.
301. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis / C. Durno, M. Corey, J. Zielinski [et al.] // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1857–1864.
302. Giacino C. Fully covered self-expanding metal stents for refractory pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis / C. Giacino, P. Grandval, R. Laugier // *Endoscopy.* — 2012. — Vol. 44. — P. 874–877.
303. Gibson-Corley K. N. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis / K. N. Gibson-Corley, D. K. Meyerholz, J. F. Engelhardt // *J. Pathol.* — 2015. — Vol. 238. — P. 311–320.
304. Giefer M. J. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP / M. J. Giefer, R. A. Kozarek // *Surg. Endosc.* — 2015. — Vol. 29. — P. 3543–3550.
305. Glomerular hyperfiltration in type I, type II, and secondary diabetes / M. Marre, M. Hallab, J. Roy [et al.] // *J. Diabetes. Compl.* — 1992. — Vol. 6. — P. 19–24.
306. Glucagon levels and ketogenesis in human diabetes following total or partial pancreatectomy and severe chronic pancreatitis / S. Del Prato, F. Riva, A. Devidè [et al.] // *Acta Diabetol. Latina.* — 1980. — Vol. 17. — P. 111–118.
307. Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis / M. Donowitz, R. Hendler, H. M. Spiro [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1975. — Vol. 83. — P. 778–781.
308. Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis / S. Larsen, J. Hilsted, E. K. Philipsen [et al.] // *Metabolism.* — 1990. — Vol. 39. — P. 138–143.

309. Glucose homeostasis and endocrine pancreatic function in patients with chronic pancreatitis before and after surgical therapy / R. Bittner, M. Butters, M. Buchler [et al.] // *Pancreas*. — 1994. — Vol. 9. — P. 47–53.
310. Glycemic control after total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm: an exploratory study / L. H. Jamil, A. M. Chindris, K. R. S. Gill [et al.] // *HPB Surgery*. — 2012. — Vol. 2012. — ID 381328. doi: 10.1155/2012/381328.
311. Glycemic control and serum lipoproteins after total pancreatectomy / T. Kiviluoto, T. Schroder, S. L. Karonen [et al.] // *Ann. Clin. Res.* — 1985. — Vol. 17. — P. 110–115.
312. Goebel F. D. Diabetic microangiopathy in primary and secondary diabetes mellitus / F. D. Goebel // *Fortschr. Med.* — 1980. — Vol. 98. — P. 470–474.
313. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G. H. Guyatt, A. D. Oxman, G. E. Vist [et al.] // *Br. Med. J.* — 2008. — Vol. 336. — P. 924–926.
314. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies / H. J. Schunemann, A. D. Oxman, J. Brozek [et al.] // *Br. Med. J.* — 2008. — Vol. 336. — P. 1106–1110.
315. Grimshaw J. Implementing clinical guidelines: current evidence and future implications / J. Grimshaw, M. Eccles, J. Tetroe // *J. Contin. Educ. Health Prof.* — 2004. — Vol. 24. — P. S31–S37.
316. Groger G. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus / G. Groger, P. Layer // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1995. — Vol. 7. — P. 740–746.
317. Groove pancreatitis: a rare form of chronic pancreatitis / B. Jani, F. Rzuouq, S. Saligram [et al.] // *N. Am. J. Med. Sci.* — 2015. — Vol. 7. — P. 529–532.
318. Guda N. M. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis / N. M. Guda, S. Partington, M. L. Freeman // *J. Pancreas*. — 2005. — Vol. 6. — P. 6–12.
319. Guidelines and recommendations for developing interactive eHealth apps for complex messaging in health promotion / K. J. Hefernan, S. Chang, S. T. Maclean [et al.] // *JMIR Mhealth Uhealth*. — 2016. — Vol. 4. — P. e14.
320. Gullo L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis / L. Gullo, L. Barbara, G. Labo // *Gastroenterology*. — 1988. — Vol. 95. — P. 1063–1068.
321. Gut-hormone profile in totally pancreatectomised patients / H. G. Dammann, H. S. Besterman, S. R. Bloom [et al.] // *Gut*. — 1981. — Vol. 22. — P. 103–107.
322. Hemosuccus pancreaticus: problems and pitfalls in diagnosis and treatment / Y. Toyoki, K. Hakamada, S. Narumi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2776–2779.
323. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, E. P. DiMagno [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 19. — P. 442–446.
324. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene / D. C. Whitcomb, M. C. Gorry, R. A. Preston [et al.] // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 14. — P. 141–145.
325. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients / P. D. Hardt, A. Hauenschild, J. Nalop [et al.] // *Pancreatology*. — 2003. — Vol. 3. — P. 395–402.
326. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis / A. S. Tignor, B. U. Wu, T. L. Whitlock [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2680–2686.
327. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / S. N. Duggan, N. D. Smyth, A. Murphy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 12. — P. 219–228.

328. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document / S. T. Chari, G. Kloeppel, L. Zhang [et al.] // *Pancreas*. — 2010. — Vol. 39. — P. 549–554.
329. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study // S. Varadarajulu, I. Eltoun, A. Tamhane [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 66. — P. 501–509.
330. Homma T. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society / T. Homma, H. Harada, M. Koizumi // *Pancreas*. — 1997. — Vol. 15. — P. 14–15.
331. Hormonal profile after insulin-induced hypoglycemia in chronic calcific pancreatitis. Pancreatic pituitary and adrenal responses / B. I. Joffe, I. M. Spitz, H. J. Hirsch [et al.] // *Horm. Metab. Res.* — 1984. — Vol. 16. — P. S134–S137.
332. Hospitalization, frequency of interventions, and quality of life after endoscopic, surgical, or conservative treatment in patients with chronic pancreatitis / K. Rutter, A. Ferlitsch, T. Sautner [et al.] // *World J. Surg.* — 2010. — Vol. 34. — P. 2642–2647.
333. How severe is diabetes after total pancreatectomy? A case-matched analysis / K. J. Roberts, G. Blanco, J. Webber [et al.] // *HPB (Oxford)*. — 2014. — Vol. 16. — P. 814–821.
334. Hu D. M. Endoscopic ultrasound elastography for differential diagnosis of pancreatic masses: a meta-analysis / D. M. Hu, T. T. Gong, Q. Zhu // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — Vol. 58. — P. 1125–1131.
335. Human Genetics Society of Australasia position statement: population-based carrier screening for cystic fibrosis / M. B. Delatycki, J. Burke, L. Christie [et al.] // *Twin Res. Hum. Genet.* — 2014. — Vol. 17. — P. 578–583.
336. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency / F. Casellas, L. Guarner, E. Vaquero [et al.] // *Pancreas*. — 1998. — Vol. 16. — P. 481–486.
337. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis / L. Frulloni, C. Lunardi, R. Simone [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 2135–2142.
338. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration / R. Manfredi, V. Lucidi, B. Gui [et al.] // *Radiology*. — 2002. — Vol. 224. — P. 675–682.
339. Iglesias-Garcia J. Endoscopic ultrasound image enhancement elastography / J. Iglesias-Garcia, J. E. Dominguez-Munoz // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 2012. — Vol. 22. — P. 333–348.
340. Imoto M. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis / M. Imoto, E. P. DiMagno // *Pancreas*. — 2000. — Vol. 21. — P. 115–119.
341. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, E. Dominguez-Munoz, A. Lozano-Leon [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 289–293.
342. The impact of pain on daily activities following open mesh inguinal hernia repair / E. Staal, S. W. Nienhuijs, M. E. Keemers-Gels [et al.] // *Hernia*. — 2008. — Vol. 12. — P. 153–157.
343. Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, L. Frulloni, B. Mullhaupt [et al.] // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 33. — P. 163–168.
344. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy / H. El Newihi, C. P. Dooley, C. Saad [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1988. — Vol. 33. — P. 705–710.
345. Impaired response of human pancreatic polypeptide to insulin-induced hypoglycemia in chronic pancreatitis without diabetes mellitus / T. Hanafusa, H. Toyoshima, K. Nonaka [et al.] // *Endocrinol. Jap.* — 1982. — Vol. 29. — P. 509–515.
346. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound / C. F. Dietrich, B. Braden, M. Hocke [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 134. — P. 635–643.

347. Improved glycemic control in pancreatic diabetes through intensive conservative insulin therapy / V. Terzin, R. Takacs, C. Lengyel [et al.] // *Pancreatology*. — 2012. — Vol. 12. — P. 100–103.
348. Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions — results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study) / D. Strobel, T. Bernatik, W. Blank [et al.] // *Ultraschall. Med.* — 2015. — Vol. 36. — P. 122–131.
349. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin / I. Raz, D. L. Bhatt, B. Hirshberg [et al.] // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37. — P. 2435–2441.
350. Increase in postoperative insulin requirements does not lead to decreased quality of life after total pancreatectomy with islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis / M. Dorlon, S. Owczarski, H. Wang [et al.] // *Am. Surg.* — 2013. — Vol. 79. — P. 676–680.
351. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions / T. O. Hirche, A. Ignee, A. P. Barreiros [et al.] // *Endoscopy*. — 2008. — Vol. 40. — P. 910–917.
352. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS- FNA) of solid pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, J. E. Dominguez- Munoz, I. Abdulkader [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 1705–1710.
353. Institutional indications for islet transplantation after total pancreatectomy / N. Sakata, S. Egawa, F. Motoi [et al.] // *J. HBP Surg.* — 2008. — Vol. 15. — P. 488–492.
354. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, P. Hegyi, Z. Rakonczay Jr. [et al.] // *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 351–359.
355. International Association of Pancreatology (IAP) Working Group. IAP/ APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. e1–e15.
356. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer / M. I. Canto, F. Harinck, R. H. Hruban [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 339–347.
357. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology / T. Shimosegawa, S. T. Chari, L. Frulloni [et al.] // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 352–358.
358. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis / J. M. Mirtallo, A. Forbes, S. A. McClave [et al.] // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2012. — Vol. 36. — P. 284–291.
359. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas / M. Tanaka, C. Fernandez-del Castillo, V. Adsay [et al.] // *Pancreatology*. — 2012. — Vol. 12. — P. 183–197.
360. Interpreting the significance of changes in health-related quality- of-life scores / D. Osoba, G. Rodrigues, J. Myles [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 139–144.
361. Intrathecal narcotic infusion pumps for intractable pain of chronic pancreatitis: a pilot series / P. Kongkam, D. L. Wagner, S. Sherman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1249–1255.
362. Investigation of the SPINK1 N34S mutation in Romanian patients with alcoholic chronic pancreatitis. A clinical analysis based on the criteria of the M-ANNHEIM classification / B. L. Diaconu, L. Ciobanu, T. Mocan [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2009. — Vol. 18. — P. 143–150.
363. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values / K. H. Gan, W. P. Geus, W. Bakker [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 10. — P. 771– 775.

364. Iqbal C. W. Management of chronic pancreatitis in the pediatric patient: endoscopic retrograde cholangiopancreatography vs operative therapy / C. W. Iqbal, C. R. Moir, M. B. Ishitani // *J. Pediatr. Surg.* — 2009. — Vol. 44. — P. 139–143; discussion 143.
365. Isaji S. Has the Partington procedure for chronic pancreatitis become a thing of the past? A review of the evidence / S. Isaji // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* — 2010. — Vol. 17. — P. 763–769.
366. Is there still a role for total pancreatectomy? / M. W. Muller, H. Friess, J. Kleef [et al.] // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 246. — P. 966–974; discussion 974–975.
367. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and Frey procedure in chronic pancreatitis / K. Bachmann, L. Tomkoetter, A. Kutup [et al.] // *Ann. Surg.* — 2013. — Vol. 258. — P. 815–820; discussion 820–821.
368. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbrielli [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42. — P. S381–S406.
369. Drainage operation as therapeutic principle of surgical organ saving treatment of chronic pancreatitis / J. R. Izbicki, C. Bloechle // *Chirurg.* — 1997. — Vol. 68. — P. 865–873.
370. Jadad A. R. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation / A. R. Jadad, G. P. Browman // *JAMA.* — 1995. — Vol. 274. — P. 1870–1873.
371. Johanson J. F. Incidence and risk factors for biliary and pancreatic stent migration / J. F. Johanson, M. J. Schmalz, J. E. Geenen // *Gastrointest. Endosc.* — 1992. — Vol. 38. — P. 341–346.
372. Johnson C. D. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960–88 / C. D. Johnson, S. Hosking // *Gut.* — 1991. — Vol. 32. — P. 1401–1405.
373. Jones S. N. Diagnosis and grading of chronic pancreatitis by morphological criteria derived by ultrasound and pancreatography / S. N. Jones, W. R. Lees, R. A. Frost // *Clin. Radiol.* — 1988. — Vol. 39. — P. 43–48.
374. Jupp J. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis / J. Jupp, D. Fine, C. D. Johnson // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 219–231.
375. Kahl S. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery / S. Kahl, P. Malfertheiner // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 947–955.
376. Kamisawa T. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease / T. Kamisawa, N. Egawa, H. Nakajima // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2811–2812.
377. Kapural L. Spinal cord stimulation for visceral pain from chronic pancreatitis / L. Kapural, J. B. Cywinski, D. A. Sparks // *Neuromodulation.* — 2011. — Vol. 14. — P. 423–426; discussion 426–427.
378. Kelemen D. Clinical experience with different techniques of pancreatic head resection for chronic pancreatitis / D. Kelemen, O. P. Horvath // *Digest. Surg.* — 2002. — Vol. 19. — P. 28–34.
379. Keller J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P. Laver // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. vi1–vi28.
380. Kersting S. Transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic cancer / S. Kersting, J. Roth, A. Bunk // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11. — P. S20–S27.
381. Kiehne K. High complication rate of bile duct stents in patients with chronic alcoholic pancreatitis due to noncompliance / K. Kiehne, U. R. Folsch, R. Nitsche // *Endoscopy.* — 2000. — Vol. 32. — P. 377–380.
382. Kinney T. P. Recent advances and novel methods in pancreatic imaging / T. P. Kinney, M. L. Freeman // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2008. — Vol. 54. — P. 85–95.

383. Klapdor S. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease / S. Klapdor, E. Richter, R. Klapdor // *Anticancer Res.* — 2012. — Vol. 32. — P. 1991–1998.
384. Kloppel G. Pathology of acute and chronic pancreatitis / G. Kloppel, B. Maillet // *Pancreas.* — 1993. — Vol. 8. — P. 659–670.
385. Ladas S. D. Complex carbohydrate malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency / S. D. Ladas, K. Giorgiotis, S. A. Raptis // *Gut.* — 1993. — Vol. 34. — P. 984–987.
386. Lamont B. J. Hope and fear for new classes of type 2 diabetes drugs: is there preclinical evidence that incretin-based therapies alter pancreatic morphology? / B. J. Lamont, S. Andrikopoulos // *J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 221. — P. T43–T61.
387. Late complication of diabetes mellitus of pancreatic origin / G. Torres Barrera, E. Garcia Rubi, G. Robles Diaz [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Mex.* — 1992. — Vol. 57. — P. 16–20.
388. Lieb J. G. 2nd. Pain and chronic pancreatitis / J. G. Lieb 2nd, C. E. Forsmark // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 706–719.
389. Linde J. Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis / J. Linde, L. H. Nilsson, F. R. Barany // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1977. — Vol. 12. — P. 369–373.
390. Lindkvist B. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use / B. Lindkvist, M. E. Phillips, J. E. Dominguez-Munoz // *Pancreatol.* — 2015. — Vol. 15. — P. 589–397.
391. Lohr J. M. UEG LINK Award from the National Societies to HaPanEU: harmonising the diagnosis and treatment of pancreatitis across Europe / J. M. Lohr // *United European Gastroenterol. J.* — 2015. — Vol. 3. — P. 483.
392. Lohr M. The pancreas in chronic type 1 diabetes: beta cell content, exocrine atrophy and angiopathy / M. Lohr, G. Kloppel // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* — 1987. — Vol. 71. — P. 114–119.
393. Lohr J. M. *Pancreatic exocrine insufficiency: 2nd ed.* / J. M. Lohr. — Bremen: Unimed, 2010.
394. Lohr J. M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J. M. Lohr, M. R. Oliver, L. Frulloni // *United European Gastroenterol. J.* — 2013. — Vol. 1. — P. 79–83.
395. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis / M. Delhaye, M. Arvanitakis, G. Verset [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 1096–1106.
396. Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis / M. Tandan, D. N. Reddy, R. Talukdar [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2013. — Vol. 78. — P. 726–733.
397. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis / M. W. Muller, H. Friess, D. J. Martin [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2008. — Vol. 95. — P. 350–356.
398. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy / H. E. Adamek, R. Jakobs, A. Buttmann [et al.] // *Gut.* — 1999. — Vol. 45. — P. 402–405.
399. A long-term follow-up study on endoscopic management of children and adolescents with chronic pancreatitis / Z.-S. Li, W. Wang, Z. Liao [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 1884–1892.
400. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis / G. H. Sakorafas, M. B. Farnell, D. R. Farley [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 131–142.
401. Long-term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients / R. R. Hutchins, R. S. Hart, M. Pacifico [et al.] // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 236. — P. 612–618.
402. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis / N. Eleftheriadis, F. Dinu, M. Delhaye [et al.] // *Endoscopy.* — 2005. — Vol. 37. — P. 223–230.

403. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients / H. Riediger, U. Adam, E. Fischer [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — Vol. 11. — P. 949–959; discussion 959–960.
404. Long-term outcomes associated with pancreatic extracorporeal shockwave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis / G. Seven, M. A. Schreiner, A. S. Ross [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2012. — Vol. 75. — P. 997–1004.
405. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis / P. A. Hart, T. Kamisawa, W. R. Brugge [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 1771–1776.
406. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Gouma, P. Laramée [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141. — P. 1690–1695.
407. Long-term results following different extent of resection in chronic pancreatitis / J. W. Heise, M. Katoh, R. Luthen [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2001. — Vol. 48. — P. 864–868.
408. Long-term results of endoscopic drainage of common bile duct strictures in chronic pancreatitis / D. L. Cahen, A. M. van Berkel, D. Oskam [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 103–108.
409. Long-term results of extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic therapy for pancreatic stones / H. Tadenuma, T. Ishihara, T. Yamaguchi [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 1128–1135.
410. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis / M. E. Smits, S. M. Badiga, E. A. Rauws [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 461–467.
411. Loser C. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test / C. Loser, A. Møllgaard, U. R. Folsch // *Gut.* — 1996. — Vol. 39. — P. 580–586.
412. Lowenfels A. B. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, T. Sullivan // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2009. — Vol. 11. — P. 97–103.
413. Lowenfels A. B. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, D. C. Whitcomb // *Med. Clin. North Am.* — 2000. — Vol. 84. — P. 565–573.
414. Lower-extremity arterial disease in diabetes mellitus due to chronic pancreatitis / O. Ziegler, H. Candiloros, B. Guerci [et al.] // *Diabetes Metab.* — 1994. — Vol. 20. — P. 540–545.
415. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus / W. Rathmann, B. Haastert, A. Icks [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 1056–1061.
416. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus / A. Icks, B. Haastert, G. Giani [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 823–830.
417. Luetmer P. H. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT / P. H. Luetmer, D. H. Stephens, E. M. Ward // *Radiology.* — 1989. — Vol. 171. — P. 353–357.
418. Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts / N. Nicaise, O. Pellet, T. Metens [et al.] // *Eur. Radiol.* — 1998. — Vol. 8. — P. 16–22.
419. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography findings compared with fecal elastase 1 measurement for the diagnosis of chronic pancreatitis / M. Bilgin, S. Bilgin, N. C. Balci [et al.] // *Pancreas.* — 2008. — Vol. 36. — P. e33–e39.
420. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency / H. Friess, J. Böhm, M. W. Müller [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 341–347.
421. Management of alcohol use disorders in patients with chronic pancreatitis / M. B. Lang, R. Segersvard, M. Grundsten [et al.] // *J. Pancreas.* — 2012. — Vol. 13. — P. 654–659.
422. Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis. A retrospective study of 143 patients / M. Barthet, M. Bugallo, L. S. Moreira [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1993. — Vol. 17. — P. 270–276.

423. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy / L. Guarner, B. Navalpotro, X. Molero [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 349–355.
424. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Austral.* — 2010. — Vol. 193. — P. 461–467.
425. Marchegiani G. Is it safe to follow side branch IPMNs? / G. Marchegiani, C. Fernandez-del Castillo // *Adv. Surg.* — 2014. — Vol. 48. — P. 13–25.
426. Martinez-Noguera A. Ultrasonography of the pancreas. 1. Conventional imaging / A. Martinez-Noguera, M. D'Onofrio // *Abdom. Imaging.* — 2007. — Vol. 32. — P. 136–149.
427. Maruyama K. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan / K. Maruyama, M. Otsuki // *Pancreas.* — 2007. — Vol. 34. — P. 63–65.
428. Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography / M. D'Onofrio, G. Zamboni, A. Tognolini [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 4181–4184.
429. McHorney C. A. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs / C. A. McHorney, J. E. Ware, A. E. Raczek // *Med. Care.* — 1993. — Vol. 31. — P. 247–263.
430. Mechanical lithotripsy of pancreatic and biliary stones: complications and available treatment options collected from expert centers / M. Thomas, D. A. Howell, D. Carr-Locke [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1896–1902.
431. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency / S. Caliri, L. Benini, C. Sembenini [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 90–94.
432. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents / J. Pozsar, P. Sahin, F. Laszlo [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38. — P. 118–123.
433. Meta-analysis: the placebo rate of abdominal pain remission in clinical trials of chronic pancreatitis / G. Capurso, L. Cocomello, U. Benedetto [et al.] // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1125–1131.
434. Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy / C. M. Dresler, J. G. Fortner, K. McDermott [et al.] // *Ann. Surg.* — 1991. — Vol. 214. — P. 131–140.
435. Methodological quality of guidelines in gastroenterology / R. Malheiro, M. de Monteiro-Soares, C. Hassan [et al.] // *Endoscopy.* — 2014. — Vol. 46. — P. 513–525.
436. Michaels A. J. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis / A. J. Michaels, P. V. Draganov // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 3575–3580.
437. Microvascular complications in pancreatic diabetes / A. Gasiorowska, L. Czupryniak, E. Malecka-Panas [et al.] // *Polsk. Arch. Med. Wew.* — 2001. — Vol. 105. — P. 469–474.
438. A modified 13C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency / S. Bruckel, J. Keller, C. Jahr [et al.] // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 40. — P. 1201–1205.
439. Modified fully covered self-expandable metal stents with antimigration features for benign pancreatic-duct strictures in advanced chronic pancreatitis, with a focus on the safety profile and reducing migration / S. H. Moon, M. H. Kim, D. H. Park [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2010. — Vol. 72. — P. 86–91.
440. Mohan V. Two case reports of macrovascular complications in fibrocalculous pancreatic diabetes / V. Mohan, A. Ramachandran, M. Viswanathan // *Acta Diabetol. Latina.* — 1989. — Vol. 26. — P. 345–349.
441. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery

/ N. Gubergrits, E. Malecka- Panas, G. A. Lehman [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33. — P. 1152–1161.

442. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study / U. C. Bang, T. Benf eld, L. Hyldstrup [et al.] // Gastroenterology. — 2014. — Vol. 146. — P. 989–994.

443. MRI and MRCP f ndings of the pancreas in patients with diabetes mellitus: compared analysis with pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1 / M. Bilgin, N. C. Balci, A. J. Momtahn [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43. — P. 165–170.

444. MRI and S-MRCP f ndings in patients with suspected chronic pancreatitis: correlation with endoscopic pancreatic function testing (ePFT) / N. C. Balci, A. Smith, A. J. Momtahn [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. — 2010. — Vol. 31. — P. 601–606.

445. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2) / D. C. Whitcomb, D. Yadav, S. Adam [et al.] // Pancreatology. — 2008. — Vol. 8. — P. 520–531.

446. Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis / T. Stevens, R. Lopez, D. G. Adler [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2010. — Vol. 71. — P. 519–526.

447. Multicenter trial evaluating the use of covered self-expanding metal stents in benign biliary strictures: time to revisit our therapeutic options? / M. Kahaleh, A. Brijbassie, A. Sethi [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 47. — P. 695–699.

448. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results / G. Costamagna, M. Bulajic, A. Tringali [et al.] // Endoscopy. — 2006. — Vol. 38. — P. 254–259.

449. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. C. Hennies [et al.] // Nat. Genet. — 2000. — Vol. 25. — P. 213–216.

450. Mutations of the cystic f brosis gene in patients with chronic pancreatitis / N. Sharer, M. Schwarz, G. Malone [et al.] // N. Eng. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 645–652.

451. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, M. Schnee [et al.] // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 97–103.

452. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography / C. J. Yeo, J. A. Bastidas, A. Lynch-Nyhan [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. — 1990. — Vol. 170. — P. 411–417.

453. Naturlicher verlauf der chronischen pankreatitis — schmerz, exokrine und endokrine pankreasinsuf zienz und prognose der erkrankung / P. G. Lankisch, A. Lohr-Happe, J. Otto [et al.] // Zentralbl. Chir. — 1995. — Vol. 120. — P. 278–286.

454. Nealon W. H. Duct drainage alone is suf cient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis / W. H. Nealon, E. Walser // Ann. Surg. — 2003. — Vol. 237. — P. 614–620; discussion 620.

455. Nealon W. H. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modif ed puestow procedure / W. H. Nealon, J. C. Thompson // Ann. Surg. — 1993. — Vol. 217. — P. 458–466; discussion 466–468.

456. Negi S. Pain relief after Frey's procedure for chronic pancreatitis / S. Negi, A. Singh, A. Chaudhary // Br. J. Surg. — 2010. — Vol. 97. — P. 1087–1095.

457. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for dif erential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer / Saftoiu, P. Vilmann, F. Gorunescu [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2008. — Vol. 68. — P. 1086–1094.

458. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes / R. P. Sah, S. J. S. Nagpal, D. Mukhopadhyay [et al.] // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 10. — P. 423–433.

459. Nguyen-Tang T. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention / T. Nguyen-Tang, J.-M. Dumonceau // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 281–298.
460. Noble M. Techniques and results of neurolysis for chronic pancreatitis and pancreatic cancer pain / M. Noble, F. G. Gress // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2006. — Vol. 8. — P. 99–103.
461. Not all mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasms behave like main-duct lesions: implications of minimal involvement of the main pancreatic duct / K. Sahora, C. Fernandez-del Castillo, F. Dong [et al.] // *Surgery.* — 2014. — Vol. 156. — P. 611–621.
462. The nutritional status and factors contributing to malnutrition in children with chronic pancreatitis / E. Kolodziejczyk, K. Wejnarska, M. Dadalski [et al.] // *Pancreatology.* — 2014. — Vol. 14. — P. 275–279.
463. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review / S. Duggan, M. O'Sullivan, S. Feehan [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 25. — P. 362–370.
464. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis / H. Sarles, J. C. Sarles, R. Camatte [et al.] // *Gut.* — 1965. — Vol. 6. — P. 545–559.
465. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis / W. Wang, Y. Guo, Z. Liao [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 206–212.
466. O'Keefe S. J. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis / S. J. O'Keefe, A. K. Cariem, M. Levy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 32. — P. 319–323.
467. Opekun A. R. Jr. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults / A. R. Opekun Jr., F. M. Sutton Jr., D. Y. Graham // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11. — P. 981–986.
468. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management / C. Brock, S. S. Olesen, A. E. Olesen [et al.] // *Drugs.* — 2012. — Vol. 72. — P. 1847–1865.
469. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis / T. Niemann, L. G. Madsen, S. Larsen [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 235–240.
470. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1056–1057.
471. Oral cholecalciferol versus ultraviolet radiation B: effect on vitamin D metabolites in patients with chronic pancreatitis and fat malabsorption — a randomized clinical trial / U. C. Bang, P. Matzen, T. Benfeldt [et al.] // *Pancreatology.* — 2011. — Vol. 11. — P. 376–382.
472. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts / T. H. Baron, G. C. Harewood, D. E. Morgan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 56. — P. 7–17.
473. Outcome of lateral pancreaticojejunostomy in the management of chronic pancreatitis with nondilated pancreatic ducts / G. A. Rios, D. B. Adams, K. G. Yeoh [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 1998. — Vol. 2. — P. 223–229.
474. Outcome of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a single-center prospective study in 45 patients / J. M. Lohr, R. Lonnebro, S. Stigliano [et al.] // *United European Gastroenterol. J.* — 2015. — Vol. 3. — P. 551–560.
475. Outcome of pseudocysts complicating chronic pancreatitis / R. Talar-Wojnarowska, B. Wozniak, M. Pazurek [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2010. — Vol. 57. — P. 631–634.
476. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms / J. L. Poulsen, S. S. Olesen, L. P. Malver [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 7282–7291.
477. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms / M. Drewes, A. L. Krarup, S. Detlefsen [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57. — P. 1616–1627.

478. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system / G. Dimcevski, S. A. Sami, P. Funch-Jensen [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 1546–1556.
479. Pain relapses in the first 10 years of chronic pancreatitis / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1996. — Vol. 171. — P. 565–569.
480. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: implications for design of future outcome trials / S. S. Olesen, J. Juel, A. K. Nielsen [et al.] // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14. — P. 497–502.
481. PancreApp: an innovative approach to computational individualization of nutritional therapy in chronic gastrointestinal disorders / K. Stawiski, A. Strzalka, A. Pula [et al.] // *Stud. Health Technol. Inform.* — 2015. — Vol. 216. — P. 325–328.
482. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations / C. Bertin, A. L. Pelletier, M. P. Vullierme [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 311–317.
483. Pancreatic and periampullary carcinoma. Experience with 200 patients over a 12 year period / R. J. Piorkowski, S. W. Blievernicht, W. Lawrence [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1982. — Vol. 143. — P. 189–193.
484. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection / S. Raimondi, A. B. Lowenfels, A. M. Morselli-Labate [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 349–358.
485. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan / T. Ito, M. Otsuki, T. Itoi [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 291–297.
486. Pancreatic diabetes in Japan / M. Koizumi, Y. Yoshida, N. Abe [et al.] // *Pancreas*. — 1998. — Vol. 16. — P. 385–391.
487. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation / C. Matos, T. Metens, J. Deviere [et al.] // *Radiology*. — 1997. — Vol. 203. — P. 435–441.
488. Pancreatic duct stones in chronic pancreatitis: criteria for treatment intensity and success / M. J. Farnbacher, C. Schoen, T. Rabenstein [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 56. — P. 501–506.
489. Pancreatic endoprotheses in chronic pancreatitis: criteria to predict stent occlusion / M. J. Farnbacher, M. Radespiel-Troger, M. D. Konig [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — Vol. 63. — P. 60–66.
490. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life / J. G. D'Haese, G. O. Ceyhan, I. E. Demir [et al.] // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43. — P. 834–841.
491. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 4. — CD006302.
492. Pancreatic exocrine insufficiency in HIV-positive patients / D. A. Price, M. L. Schmid, E. L. Ong [et al.] // *HIV Med.* — 2005. — Vol. 6. — P. 33–36.
493. Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric enteral diets in severe pancreatic insufficiency / S. Caliri, L. Benini, F. Bonfante [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 28. — P. 749–752.
494. Pancreatic-liquid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage / M. Arvanitakis, M. Delhaye, M. A. Bali [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 65. — P. 609–619.
495. Pancreatic liquid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US / D. E. Morgan, T. H. Baron, J. K. Smith [et al.] // *Radiology*. — 1997. — Vol. 203. — P. 773–778.
496. Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving

resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation / I. Klempa, M. Spatny, J. Menzel [et al.] // *Chirurg.* — 1995. — Vol. 66. — P. 350–359.

497. Pancreatic head resection for chronic pancreatitis in patients with extrahepatic generalized portal hypertension / U. Adam, F. Makowiec, H. Riediger [et al.] // *Surgery.* — 2004. — Vol. 135. — P. 411–418.

498. Pancreatic hormone secretion in chronic pancreatitis without residual beta-cell function / S. Larsen, J. Hilsted, B. Tronier [et al.] // *Acta Endocrinol.* — 1988. — Vol. 118. — P. 357–364.

499. Pancreatic MRI for the surveillance of cystic neoplasms: comparison of a short with a comprehensive imaging protocol / R. M. Pozzi-Mucelli, I. Rinta-Kiikka, K. Wunsche [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2017. — Vol. 27. — P. 41–50.

500. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? / M. M. Lerch, A. Stier, U. Wahnschaffe [et al.] // *Dt. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106. — P. 614–621.

501. Pancreatic pseudocysts: prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis / P. G. Lankisch, B. Weber-Dany, P. Maisonneuve [et al.] // *Pancreatol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 85–90.

502. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment / E. Rosso, N. Alexakis, P. Ghaneh [et al.] // *Dig. Surg.* — 2003. — Vol. 20. — P. 397–406.

503. Pancreatic resection results in a statewide surgical collaborative / M. A. Healy, R. W. Krell, Z. M. Abdelsattar [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2015. — Vol. 22. — P. 2468–2474.

504. Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis / N. Ebbelø, L. Borly, P. Madsen [et al.] // *Pancreas.* — 1986. — Vol. 1. — P. 556–558.

505. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1433–1437.

506. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988 / H. Sarles, G. Adler, R. Dani [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 641–642.

507. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial / D. C. Whitcomb, G. A. Lehman, G. Vasileva [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2276–2286.

508. Pancreatic emergency department visits and hospitalizations in children with chronic pancreatitis in the United States / C. Pant, T. J. Sferra // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2015. — Vol. 61. — P. 568–570.

509. Partially covered self-expandable metallic stents for benign biliary strictures due to chronic pancreatitis / B. Behm, A. Brock, B. W. Clarke [et al.] // *Endoscopy.* — 2009. — Vol. 41. — P. 547–551.

510. Pasricha P. J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / P. J. Pasricha // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 9. — P. 140–151.

511. Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience / J. A. Stauffer, J. H. Nguyen, M. G. Heckman [et al.] // *HPB (Oxford).* — 2009. — Vol. 11. — P. 483–492.

512. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis / S. N. Duggan, M. O'Sullivan, S. Hamilton [et al.] // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1119–1124.

513. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey / E. C. Sikkens, D. L. Cahen, C. van Eijck [et al.] // *Pancreatol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 71–73.

514. Pediatric pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group / A. Parniczky, L. Czako, Z. Dubravcsik [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2015. — Vol. 156. — P. 308–325.

515. Percutaneous splanchnic nerve radiofrequency ablation for chronic abdominal pain / G. Garcea, S. Thomasset, D. P. Berry [et al.] // *ANZ J. Surg.* — 2005. — Vol. 75. — P. 640–644.

516. Permert J. Organisation of a modern chain-of-care in pancreatology / J. Permert, M. Lohr // In: *Pancreatitis — diagnosis and therapy* / M. Lohr, A. Andren-Sandberg (eds). — Bremen: Uni-Med, 2011. — P. 245–247.
517. Persistent obstructive jaundice, cholangitis, and biliary cirrhosis due to common bile duct stenosis in chronic pancreatitis / A. L. Warshaw, R. H. Schapiro, J. T. Ferrucci [et al.] // *Gastroenterology*. — 1976. — Vol. 70. — P. 562–567.
518. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation / R. Pezzilli // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1673–1676.
519. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis / S. S. Olesen, J. Juel, C. Graversen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 7292–7301.
520. Postema M. Contrast-enhanced and targeted ultrasound / M. Postema, O. H. Gilja // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 28–41.
521. Postobstructive chronic pancreatitis: results with distal resection / G. H. Sakorafas, M. G. Sarr, C. M. Rowland [et al.] // *Arch. Surg.* — 2001. — Vol. 136. — P. 643–648.
522. Postoperative follow-up in patients with partial Whipple duodenopancreatectomy for chronic pancreatitis / K. Forssmann, K. Schirr, M. Schmid [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 35. — P. 1071–1080.
523. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis / B. Gouyon, P. Levy, P. Ruszniewski [et al.] // *Gut*. — 1997. — Vol. 41. — P. 821–825.
524. Predictors of osteodystrophy in patients with chronic nonalcoholic pancreatitis with or without diabetes / K. Sudeep, A. Chacko, N. Thomas [et al.] // *Endocr. Pract.* — 2011. — Vol. 17. — P. 897–905.
525. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial / S. S. Olesen, S. A. Bouwense, O. H. Wilder-Smith [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 536–543.
526. Preoperative opioid use and the outcome of thoracoscopic splachnicectomy in chronic pancreatitis: a systematic review / Y. Issa, U. Ahmed Ali, S. A. Bouwense [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2014. — Vol. 28. — P. 405–412.
527. The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis / A. Tiengo, T. Segato, G. Briani [et al.] // *Diabetes Care*. — 1983. — Vol. 6. — P. 570–574.
528. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years / L. W. Wang, Z. S. Li, S. D. Li [et al.] // *Pancreas*. — 2009. — Vol. 38. — P. 248–254.
529. The prevalence and severity of microvascular complications in pancreatic diabetes and IDDM / N. S. Levitt, G. Adams, J. Salmon [et al.] // *Diabetes Care*. — 1995. — Vol. 18. — P. 971–974.
530. Prevalence and treatment of bleeding complications in chronic pancreatitis / H. Bergert, F. Dobrowolski, S. Caffer [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2004. — Vol. 389. — P. 504–510.
531. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) / N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe [et al.] // *Diab. Metab.* — 2012. — Vol. 28. — P. 338–342.
532. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis / E. C. Sikkens, D. L. Cahen, A. D. Koch [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 238–242.
533. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis / S. N. Duggan, N. D. Smyth, M. O'Sullivan [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 29. — P. 348–354.
534. Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease / G. Briani, F. Riva, E. Midena [et al.] // *J. Diabetic Compl.* — 1988. — Vol. 2. — P. 50–52.

535. The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus / C. Couet, P. Genton, J. P. Pointel [et al.] // *Diabetes Care*. — 1985. — Vol. 8. — P. 323–328.
536. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 1467–1471.
537. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J. M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 1024–1031.
538. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis / M. W. Buchler, M. E. Martignoni, H. Friess [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 93.
539. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin / M. J. Wiersema, R. H. Hawes, G. A. Lehman [et al.] // *Endoscopy*. — 1993. — Vol. 25. — P. 555–564.
540. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis / M. F. Catalano, S. Lahoti, J. E. Geenen [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 48. — P. 11–17.
541. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis / B. Brand, M. Kahl, S. Sidhu [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 3428–3438.
542. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy / G. Farkas, L. Leindler, M. Daroczi [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2006. — Vol. 391. — P. 338–342.
543. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis / P. Dite, M. Ruzicka, V. Zboril [et al.] // *Endoscopy*. — 2003. — Vol. 35. — P. 553–558.
544. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos) / S. Varadarajulu, J. D. Christein, A. Tamhane [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1102–1111.
545. Prospective study of ultrasonography in chronic pancreatic disease / W. R. Lees, A. G. Vallon, M. E. Denyer [et al.] // *Br. Med. J.* — 1979. — Vol. 1. — P. 162–164.
546. Protein status in pancreatitis — transthyretin is a sensitive biomarker of malnutrition in acute and chronic pancreatitis / N. Lasztity, L. Biro, E. Nemeth [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2002. — Vol. 40. — P. 1320–1324.
547. Quality of life and clinical indicators for chronic pancreatitis patients in a 2-year follow-up study / R. Pezzilli, A. M. Morselli Labate [et al.] // *Pancreas*. — 2007. — Vol. 34. — P. 191–196.
548. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? / B. J. Billings, J. D. Christein, W. S. Harmsen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2005. — Vol. 9. — P. 1059–1066; discussion 1066.
549. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis / L. Czako, T. Takacs, P. Hegyi [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 597–603.
550. Quality of life in chronic pancreatitis — results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas / C. Bloechle, J. R. Izbicki, W. T. Knoefel [et al.] // *Pancreas*. — 1995. — Vol. 11. — P. 77–85.
551. Quality of life in patients after total pancreatectomy is comparable with quality of life in patients who undergo a partial pancreatic resection / I. Epelboym, M. Winner, J. DiNorcia [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2014. — Vol. 187. — P. 189–196.

552. The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire / R. Pezzilli, A. M. Morselli-Labate, L. Frulloni [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 38. — P. 109–115.
553. Quantification of pancreatic exocrine function with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: normal values and short-term effects of pancreatic duct drainage procedures in chronic pancreatitis. Initial results / M. A. Bali, A. Sztantics, T. Metens [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2005. — Vol. 15. — P. 2110–2121.
554. Quantitative assessment of pancreatic function by magnetic resonance in cystic fibrosis / H. G. Heijerman, R. T. Tjona Thm, W. Bakker [et al.] // *Neth. J. Med.* — 1993. — Vol. 43. — P. 59–63.
555. Quantitative contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for the discrimination of solid pancreatic masses / A. Seicean, R. Badea, R. Stan-Iuga [et al.] // *Ultraschall. Med.* — 2010. — Vol. 31. — P. 571–576.
556. Quantitative contrast-enhanced harmonic EUS in differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos) / A. Saftoiu, P. Vilman, C. F. Dietrich [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2015. — Vol. 82. — P. 59–69.
557. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, J. Larino-Noia, I. Abdulkader [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 1172–1180.
558. Quantitative MRCP assessment of pancreatic exocrine reserve and its correlation with faecal elastase-1 in patients with chronic pancreatitis / R. Manfredi, S. Perandini, W. Mantovani [et al.] // *Radiol. Med.* — 2012. — Vol. 117. — P. 282–292.
559. Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas / S. Kersting, R. Konopke, F. Kersting [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137. — P. 1903–1911.
560. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system / H. Ramesh // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 35. — P. 67–70.
561. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis—a double-blind, placebo-controlled study / V. Thorat, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 426–436.
562. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension / C. M. Seiler, J. Izbicki, L. Varga-Szabo [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 37. — P. 691–702.
563. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis / P. Bhardwaj, P. K. Garg, S. K. Maulik [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 149–159.
564. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs covered selfexpandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis / C. Haapamaki, L. Kylanpaa, M. Udd [et al.] // *Endoscopy.* — 2015. — Vol. 47. — P. 605–610.
565. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis / M. W. Buchler, H. Friess, M. W. Muller [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1995. — Vol. 169. — P. 65–69; discussion 69–70.
566. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis / K. Fjeld, F. U. Weiss, D. Lasher [et al.] // *Nat. Genet.* — 2015. — Vol. 47. — P. 518–522.
567. Reddy S. V. B. Double blind randomized control study of intramuscular vitamin D3 supplementation in tropical calcific pancreatitis / S. V. B. Reddy, V. Ramesh, E. Bhatia // *Calcif. Tissue Int.* — 2013. — Vol. 93. — P. 48–54.

568. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers / M. B. Wallace, R. H. Hawes, V. Durkalski [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 53. — P. 294–299.
569. Remer E. M. Imaging of chronic pancreatitis / E. M. Remer, M. E. Baker // *Radiol. Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 40. — P. 1229–1242.
570. Removable fully covered self-expandable metal stents in the treatment of common bile duct strictures due to chronic pancreatitis: a case series / D. L. Cahen, E. A. Rauws, D. J. Gouma [et al.] // *Endoscopy.* — 2008. — Vol. 40. — P. 697–700.
571. Research Committee on Intractable Pancreatic Disease. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan / Y. Lin, A. Tamakoshi, T. Hayakawa, Y. Ohno // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2622–2627.
572. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations / R. H. Dworkin, D. C. Turk, S. Peirce- Sandner [et al.] // *Pain.* — 2010. — Vol. 149. — P. 177–193.
573. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long- term results of a randomized trial // T. Strate, K. Bachmann, P. Busch [et al.] // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 1406–1411.
574. Results of decompression surgery for pain in chronic pancreatitis / J. D. Terrace, H. M. Paterson, O. J. Garden [et al.] // *HPB (Oxford).* — 2007. — Vol. 9. — P. 308–311.
575. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/ pancreatin (CREON(R)) in patients with pancreatic exocrine insufficiency / S. Sander-Struckmeier, K. Beckmann, G. Janssen-van Solingen [et al.] // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 983–989.
576. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer / C. W. Imrie, G. Connett, R. I. Hall [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32. — P. S1–S25.
577. Risk factors for complications of pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy / B.-R Li, Z. Liao, T.-T. Du [et al.] // *Endoscopy.* — 2014. — Vol. 46. — P. 1092–1100.
578. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Sauvanet [et al.] // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 1324–1332.
579. Risk factors for migration, fracture, and dislocation of pancreatic stents / Y. Kawaguchi, J.-C. Lin, Y. Kawashima [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 365457.
580. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis / U. C. Bang, T. Benfeldt, F. Bendtsen [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 12. — P. 320–326.
581. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis / U. Ahmed Ali, Y. Issa, J. C. Hagenaars [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 14. — P. 738–746.
582. The role of EUS in relation to other imaging modalities in the differential diagnosis between mass forming chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma / J. Iglesias- Garcia, B. Lindkvist, J. Larino-Noia [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2012. — Vol. 104. — P. 315–321.
583. Role of exocrine pancreatic insufficiency in reducing of the bone mineral density in patients with chronic pancreatitis / V. N. Drozdov, I. V. Chernyshova, L. V. Vinokurova [et al.] // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 17–22.
584. Role of fat hydrolysis in regulating glucagon-like Peptide-1 secretion / S. Beglinger, J. Drewe, J. Schirra [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2010. — Vol. 95. — P. 879–886.
585. Role of pancreatic duct stenting in the treatment of chronic pancreatitis / G. C. Vitale, K. Cothron, E. A. Vitale [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2004. — Vol. 18. — P. 1431–1434.

586. The role of pancreatojejunostomy in patients without dilated pancreatic ducts / R. Delcore, F. J. Rodriguez, J. H. Thomas [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1994. — Vol. 168. — P. 598–601; discussion 602.
587. Role of remaining ductal cephalad obstruction on the results of lateral pancreatojejunostomy in chronic pancreatitis / F. Paye, E. Nicoluzzi, B. Calicis [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2001. — Vol. 25. — P. 755–760.
588. Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency / C. Gheorghe, A. Seicean, A. Saftoiu [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2015. — Vol. 24. — P. 117–123.
589. Rozati H. Smartphone applications for the clinical oncologist in UK practice / H. Rozati, S. P. Shah, N. Shah // *J. Cancer Educ.* — 2015. — Vol. 30. — P. 367–373.
590. A safe, effective, and cheap method of achieving pancreatic rest in patients with chronic pancreatitis with refractory symptoms and malnutrition / J. T. Lordan, M. E. Phillips, J. Y. Chun [et al.] // *Pancreas.* — 2009. — Vol. 38. — P. 689–692.
591. Samuelson A. L. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts / A. L. Samuelson, R. J. Shah // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* — 2012. — Vol. 41. — P. 47–62.
592. Sarles H. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases / H. Sarles, R. C. Cros, J. M. Bidart // *Digestion.* — 1979. — Vol. 19. — P. 110–125.
593. Sarner M. Classification of pancreatitis. Report of an international symposium at Cambridge / M. Sarner, P. B. Cotton // *Gut.* — 1984. — Vol. 25. — P. 756–759.
594. Sauvanet A. Functional results of pancreatic surgery / A. Sauvanet // *Rev. Prat.* — 2002. — Vol. 52. — P. 1572–1575.
595. Schlosser W. Surgical treatment of chronic pancreatitis with pancreatic main duct dilatation: long term results after head resection and duct drainage / W. Schlosser, A. Schwarz, H. G. Beger // *HPB (Oxford).* — 2005. — Vol. 7. — P. 114–119.
596. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Lohr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
597. Schneider A. Treatment of alcoholic pancreatitis / A. Schneider, R. H. Pfutzer // *Dig. Dis. Sci.* — 2005. — Vol. 23. — P. 241–246.
598. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study // M. I. Canto, M. Goggins, R. H. Hruban [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 766–781; quiz 665.
599. Secondary diabetic retinopathy in chronic pancreatitis / N. Maekawa, A. Ohneda, Y. Kai [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 1978. — Vol. 85. — P. 835–840.
600. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis / P. G. Lankisch, F. Seidensticker, J. Otto [et al.] // *Pancreas.* — 1996. — Vol. 12. — P. 149–152.
601. Secretin stimulated MRI assessment of the benign pancreatic disorders systematic review and proposal for a standardized protocol / A. Madzak, S. S. Olesen, G. K. Wathle [et al.] // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45. — P. 1092–1103.
602. Self-expanding metal stents in benign biliary strictures due to chronic pancreatitis / A. M. Van Berkel, D. L. Cahen, D. J. van Westerloo [et al.] // *Endoscopy.* — 2004. — Vol. 36. — P. 381–384.
603. Sengupta J. N. Kappa, but not mu or delta, opioids attenuate responses to distention of afferent fibers innervating the rat colon / J. N. Sengupta, X. Su, G. F. Gebhart // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 111. — P. 968–980.
604. Sensitivity and specificity of an abbreviated (13)C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function / J. Keller, V. Meier, K. U. Wolfram [et al.] // *United European Gastroenterol. J.* — 2014. — Vol. 2. — P. 288–294.

605. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. Lindkvist, J. E. Dominguez- Munoz, M. Luaces-Regueira [et al.] // *Pancreatology*. — 2012. — Vol. 12. — P. 305–310.
606. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients / M. Hirota, T. Shimosegawa, A. Masamune [et al.] // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14. — P. 490–496.
607. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation / R. Manfredi, G. Costamagna, M. G. Brizi [et al.] // *Radiology*. — 2000. — Vol. 214. — P. 849–855.
608. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis / J. Hine, H. Paterson, E. Abrol [et al.] // *Lancet Diab. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 3. — P. 503–504.
609. Shawker T. H. Chronic pancreatitis: the diagnostic significance of pancreatic size and echo amplitude / T. H. Shawker, M. Linzer, V. S. Hubbard // *J. Ultrasound Med.* — 1984. — Vol. 3. — P. 267–272.
610. Shmulewitz A. Factors affecting image quality and diagnostic efficacy in abdominal sonography: a prospective study of 140 patients / A. Shmulewitz, S. A. Teefey, B. S. Robinson // *J. Clin. Ultrasound*. — 1993. — Vol. 21. — P. 623–630.
611. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study / T. Keck, U. Adam, F. Makowiec [et al.] // *Surgery*. — 2012. — Vol. 152. — P. S95–S102.
612. Short and long-term outcome of pancreatic surgery in a district general hospital / R. R. Hutchins, P. Kojodjojo, R. Ho [et al.] // *J. Royal Coll. Surg.* — 2002. — Vol. 47. — P. 548–551.
613. Shwachman H. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes / H. Shwachman, E. Lebenthal, K. T. Khaw // *Pediatrics*. — 1975. — Vol. 55. — P. 86–95.
614. Siddiqi A. J. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features / A. J. Siddiqi, F. Miller // *Semin. Ultrasound. CT MR*. — 2007. — Vol. 28. — P. 384–394.
615. Siegmund E. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests — a meta-analysis / E. Siegmund, J. M. Lohr, P. Schuf - Werner // *Z. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 42. — P. 1117–1128.
616. Silk D. B. A. Formulation of enteral diets for use in jejunal enteral feeding / D. B. A. Silk // *Proc. Nutr. Soc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 270–272.
617. Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct stones / H. Ohara, M. Hoshino, T. Hayakawa [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 1388–1394.
618. Single-operator pancreatoscopy is helpful in the evaluation of suspected intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) / U. Arnelo, A. Siiki, F. Swahn [et al.] // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14. — P. 510–514.
619. Size of the pancreatic head as a prognostic factor for the outcome of Beger's procedure for painful chronic pancreatitis / E. Keus, C. J. van Laarhoven, E. H. Eddes [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2003. — Vol. 90. — P. 320–324.
620. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study / J. S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 603–609.
621. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis / M. Luaces-Regueira, J. Iglesias-Garcia, B. Lindkvist [et al.] // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43. — P. 275–280.
622. Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // *Pancreas*. — 2007. — Vol. 35. — P. 320–326.

623. Somaraju U. R. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis / U. R. Somaraju, A. Solis-Moya // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 10. — P. CD008227.
624. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency / J. S. Leeds, A. D. Hopper, R. Sidhu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 433–438.
625. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis) / J. Martinez, A. Abad-Gonzalez, J. R. Aparicio [et al.] // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13. — P. 8–17.
626. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment) / E. De-Madaria, A. Abad-Gonzalez, J. R. Aparicio [et al.] // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13. — P. 18–28.
627. Stead L. F. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation / L. F. Stead, T. Lancaster // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 10. — CD008286.
628. Steatorrhea: you cannot trust your eyes when it comes to diagnosis / P. G. Lankisch, M. Droge, S. Hofses [et al.] // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 1620–1621.
629. Stigendal L. Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcoholic cirrhosis and pancreatitis. A comparative study / L. Stigendal, R. Olsson // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1984. — Vol. 19. — P. 582–587.
630. Strum W. B. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis. Effect on pain and outcome / W. B. Strum // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 20. — P. 37–41.
631. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents / J. Deviere, P. Nageshwar, D. Reddy [et al.] // *Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 147. — P. 385–395.
632. Successful stenting in ductal disruption favorably impacts treatment outcomes in patients undergoing transmural drainage of peripancreatic fluid collections / J. M. Trevino, J. M. Trevino, A. Tamhane [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 526–531.
633. Surgeon volume and operative mortality in the United States / J. D. Birkmeyer, T. A. Stukel, A. E. Siewers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 2117–2127.
634. Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection / R. W. Eppsteiner, N. G. Csiksz, J. T. McPhee [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 249. — P. 635–640.
635. Surgical and endoscopic treatment of pain in chronic pancreatitis: a multidisciplinary update / Y. Issa, H. C. van Santvoort, H. van Goor [et al.] // *Digest. Surg.* — 2013. — Vol. 30. — P. 35–50.
636. Sweetman S. Martindale: the complete drug reference / Ed.: S. Sweetman. — 30th ed. — London: Pharmaceutical Press, 1999.
637. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 / D. Fitzsimmons, S. Kahl, G. Butturini [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 918–926.
638. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain, pancreatic function, and re-intervention / C. J. Yang, L. A. Bliss, E. F. Schapira [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2014. — Vol. 18. — P. 1863–1869.
639. Systematic review of the role of thoracoscopic splachnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis / S. Baghdadi, M. H. Abbas, F. Albouz [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2008. — Vol. 22. — P. 580–588.
640. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis / K. Bramis, A. N. Gordon-Weeks, P. J. Friend [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2012. — Vol. 99. — P. 761–766.
641. Technical outcomes and complications of ERCP in children / S. Varadarajulu, C. M. Wilcox, R. H. Hawes [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 367–371.

642. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation (with video) / A. Mahajan, H. Ho, B. Sauer [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 70. — P. 303–309.
643. Temporary placement of a fully covered self-expandable metal stent in the pancreatic duct for management of symptomatic refractory chronic pancreatitis: preliminary data (with videos) / B. Sauer, J. Talreja, K. Ellen [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1173–1178.
644. Tests of pancreatic exocrine function — clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders / J. Keller, A. A. Aghdassi, M. M. Lerch [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 23. — P. 425–439.
645. Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children / S. Kargl, M. Kienbauer, H. C. Duba [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2015. — Vol. 50. — P. 511–514.
646. Therapy of pancreatogenic steatorrhea: does acid protection of pancreatic enzymes offer any advantage? / P. G. Lankisch, B. Lembcke, B. Goke [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 24. — P. 753–757.
647. Thiagarajan P. Aspirin and NSAIDs; benefits and harms for the gut / P. Thiagarajan, J. A. Jankowski // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 26. — P. 197–206.
648. Timing of endoscopy after extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic pancreatitis / J. T. Merrill, D. K. Mullady, D. S. Early [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 1087–1090.
649. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update Rockville, MD: US Department of Health and Human Services 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/>.
650. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest / M. D. Bellin, M. L. Freeman, A. Gelrud [et al.] // *Pancreatol.* — 2014. — Vol. 14. — P. 27–35.
651. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival / S. Reddy, C. L. Wolfgang, J. L. Cameron [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 250. — P. 282–287.
652. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts / K. F. Binmoeller, H. Seifert, A. Walter [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 219–224.
653. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study / T. Kamisawa, M. Yoshiike, N. Egawa [et al.] // *Pancreatol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 234–238; discussion 238–240.
654. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial / J.-M. Dumonceau, G. Costamagna, A. Tringali [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 545–552.
655. Treatment of bleeding pseudoaneurysms in patients with chronic pancreatitis / M. Udd, A. K. Leppaniemi, S. Bidel [et al.] // *World J. Surg.* — 2007. — Vol. 31. — P. 504–510.
656. Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy: results of a multicenter survey / K. Inui, S. Tazuma, T. Yamaguchi [et al.] // *Pancreas.* — 2005. — Vol. 30. — P. 26–30.
657. The treatment of patients with symptomatic common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis using partially covered metal stents: a pilot study / P. Cantu, L. C. Hookey, A. Morales [et al.] // *Endoscopy.* — 2005. — Vol. 37. — P. 735–739.
658. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review / J. G. D’Haese, G. O. Ceyhan, I. E. Demir [et al.] // *HPB (Oxford).* — 2014. — Vol. 16. — P. 512–521.
659. Tringali A. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis / Tringali, I. Boskoski, G. Costamagna // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 145–165.

660. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study / D. K. Mullady, D. Yadav, S. T. Amann [et al.] // *Gut*. — 2011. — Vol. 60. — P. 77–84.
661. Ultrasonography of the pancreas. 3. Doppler imaging / M. Bertolotto, M. D'Onofrio, E. Martone [et al.] // *Abdom. Imaging*. — 2007. — Vol. 32. — P. 161–170.
662. Usefulness of continuous glucose monitoring system in detection of hypoglycaemic episodes in patients with diabetes in course of chronic pancreatitis / J. Ruxer, M. Mozdzan, J. Loba [et al.] // *Polsk. Arch. Med. Wew.* — 2005. — Vol. 114. — P. 953–957.
663. Use of famotidine in severe exocrine pancreatic insufficiency with persistent maldigestion on enzymatic replacement therapy. A long-term study in cystic fibrosis / A. Carroccio, F. Pardo, G. Montalto [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 1441–1446.
664. Use of intravenous secretin during extracorporeal shock wave lithotripsy to facilitate endoscopic clearance of pancreatic duct stones / E. K. Choi, L. McHenry, J. L. Watkins [et al.] // *Pancreatol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 272–275.
665. The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis / J. R. A. Skipworth, D. A. Raptis, S. Wijesuriya [et al.] // *J. Pancreas*. — 2011. — Vol. 12. — P. 574–580.
666. Vacca J. B. The exocrine pancreas in diabetes mellitus / J. B. Vacca, W. J. Henke, W. A. Knight // *Ann. Intern. Med.* — 1964. — Vol. 61. — P. 242–247.
667. Vague P. Rationale and methods for the estimation of insulin secretion in a given patient: from research to clinical practice / P. Vague, L. Nguyen // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. S240–S244.
668. Value of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration (FNA) in the diagnosis of neoplastic tumor (-like) pancreatic lesions in daily clinical practice / U. Will, A. Mueller, T. Topalidis [et al.] // *Ultraschall. Med.* — 2010. — Vol. 31. — P. 169–174.
669. Varadarajulu S. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis / S. Varadarajulu, A. Tamhane, M. A. Eloubeidi // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 62. — P. 728–736; quiz 51.
670. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis / H. Witt, S. Beer, J. Rosendahl [et al.] // *Nat. Genet.* — 2013. — Vol. 45. — P. 1216–1220.
671. Vitamin D3 in patients with various grades of chronic pancreatitis, according to morphological and functional criteria of the pancreas / S. T. Mann, H. Stracke, U. Lange [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2003. — Vol. 48. — P. 533–538.
672. The volume-outcomes effect in hepato-pancreato-biliary surgery: hospital versus surgeon contributions and specificity of the relationship / H. Nathan, J. L. Cameron, M. A. Choti [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2009. — Vol. 208. — P. 528–538.
673. Wakasugi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis / H. Wakasugi, A. Funakoshi, H. Iguchi // *J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 33. — P. 254–259.
674. Warren K. W. Life after total pancreatectomy for chronic pancreatitis: clinical study of eight cases / K. W. Warren, J. K. Poulantzas, G. A. Kune // *Ann. Surg.* — 1966. — Vol. 164. — P. 830–834.
675. Warshaw A. L. Long-term patency, pancreatic function, and pain relief after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis / A. L. Warshaw, J. W. Popp Jr, R. H. Schapiro // *Gastroenterology*. — 1980. — Vol. 79. — P. 289–293.
676. Warshaw A. L. Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria / A. L. Warshaw, D. W. Rattner // *Ann. Surg.* — 1985. — Vol. 202. — P. 720–724.
677. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis / H. Ramesh, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 133–139.

678. Wellmann K. F. Nodular intercapillary glomerulosclerosis in diabetes secondary to chronic calcific pancreatitis / K. F. Wellmann, B. W. Volk // *Diabetes*. — 1976. — Vol. 25. — P. 713–716.
679. Werner G. Treatment of pain in chronic pancreatitis by irradiation / G. Werner, J. Wetterfors // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* — 1973. — Vol. 12. — P. 9–16.
680. Wewers M. E. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena / M. E. Wewers, N. K. Lowe // *Res. Nursing Health*. — 1990. — Vol. 13. — P. 227–236.
681. When should clinical guidelines be updated? / P. Shekelle, M. P. Eccles, J. M. Grimshaw [et al.] // *Br. Med. J.* — 2001. — Vol. 323. — P. 155–157.
682. Winstead N. S. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis — a review / N. S. Winstead, C. M. Wilcox // *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.
683. Working Group. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. e1–e15.
684. Working Party of the Australasian Pancreatic Club. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency / R. C. Smith, S. F. Smith, J. Wilson [et al.] // *Pancreatology*. — 2016. — Vol. 16. — P. 164–180.
685. World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. — New York: WHO, 2015.
686. Yen S. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis / S. Yen, C. C. Hsieh, B. MacMahon // *Am. J. Epidemiol.* — 1982. — Vol. 116. — P. 407–414.
687. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency / B. N. Girish, G. Rajesh, K. Vaidyanathan [et al.] // *J. Pancreas*. — 2009. — Vol. 10. — P. 651–656.

Опитувальник PEI-Q для визначення екзокринної недостатності підшлункової залози

(Johnson CD, Williamson N, Janssen-van Solingen G, Arbuckle R, Johnson C, Simpson S, Staab D, Dominguez-Munoz E, Levy P, Connett G, Lerch MM. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*. 2019 Jan;19(1):182-190. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.013. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30528109)

Підрахунок балів за опитувальним листом PEI-Q [тільки для проведення опитування]

- Кожному пункту присвоюється бал від 0 до 4 на підставі відповіді, обраної пацієнтом.
- Бальна оцінка за кожним розділом і загальна бальна оцінка обчислюються як середнє значення (див. наведену нижче таблицю).
- **Загальну бальну оцінку симптомів (середнє значення)** можна обчислювати для всіх респондентів з метою виявлення відомостей, що допомагають лікарям установити діагноз ЕНПЗ, тоді як обчислення **загальної підсумкової бальної оцінки (середнього значення)** має проводитися лише для респондентів, в яких діагностовано ЕНПЗ.
- Бальні оцінки за кожним розділом (доменом) обчислюються лише в тому разі, якщо пацієнт надав відповіді на понад 50 % запитань розділу (тобто на щонайменше чотири запитання в розділі «Абдомінальні симптоми», на щонайменше три запитання в розділі «Симптоми з боку дефекації» та на щонайменше три запитання в розділі «Вплив»).
- Загальні бальні оцінки обчислюються лише в тому разі, якщо для того чи іншого пацієнта визначено бальні оцінки для двох або трьох розділів.
- Якщо не вистачає більшої кількості відповідей або розділів, то обчислення бальної оцінки для розділу або загальної бальної оцінки не проводиться й такі бальні оцінки вважаються відсутніми.
- Є підстави вважати, що **загальна бальна оцінка симптомів (середнє значення)** на рівні **0,60** або вище вказує на наявність у пацієнта діагнозу ЕНПЗ, якщо в нього не діагностовано іншого шлунково-кишкового захворювання, як-от синдрому подразненого кишечника з діареєю.
- Є також підстави вважати, що **загальна бальна оцінка симптомів (середнє значення)** на рівні **1,8** або вище вказує на **тяжку** або погано контрольовану ЕНПЗ, бальні оцінки на рівні **1,4-1,8** вказують на **помірні** симптоми ЕНПЗ, а бальні оцінки на рівні **0,60-1,4** — на незначні або **легкі** симптоми ЕНПЗ.

ПІДРАХУНОК БАЛІВ

ДОМЕН (СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ)	ФОРМУЛА	У ЦЬОМУ СТОВПЧИКУ ЗАПИШИТЬ КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ, НАБРАНУ ПАЦІЄНТОМ
Абдомінальні симптоми (A)	$A = \frac{\text{Сума бальних оцінок за пунктами 1—7}}{7}$	A =
Симптоми з боку дефекації (B)	$B = \frac{\text{Сума бальних оцінок за пунктами 8—13}}{6}$	B =
Загальна бальна оцінка симптомів	$\frac{(\text{Бальна оцінка абдомінальнихсимптомів (A)} + \text{бальна оцінкасимптомів з боку дефекації (B)})}{2}$	(A+B)/2 =
Вплив (C)	$C = \frac{\text{Сума бальних оцінок за пунктами 14—18}}{5}$	C =
Загальна підсумкова бальна оцінка (тільки пацієнти з ЕНПЗ)	$\frac{(\text{Бальна оцінка за доменом абдомінальнихсимптомів (A)} + \text{бальна оцінка за доменомсимптомів з боку дефекації (B)} + \text{бальнаоцінка за доменом впливу (C)})}{3}$	(A+B+C)/3 =

Цей опитувальник містить запитання щодо проблем, які можуть виникати, якщо у Вашому організмі виробляється недостатня кількість ферментів, потрібних для перетравлення їжі, яку Ви споживаєте.

ПІБ _____

Дата _____

АБДОМІНАЛЬНІ СИМПТОМИ		НІ, АНІТРОХИ	ТАК, ЗЛЕГКА	ТАК, ПЕВНОЮ МІРОЮ	ТАК, ВІДЧУТНО	ТАК, СИЛЬНО	БАЛЬНА ОЦІНКА
1.	Протягом останніх 7 днів чи був у Вас біль у животі?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	
2.	Протягом останніх 7 днів чи відчували Ви важкість у животі (відчували, що у Вас напружений і набитий живіт)?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	
3.	Протягом останніх 7 днів чи спостерігалось у Вас бурчання в животі?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	
4.	Протягом останніх 7 днів чи спостерігалось у Вас виділення газів?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	
5.	Протягом останніх 7 днів чи спостерігався у Вас дуже неприємний запах після виділення газів?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	
6.	Протягом останніх 7 днів чи спостерігалася у Вас нудота (але без блювання)?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	
7.	Протягом останніх 7 днів чи спостерігалася у Вас відсутність апетиту?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	
Сума балів за абдомінальними симптомами:							
Середній бал за доменом абдомінальних симптомів (A):							

СИМПТОМИ З БОКУ ДЕФЕКАЦІЇ		НІ, АНІТРОХИ	ТАК, ЗЛЕГКА	ТАК, ПЕВНОЮ МІРОЮ	ТАК, ВІДЧУТНО	ТАК, СИЛЬНО	БАЛЬНА ОЦІНКА
8.	Протягом останніх 7 днів чи спостерігалася у Вас діарея (рідкі випорожнення) ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
9.	Протягом останніх 7 днів чи відчували Ви потребу негайно піти в туалет, щоб випорожнитися (сходити «по-великому») ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
10.	Протягом останніх 7 днів чи мали Ваші випорожнення світліший або помаранчевий колір ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
11.	Протягом останніх 7 днів чи спостерігався у Вас дуже неприємний запах під час випорожнення?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
12.	Протягом останніх 7 днів чи помічали Ви сліди жиру або олії у Ваших випорожненнях або на туалетному папері?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
		НІ, АНІТРОХИ	ТАК, ЗЛЕГКА	ТАК, ПОМІРНО	ТАК, ВІДЧУТНО	ТАК, НАДЗВИЧАЙНО	БАЛЬНА ОЦІНКА
13.	Протягом останніх 7 днів чи відчували Ви потребу знаходитися ближче до туалету через проблеми з ферментами ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
Сума балів за симптомами з боку дефекації:							☐
Середній бал за доменом симптомів із боку дефекації (B):							☐
Середнє значення загальної бальної оцінки симптомів ([A+B]/2):							☐

Заповнюється лише в разі наявності діагнозу екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ)

ВПЛИВ		НІ, АНІТРОХИ	ТАК, ЗРІДКА	ТАК, ІНОДІ	ТАК, БІЛЬШІСТЬ ЧАСУ	ТАК, УВЕСЬ ЧАС	БАЛЬНА ОЦІНКА
14.	Протягом останніх 7 днів чи доводилося Вам уникати жирної їжі ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
15.	Протягом останніх 7 днів чи впливали наявні у Вас проблеми з ферментами на Вашу здатність зосереджувати увагу ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
		НІ, АНІТРОХИ	ТАК, ЗЛЕГКА	ТАК, ПОМІРНО	ТАК, ВІДЧУТНО	ТАК, НАДЗВИЧАЙНО	БАЛЬНА ОЦІНКА
16.	Протягом останніх 7 днів чи почувалися Ви ніяково, йдучи в туалет, через проблеми з ферментами ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
17.	Протягом останніх 7 днів чи відчували Ви схвилюваність, стурбованість або стрес через проблеми з ферментами ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
		НІ, АНІТРОХИ	ТАК, ЗРІДКА	ТАК, ІНОДІ	ТАК, БІЛЬШІСТЬ ЧАСУ	ТАК, УВЕСЬ ЧАС	БАЛЬНА ОЦІНКА
18.	Протягом останніх 7 днів чи впливали наявні у Вас проблеми з ферментами на Вашу соціальну активність ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐
Сума балів за доменом впливу:							☐
Середній бал за доменом впливу (C):							☐
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПІДСУМКОВОЇ БАЛЬНОЇ ОЦІНКИ (ПАЦІЄНТИ З ЕНПЗ) ([A+B+C]/3):							☐