

УДК 616.37-008.64(083.132)(4-UEG, EPC, EDS, ESPGHAN, ESDO, ESPCG)
doi: 10.33149/vkp.2025.01.01

Європейська настанова з діагностики та терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози:

доказові положення Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації (UEG), Європейського клубу панкреатологів (EPC), Європейського товариства хірургії органів травлення (EDS), Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN), Європейського товариства онкології органів травлення (ESDO) та Європейського товариства первинної гастроентерологічної допомоги (ESCPG)

J. Enrique Dominguez-Muñoz¹, Miroslav Vujasinovic², Daniel de la Iglesia³, Djuna Cahen⁴, Gabriele Capurso⁵, Natalya Gubergrits⁶, Peter Hegyi⁷, Pali Hungin⁸, Johann Ockenga⁹, Salvatore Paiella¹⁰, Lukas Perkhofer¹¹, Vinciane Rebours¹², Jonas Rosendahl¹³, Roberto Salvia¹⁰, Isabelle Scheers¹⁴, Andrea Szentesi¹⁵, Stefanos Bonovas¹⁶, Daniele Piovani¹⁶, J. Matthias Löhr¹⁷, on behalf of the European PEI Multidisciplinary Group

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain;

²Department of Medicine, Karolinska Institutet and Department of Upper Abdominal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden;

³Department of Gastroenterology, University Hospital Puerta de Hierro, Madrid, Spain;

⁴Department of Gastroenterology & Hepatology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands;

⁵Department of Gastroenterology, San Raffaele University Hospital, Milan, Italy;

⁶Into-Sana Multi-Field Clinic, Odesa, Ukraine;

⁷Translational Pancreatology Research Group, Interdisciplinary Centre of Excellence for Research Development and Innovation University of Szeged, Hungary;

⁸Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, United Kingdom;

⁹Department of Gastroenterology, Endocrinology and Clinical Nutrition, Klinikum Bremen Mitte, Bremen, Germany;

¹⁰Unit of Pancreatic Surgery, University of Verona Hospital Trust, Verona, Italy;

¹¹Section of Interdisciplinary Pancreatology, Department of Internal Medicine I, Ulm University Hospital, Ulm, Germany;

¹²Department of Pancreatology, Beaujon Hospital, DMU Digest, AP-HP, Clichy, France;

¹³Department of Internal Medicine I, Martin Luther University, Halle, Germany;

¹⁴Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium;

¹⁵Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Hungary;

¹⁶Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan, Italy;

¹⁷Department of Clinical Sciences, Karolinska Institutet and Department of Upper Abdominal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Статтю опубліковано у виданні «United European Gastroenterology Journal». https://onlinelibrary.wiley.com/journal/20506414?gad_source=1&gbraid=0AAAAADoE1antEdj4czl3ccIkXWKL8xiut&gclid=EAlaIqobChMIYykv52TigMVv7ODBx3yJwEuEAAYASAAEgK0_vD_BwE&utm_campaign=R3MR425&utm_content=Medicine&utm_medium=paidsearch&utm_source=google

Ключові слова: кістозний фіброз, діабет, діагностика, фекальна еластаза, рекомендації, мальнутриція, панкреатектомія, рак підшлункової залози, замісна терапія ферментами підшлункової залози, екзокринна недостатність підшлункової залози, панкреатит, стеаторея, лікування, зменшення маси тіла

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ:

13C-MTG — ¹³C-змішані тригліцериди
BT-ПАВА — бензоіл-L-тирозил-p-параамінобензойна кислота
CFA — коефіцієнт абсорбції жиру
CFTR — регулятор трансмембранної провідності
CFTR-A3 — CFTR-асоційовані захворювання
EPC — Європейський клуб панкреатологів

RYGB — шунтування шлунка Roux-en-Y
UEG — Об'єднана європейська гастроентерологічна асоціація
АІП — аутоімунний панкреатит
АСС — аналог соматостатину
БГД — безглутенова дієта
ВР — відносний ризик
ГП — гострий панкреатит

ДІ — довірчий інтервал
 ЕХ — ентеральне харчування
 ЗЗК — запальні захворювання кишечника
 ЗНПЗ — зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози
 ЗФТ — замісна ферментна терапія
 ІПП — інгібітор протонної помпи
 МВ — муковісцидоз
 НЕП — нейроендокринні пухлини
 ПЗ — підшлункова залоза
 РГ — робоча група
 РКД — рандомізоване клінічне дослідження
 РПЗ — рак підшлункової залози
 РРШ — рукавна резекція шлунка

Вступ

Упродовж тривалого періоду часу вважалося, що зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ) є виключно результатом дефіциту секреції ферментів та/або бікарбонатів підшлункової залози (ПЗ) [1]. Як наслідок, ЗНПЗ розглядали майже винятково в контексті захворювань ПЗ, насамперед хронічного панкреатиту (ХП) та муковісцидозу (МВ), а пізніше — раку підшлункової залози (РПЗ) або станів після резекційних операцій на ПЗ. Відповідно, настанови, що стосуються ЗНПЗ, були зосереджені майже винятково на цих чотирьох станах. Настави та рекомендації щодо ЗНПЗ були лише уривчастими. Якщо перші публікації складалися з рекомендацій або консенсусних тверджень, то після 2010 р. з'явилися перші доказові оцінки за Оксфордською або GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) системами [2] (рис. 1). Вони публікувалися майже щороку. Завдяки гранту від Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації (United European Gastroenterology — UEG) [3] у 2017 році було розроблено та опубліковано першу європейську настанову, яка містить майже 700 посилань [4]. Як зазначено в цій, а також в інших настановах, в огляді доказової бази було виділено питання, щодо яких доказів

СІБ — синдром Йохансона — Блізарда
 с-МРХПГ — секретин-стимульована магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
 СПК — синдром подразненого кишечника
 СЛТ — середньоланцюгові тригліцериди
 СШ — синдром Шегрена
 СШБД — синдром Швахмана — Бодіана — Даймонда
 ФЕ-1 — фекальна еластаза-1
 ХБП — хронічна хвороба нирок
 ХП — хронічний панкреатит
 ХСН — хронічна серцева недостатність
 ЦД — цукровий діабет
 ШКТ — шлунково-кишковий тракт
 ЯЖ — якість життя

не вистачає. Нещодавно наголошено на недостатній кількості досліджень щодо ЗНПЗ в загальній популяції та при непанкреатичних захворюваннях [5], хоча кількість відповідних публікацій зростає [6].

Що стосується ЗНПЗ, то виникли два взаємопов'язані питання: по-перше, ЗНПЗ слід розглядати як синдром мальдигестії, а не як ізольований органний дефект. Це означає, що діагностика та лікування при цій патології мають виходити за межі ПЗ. По-друге, визначення ЗНПЗ не тільки як недостатності секреції ферментів, але і як недостатності панкреатичного травлення, що призводить до мальнутриції, вимагає ціліснішого погляду на ЗНПЗ: це призвело до прийняття нового визначення ЗНПЗ (розділ 1): зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ та/або внутрішньопросвітної активності ферментів ПЗ нижче за рівень, який забезпечує нормальне перетравлення поживних речовин. Це пов'язано з мальабсорбцією поживних речовин і, як наслідок, з кишковими симптомами та/або дефіцитом поживних речовин. У результаті ми вивчили багато інших станів ЗНПЗ, за деяких із них ПЗ є анатомічно інтактною, але внутрішньопросвітна активність ферментів ПЗ порушена. Для «нормального» травлення їжі і панкреатичні ферменти мають зустрітися в потрібний час, в потрібному місці і в потрібному середовищі [7].

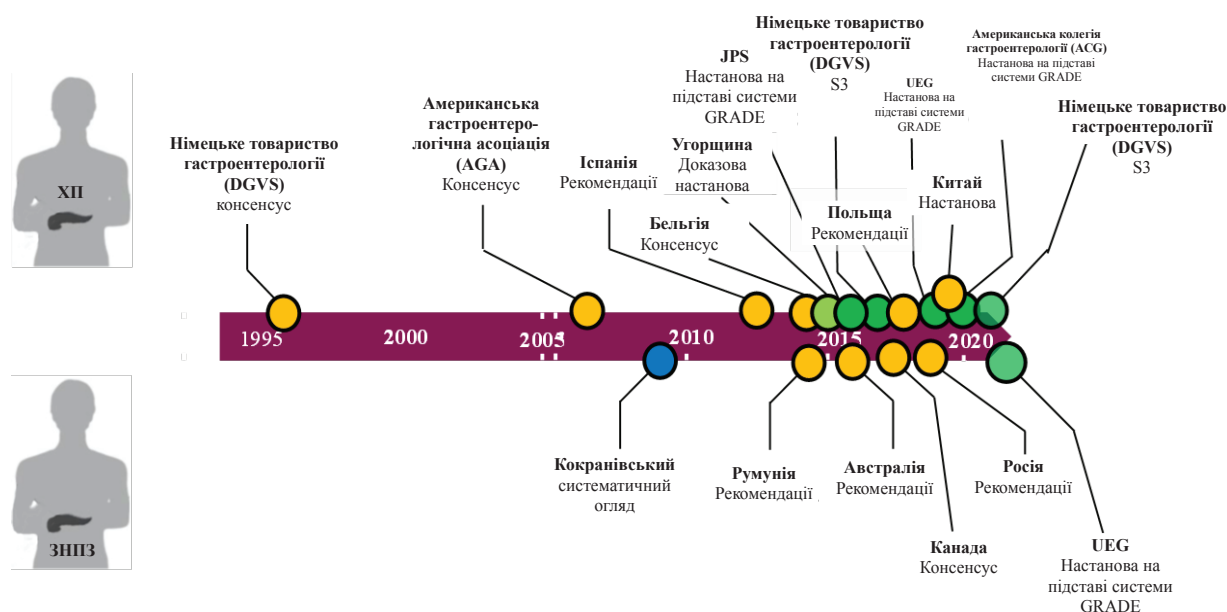


Рис. 1. Огляд різних настанов та консенсусних рекомендацій щодо ХП (вгорі) та ЗНПЗ (внизу)



Рис. 2. Незадоволені потреби, брак наукових доказів та напрямки майбутніх досліджень

Таким чином, ця нова настанова UEG є унікальною, але може розглядатися лише як перша спроба в цьому напрямку: як і практично в усіх настановах, ми також виявили брак доказової бази, тобто високоякісних клінічних проспективних досліджень, у багатьох сферах (рис. 2). ПЗ з її унікальним поєднанням зовнішньосекреторної та внутрішньосекреторної частин вкотре залишається загадковим органом, особливо коли вона не функціонує належним чином.

Методи

Керівний комітет, схвалення, фінансування та підтримка товариств

Процес розробки настанови розпочався з визначення потреби в ній, що ґрунтується на широкій варіабельності підходів до діагностики та лікування пацієнтів із ЗНПЗ за різних клінічних сценаріїв і в різних закладах у європейських та неєвропейських країнах. Членів Керівного комітету було відібрано на підставі досвіду в цій галузі, здатності зробити внесок у робочий процес і особистого досвіду ефективної командної роботи [8]. Вони ознайомлені з методологією кількох попередніх настанов [4, 9, 10] та процедурою оцінювання [11]. Від імені Європейського клубу панкреатологів (European Pancreatic Club — EPC) чотири члени EPC (голова, співголова та наукові секретарі) сформували керівний комітет, відповідальний за розробку протоколу настанови та звернення до UEG. Робоча група (РГ) отримала підтримку та фінансування від UEG. EPC запросив інші спеціалізовані товариства — члени UEG приєднатися до цього проекту з метою розробки мультидисциплінарної настанови, призначеної для всіх спеціальностей у всій Європі. Свою участь підтвердили такі товариства: Європейське товариство хірургії органів травлення (European Digestive Surgery — EDS), Європейське товариство первинної гастроентерологічної допомоги (European

Society For Primary Care Gastroenterology — ESCPG), Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — ESPGHAN), Європейське товариство клінічного харчування та метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism — ESPEN) та Європейське товариство онкології органів травлення (European Society of Digestive Oncology — ESDO). Крім того, кілька національних товариств — членів UEG та асоціацій пацієнтів підтримали цю пропозицію.

Учасники

Керівний комітет запросив провідних експертів з різних галузей медицини та сформував РГ. Усім учасникам було роздано форми про конфлікт інтересів, а їх підписані й відскановані копії було надіслано до штаб-квартири UEG у Відні відповідно до правил UEG. Перша нарада групи відбулася під час Об'єднаного європейського гастроентерологічного тижня (United European Gastroenterology Week — UEGW) у Відні, Австрія (жовтень 2022 р.). На цьому заході було остаточно сформовано РГ та призначено відповідального керівника для кожної з них. Координаційна група перебувала в контакті з командою секретаріату, яка супроводжувала весь робочий процес (адміністратор EPC також надавав допомогу в ролі тайм-менеджера). Після зустрічі у Відні ми остаточно сформували РГ, визначили членів РГ, сформулювали перелік запитань, вимоги до огляду літератури та запропоновані положення. Запитання, положення та відповідні коментарі були завантажені на платформу Delphi та винесені на голосування. Консенсусом вважався рівень згоди 80% або вище. Положення з рівнем згоди менше, ніж 80% поверталися до РГ, а оновлені версії обговорювалися на нараді EPC в Альпбаху, Австрія (червень 2023 р.),

з проведенням другого раунду голосування. За результатами консенсусу, досягнутого після наради ЕРС 2023 року, та останнього раунду коригувань влітку 2023 р. підготовлено перший проєкт рукопису, який було надіслано зовнішнім рецензентам і доопрацьовано відповідно до отриманих зауважень. На додаток до цієї письмової версії було розроблено інтерактивний додаток для смартфонів (його можна було безкоштовно завантажити для операційних систем Apple та Android).

Положення, рівні доказовості та звітність про результати

Ми дотримувалися принципів UEG щодо розробки високоякісних клінічних настанов, запропонованих РГ з якості медичної допомоги UEG [8]. Керівна група консультувалася з експертами з методології та узагальнення результатів досліджень, які брали активну участь на всіх етапах процесу. Формат положень складався із запитань, положень, рівня доказовості та відсоткової згоди глобальної консенсусної групи з остаточною версією.

РГ ініціювали формулювання запитань, які згодом були схвалені всією групою. Комплексний пошук наукових даних проводився до липня 2022 р. в базах даних Medline, Embase, Scopus та Кокранівському центральному реєстрі контрольованих клінічних випробувань (Cochrane Central Register of Controlled Trial). Відібрані дослідження включали рандомізовані контрольовані дослідження, обсерваційні когортні дослідження та систематичні огляди, присвячені ЗНПЗ, опубліковані в повнотекстовому вигляді англійською мовою.

РГ провели систематичний огляд літератури та визначили дослідження, що надали доказові дані для відповіді на поставлені запитання. Потім були сформульовані положення, що відповідають на ці запитання. Положення супроводжуються уточнювальними коментарями, підготовленими кожною РГ і розглянутими керівним комітетом. Відповідні коментарі та пропозиції від глобальної консенсусної групи (експертів — зовнішніх рецензентів) також були взяті до уваги. Положення сформульовані в контексті питань за системою PICO (P = група населення/пацієнт/проблема, I = втручання, C = порівняння, O = результат) [12], де це було можливо. За системою PICO визначають досліджувану популяцію, досліджуване втручання, препарат порівняння для оцінки альтернативного варіанту та результат(и), що використовуються для оцінки втручання [8, 12]. Якість доказів оцінювали відповідно до системи Оксфордського центру доказової медицини (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine — OCEBM) (градація від рівня доказовості 1 до 5, де 1 — найвищий рівень, а 5 — найнижчий) [8, 13]. Систему оцінки, розробки та експертизи настанов (GRADE) [14] використовували винятково для оцінки доказів, заснованих на контрольованих клінічних дослідженнях. Оксфордський процес був обраний тому, що високоякісні доказові дані для відповіді на клінічні питання в цій галузі досліджень можуть бути відсутніми. Керівний комітет визнав, що використання методології GRADE може часто призводити до констатації «недостатності доказів для формулювання

рекомендації», незважаючи на важливість поставленого питання. Тому керівний комітет вирішив формулювати Положення з використанням Оксфордської методології, яка є простою і легкою у застосуванні системою ранжування доказів, яку клініцисти й дослідники можуть використовувати для пошуку ймовірних найкращих доказів і відповідей на клінічні питання, а також дозволяє формулювати настанови на основі експертної позиції, коли доказів недостатньо [13].

Усі питання з положеннями та коментарями потім були піддані повторній перевірці методом Дельфі із залученням усіх учасників консорціуму з розробки настанови. Рівень згоди 80% або вище вважався показником консенсусу. Ті положення, які отримали менше ніж 80% згоди, підлягали обговоренню в режимі реального часу та голосуванню на платформі TED, як описано вище [4, 9]. Отриману в результаті настанову було узагальнено й надіслано незалежній групі експертів для рецензування та коментування. Потім було проведено фінальний раунд коригувань.

Робочі групи:

1. Дефініція, патогенез та клінічна значущість ЗНПЗ;
2. Загальний підхід до діагностики ЗНПЗ;
3. Загальний підхід до лікування ЗНПЗ;
4. ЗНПЗ внаслідок ХП;
5. ЗНПЗ після гострого панкреатиту (ГП);
6. ЗНПЗ, пов'язана з РПЗ;
7. ЗНПЗ, вторинна щодо МВ;
8. ЗНПЗ після операцій на ПЗ;
9. ЗНПЗ після операцій на стравоході, шлунку та бариатричних операцій;
10. ЗНПЗ у пацієнтів із цукровим діабетом 1- та 2-го типу (ЦД1 та ЦД2);
11. ЗНПЗ при інших станах.

Розділ 1. Дефініція, патогенез та клінічна значущість ЗНПЗ

Питання 1.1. Що таке ЗНПЗ?

Положення 1.1.

Дефініція: ЗНПЗ — це зниження екзокринної секреції ПЗ та/або внутрішньопросвітної активності ферментів ПЗ нижче за рівень, що забезпечує нормальне перетравлення поживних речовин. ЗНПЗ асоціюється з мальабсорбцією таких речовин і може призвести до кишкових симптомів та/або дефіциту поживних речовин.

Коментар: неспроможність екзокринної частини ПЗ доставити необхідну кількість ферментів у просвіт кишечника для нормального перетравлення поживних речовин є основним фактором, що визначає ЗНПЗ [4, 15, 16]. Однак на клінічну маніфестацію ЗНПЗ варіабельно впливають інші відповідні фактори, і тому поріг клінічної маніфестації ЗНПЗ відрізняється у різних пацієнтів. Поняття ЗНПЗ передбачає, що замісна ферментна терапія (ЗФТ) може відновити травлення та абсорбцію поживних речовин.

Питання 1.2. Які механізми призводять до ЗНПЗ?

Положення 1.2.

До механізмів, що призводять до ЗНПЗ, належить зниження секреції панкреатичних ферментів і бікарбонатів внаслідок захворювання ПЗ або

недостатньої постпрандіальної стимуляції екзокринної частини ПЗ.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 97,59%

Коментар: зниження секреції панкреатичних ферментів — це основний механізм розвитку ЗНПЗ. Поширеними причинами зниження секреції є втрата функціональної тканини екзокринної частини ПЗ, наприклад при ХП, МВ, некротичному панкреатиті або після резекції ПЗ, а також обструкція протоків ПЗ, наприклад при РПЗ [17–20]. Зниження постпрандіальної вагусної (вегетативний нервовий відділ) та гормональної (низький рівень холецистокініну (cholecystokinin — ССК) та секретину) стимуляції секреції ПЗ є додатковим фактором, що призводить до ЗНПЗ у пацієнтів після панкреатодуоденектомії, гастректомії або шунтування шлунка [21–24].

Питання 1.3. Який вплив на ЗНПЗ мають інші фактори, окрім секреції ПЗ?

Положення 1.3.

Інші фактори, крім секреції ПЗ, головним чином, анатомія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і внутрішньопросвітний рН, також відіграють важливу роль у клінічній маніфестації ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 97,59%

Коментар: на клінічну маніфестацію ЗНПЗ впливають кілька факторів, зокрема анатомія ШКТ, внутрішньопросвітний рівень рН, компенсаторна активність непанкреатичних травних ферментів, функція кишечника, харчові звички та потреби в харчуванні [16, 21, 22]. На додаток до зміненої вагусної та гормональної постпрандіальної стимуляції секреції ПЗ зміни у верхніх відділах ШКТ внаслідок хірургічного втручання можуть впливати на внутрішньопросвітну активацію протеаз (низька секреція кишкової ендопептидази) та змішування панкреатичних ферментів з хімусом. Травна активність секретованих панкреатичних ферментів залежить від внутрішньопросвітної рівня рН; панкреатичні ферменти інактивуються при рН, нижчому за 4. Амілаза слини, шлунковий пепсин і ліпаза, а також кишкові дисахариди і пептидази можуть частково компенсувати панкреатичну мальдигестію. На розвиток симптомів і дефіциту поживних речовин можуть впливати функція кишечника, харчові звички та потреби в харчуванні.

Питання 1.4. Якими є наслідки та клінічне значення ЗНПЗ?

Положення 1.4.

Незалежно від причини ЗНПЗ кишкові симптоми та дефіцит поживних речовин — це основні клінічні прояви та наслідки ЗНПЗ. Ці наслідки можуть впливати на якість життя (ЯЖ) та наражати пацієнтів на ризик довготривалих ускладнень, пов'язаних з неповноцінністю харчування.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 97,59%

Коментар: симптоми з боку кишечника, пов'язані із ЗНПЗ, охоплюють діарею, стеаторею, метеоризм, спазми в животі та флатуленцію [25]. Дефіцит поживних речовин зазвичай стосується білків, жиророзчинних вітамінів та мікроелементів, що в тяжких випадках призводить до втрати маси тіла, остеопору та саркопенії [25–27]. Пацієнти із ЗНПЗ також

схильні до надмірного росту бактерій у тонкому кишечнику та інших значних порушень кишкового мікробіому [28–30]. Через різні фактори, які можуть впливати на поріг і тип клінічних проявів ЗНПЗ, спостерігається висока варіабельність симптомів і наслідків ЗНПЗ відносно порушень трофологічного статусу серед пацієнтів [25]. Тому ЗНПЗ має різний вплив на ЯЖ та довгострокові ускладнення у різних пацієнтів.

Розділ 2. Загальний підхід до діагностики ЗНПЗ

Питання 2.1. Коли показане діагностичне обстеження для виявлення ЗНПЗ?

Положення 2.1.

Діагностичне обстеження для виявлення ЗНПЗ показане за наявності станів високого ризику, таких як МВ, ХП, некротичний ГП, РПЗ або перенесених раніше операцій на ПЗ. ЗНПЗ також можна розглядати в диференціальній діагностиці пацієнтів із симптомами, що вказують на мальдигестію та мальабсорбцію, такими як стеаторея або хронічна діарея.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 97,02%

Коментар: деякі стани ПЗ потребують проведення діагностичного обстеження для виявлення ЗНПЗ через високу дотестову ймовірність [15, 31–34]. Крім того, діагноз ЗНПЗ слід розглядати при диференціальній діагностиці стеатореї або хронічної діареї, що передбачає мальдигестію та мальабсорбцію поживних речовин [35].

Питання 2.2. Як встановити діагноз ЗНПЗ?

Положення 2.2.1.

Загалом встановлення діагнозу ЗНПЗ має ґрунтуватися на комплексній оцінці симптомів, харчового статусу та функції ПЗ у відповідному клінічному контексті.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 97,33%

Положення 2.2.2.

Діагноз ЗНПЗ не завжди потребує проведення функціональних досліджень ПЗ у пацієнтів з високою ймовірністю ЗНПЗ, наприклад з раком головки ПЗ або тих, хто переніс панкреатодуоденектомію чи тотальну панкреатектомію.

Рівень доказовості: 2. Рівень згоди: 97,34%

Коментарі: через обмежену специфічність діагнозу ЗНПЗ неможливо встановити лише на основі загальнодоступних функціональних досліджень ПЗ [36, 37]. Симптоми і дефіцит поживних речовин також не є специфічними для діагностики ЗНПЗ [25]. Тому комбінована оцінка симптомів, нутритивного статусу та функції ПЗ в кожному відповідному клінічному контексті може бути доречною для діагностики ЗНПЗ в клінічній практиці. Ймовірність виникнення ЗНПЗ у пацієнтів з РПЗ, локалізованим у головці ПЗ, і у тих, хто переніс тотальну панкреатектомію або панкреатодуоденектомію, перевищує 90% [19, 38, 39]. У таких випадках після оцінки симптомів та нутритивного статусу можна розпочати ЗФТ, а оцінку функції ПЗ (наприклад за допомогою визначення рівня панкреатичної еластази в калі — фекальної еластази (ФЕ-1)) можна не проводити.

Питання 2.3. Якою є роль симптомів у діагностиці ЗНПЗ?

Положення 2.3.

У пацієнтів із захворюваннями ПЗ або перенесеними операціями на ПЗ діагноз ЗНПЗ підкріплюється наявністю симптомів мальабсорбції. Однак симптоми не є ні чутливими, ні специфічними для ЗНПЗ, тому можна використовувати додаткову оцінку нутритивного статусу та дослідження функції ПЗ.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 94,67%

Коментарі: до симптомів, які часто пов'язані із ЗНПЗ, належать стеаторея, об'ємні випорожнення з неприємним запахом, діарея, метеоризм, флатуленція, дискомфорт у животі та втрата маси тіла. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з підтвердженою ЗНПЗ внаслідок різних захворювань ПЗ частота клінічно вираженої стеатореї коливалася від 15% до 70%, а частота флатуленції — від 55% до 100% [25]. Діагноз ЗНПЗ можна встановити, якщо клінічно виражена стеаторея наявна у пацієнтів з відомим захворюванням ПЗ або попередньою операцією на ПЗ [40]. Однак, зважаючи на низьку специфічність симптомів, для діагностування ЗНПЗ слід ретельно розглянути можливість проведення оцінки нутритивного статусу та функціональних досліджень ПЗ. Діагностика ЗНПЗ у пацієнтів з недіагнованим захворюванням ПЗ або перенесеною операцією на ПЗ може бути складною через неспецифічний характер симптомів.

Питання 2.4. Якою є роль оцінки нутритивного статусу в діагностиці ЗНПЗ та які методи можна використовувати для оцінки нутритивного статусу цих пацієнтів?

Положення 2.4.1.

У пацієнтів із ЗНПЗ часто виникає дефіцит поживних речовин, тому оцінка нутритивного статусу може допомогти в діагностиці ЗНПЗ у осіб із захворюваннями ПЗ або після хірургічного втручання.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 97,01%

Положення 2.4.2.

Нутритивний статус пацієнтів із ЗНПЗ визначають насамперед за допомогою антропометричних параметрів. У разі підозри на неповноцінність нутритивного статусу слід оцінити показники крові, що свідчать про неї.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 95,53%

Коментарі: існує обмежена кількість доказів на користь використання нутритивних маркерів для діагностики ЗНПЗ через відсутність відповідного еталонного методу. Поодинокі вимірювання маси тіла, індексу маси тіла, втрати маси тіла, безжирової та м'язової маси тіла не є достатньо чутливими для діагностики ЗНПЗ. У цьому контексті кориснішими є динамічні вимірювання. Обмежені дані свідчать про те, що сироваткові рівні жиророзчинних вітамінів, мікроелементів (таких як магній, селен і цинк) та білків плазми крові (включаючи ретинол-зв'язувальний білок, альбумін і преальбумін) можуть мати діагностичну цінність при ЗНПЗ [41–52]. Однак через обмеженість доказової бази не можна надати чітких рекомендацій.

Питання 2.5. Як оцінити зовнішньосекреторну функцію ПЗ?

Секрецію ПЗ можна оцінити за допомогою прямих інвазивних методів, які дозволяють виміряти стимульовану секрецію ПЗ в дуоденальному вмісті, або неінвазивних методів, що кількісно визначають панкреатичні ферменти в калі. Непрямі неінвазивні методи можуть бути використані для оцінки впливу нестачі панкреатичних ферментів на травлення.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 98,51%

Коментарі: секрецію ПЗ можна точно оцінити за допомогою кількісного визначення бікарбонатів та ферментів у дуоденальному вмісті після внутрішньовенного введення секретину та холецистокініну. Вміст дванадцятипалої кишки можна отримати за допомогою назодуоденального зонда або ендоскопа [53, 54]. Однак такий метод дослідження є інвазивним, громіздким і рідко використовується в клінічній практиці. Альтернативним способом кількісного визначення секреції ПЗ є вимірювання концентрації ФЕ-1. Цей метод часто використовують у клінічній практиці, але його точність для діагностики ЗНПЗ є низькою, переважно через низьку специфічність [37, 55]. Існують неінвазивні методи дослідження травлення, зокрема кількісне визначення коефіцієнта абсорбції жиру (coefficient of fat absorption — CFA) після 72-годинного збору калу та дихальний тест з використанням ¹³C-змішаних тригліцеридів (¹³C-MTG). Обидва методи оцінюють травну функцію ПЗ, але хибнопозитивні результати можуть спостерігатися в пацієнтів з іншими причинами мальдигестії та мальабсорбції жирів [56, 57].

Питання 2.6. Якою є роль прямих інвазивних методів у діагностиці ЗНПЗ?

Положення 2.6.

Прямі методи дослідження функції ПЗ не слід використовувати для діагностики ЗНПЗ в клінічній практиці.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 100%

Коментарі: прямі інвазивні методи дослідження дозволяють точно оцінити стимульовану секрецію ПЗ, але вони не визначають здатність ферментів, що виділяються, перетравлювати їжу, що надходить в організм. Тому, відповідно до визначення ЗНПЗ, прямі інвазивні методи не можна застосовувати для діагностики цієї патології.

Питання 2.7. Якою є роль неінвазивних методів у діагностиці ЗНПЗ?

Положення 2.7.

Неінвазивні методи дослідження, такі як ФЕ-1 та дихальний тест з використанням ¹³C-MTG, рекомендовані для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ в клінічній практиці.

Рівень доказовості: 2. Рівень згоди: 98,5%

Коментарі: аналіз на ФЕ-1 зазвичай використовують як неінвазивний метод функціонального дослідження ПЗ. Цей метод є широкодоступним і потребує лише невеликого зразка калу для аналізу. Загальноприйнято вважати, що чим нижчою є концентрація ФЕ-1, тим вища ймовірність ЗНПЗ. Однак неможливо встановити граничне значення для ЗНПЗ, хоча часто використовується поріг у 200 мкг/г [37].

Існує ризик отримання хибнопозитивних результатів аналізу в осіб з низькою дотестовою ймовірністю та хибнонегативних результатів у пацієнтів з високою дотестовою ймовірністю. Для діагностики стеатореї традиційно використовують кількісне визначення СФА. Однак цей метод є складним у виконанні, незручним і не дозволяє диференціювати стеаторею, спричинену ЗНПЗ, від інших причин мальабсорбції жирів. Дихальний тест з використанням ¹³C-MTG вважають прийнятною альтернативою СФА для діагностики ЗНПЗ та оцінки ефективності ЗФТ в клінічній практиці [57, 58]. Однак цей метод не є широкодоступним і може давати хибнопозитивні результати в пацієнтів з непанкреатичними причинами мальабсорбції жирів.

Питання 2.8. Якою є роль радіологічної візуалізації в діагностиці ЗНПЗ?

Положення 2.8.

Не допускається діагностика ЗНПЗ за допомогою радіологічної візуалізації.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 98,5%

Коментар: візуалізація за допомогою комп'ютерної томографії/магнітно-резонансної томографії/ультразвукового дослідження (КТ/МРТ/УЗД) не використовується для діагностики ЗНПЗ, але її часто застосовують у пацієнтів з підтвердженою або підозрюваною ЗНПЗ для визначення первинних причин. Однак стимульована секретинна магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (с-МРХПГ) може допомогти якісно і кількісно оцінити зовнішньосекреторну функцію ПЗ [59, 60]. Клінічне застосування с-МРХПГ обмежене через недостатню доступність секретину в багатьох країнах.

Питання 2.9. Чи можна використовувати клінічну відповідь на ЗФТ для діагностики ЗНПЗ?

Положення 2.9.

Якщо діагноз ЗНПЗ неможливо встановити на підставі комбінованої оцінки симптомів, нутритивного статусу та функції ПЗ, визначення клінічної відповіді на емпіричну ЗФТ може бути корисним у відповідному клінічному контексті.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 97,33%

Коментарі: у деяких випадках діагностика ЗНПЗ може бути складною через низьку специфічність симптомів і дефіциту поживних речовин, а також через обмежену точність аналізу на ФЕ-1. Тому в пацієнтів з підтвердженим захворюванням ПЗ оцінка клінічної відповіді на ЗФТ з погляду зменшення вираженості симптомів і покращення харчового статусу може допомогти діагностувати ЗНПЗ. Однак бракує доказових даних, що підтверджують цей підхід.

Розділ 3. Загальний підхід до лікування пацієнтів із ЗНПЗ

Питання 3.1. Якими є загальні рекомендації щодо лікування пацієнтів із ЗНПЗ?

Положення 3.1.1.

Пацієнтів із ЗНПЗ завжди слід лікувати.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 98,78%

Положення 3.1.2.

Застосування ЗФТ показане пацієнтам із ЗНПЗ внаслідок ХП, після ГП, РПЗ, МВ, після операцій

на ПЗ та, ймовірно, при інших метаболічних або гастроентерологічних станах.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 90,25%

Коментар: ЗФТ слід призначати всім пацієнтам з діагнозом ЗНПЗ відповідно до визначення ЗНПЗ та клінічних настанов щодо ХП [4, 61]. ЗНПЗ призводить до виникнення симптомів і дефіциту поживних речовин через мальдигестію, мальабсорбцію та порушення обміну поживних речовин [62–64]. Абсорбція жирів і білків значно збільшується при застосуванні ЗФТ в порівнянні з вихідним рівнем або плацебо [65]. Необхідні подальші дослідження для оцінки довгострокового впливу ЗФТ на захворюваність і смертність у пацієнтів із ЗНПЗ.

Питання 3.2. Якими є загальні переваги ЗФТ у пацієнтів із ЗНПЗ?

Положення 3.2.1.

ЗФТ покращує абсорбцію жирів і білків у пацієнтів із ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 96,39%

Положення 3.2.2.

ЗФТ позитивно впливає на масу тіла, трофологічний статус, симптоми та ЯЖ у пацієнтів із ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 98,80%

Положення 3.2.3.

ЗФТ може знизити захворюваність і смертність у пацієнтів із ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 90,36%

Коментар: два метааналізи щодо ЗНПЗ внаслідок ХП показали, що ЗФТ зменшує екскрецію жирів з калом та покращує СФА та коефіцієнт абсорбції азоту порівняно з вихідним рівнем та плацебо [17, 65]. Повідомлялося, що ЗФТ зменшує втрату маси тіла після ГП [66], покращує масу тіла, трофологічний статус та ЯЖ при ХП [67–69], а також збільшує масу тіла та зменшує вираженість симптомів мальдигестії при РПЗ [17, 19].

На сьогодні не проведено рандомізованих клінічних досліджень (РКД) з достатньою тривалістю, щоб оцінити вплив ЗФТ на захворюваність і смертність пацієнтів із ЗНПЗ. Однак оскільки мальнутриція є основним клінічним наслідком ЗНПЗ і пов'язана з несприятливими результатами при різних захворюваннях, пов'язаних із ЗНПЗ, доцільно розглядати ЗФТ як лікування, спрямоване на запобігання захворюваності та смертності, пов'язаних із ЗНПЗ [19, 70–72].

Питання 3.3. Які ферментні препарати можна використовувати для лікування пацієнтів із ЗНПЗ?

Положення 3.3.1.

Препарати панкреатичних ферментів, зокрема панкреатин, є рекомендованими лікарськими засобами першої лінії для лікування пацієнтів із ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 98,8%

Положення 3.3.2.

Гранули невеликого розміру, вкриті кишково-розчинною оболонкою, є бажаними препаратами панкреатину при ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 2. Рівень згоди: 98,79%

Положення 3.3.3.

Найчастіше використовують лікарські засоби ЗФТ свиного походження. Перед початком

лікування слід поінформувати пацієнтів про свиняче походження препарату ЗФТ.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 95,18%

Коментар: ЗФТ доступна у вигляді різних препаратів, які відрізняються за вмістом ліпаз, амілаз і протеаз. Ці лікарські засоби класифікують відповідно до їх ліпазної активності [73–75]. Препарати ЗФТ мають добре змішуватися з хімусом, протистояти інактивації шлунковим соком, виводитися зі шлунка разом з поживними речовинами і швидко вивільняти ферменти в проксимальному відділі тонкої кишки [74, 76]. Такі характеристики, як розмір частинок і розподіл за розміром часточок панкреатичних ферментів, впливають на їх клінічну ефективність [77–79]. Частинки розміром менше ніж 2 мм можуть сприяти кращому диспергуванню та одночасному переходу з хімусом зі шлунка в дванадцятипалу кишку [4, 73, 80–83]. Важливо, що препарати панкреатичних ферментів є чутливими до рН. Ферменти захищені від шлункової кислоти кишково-розчинною оболонкою, яка швидко руйнується при рН 5,5 або вище в дванадцятипалій кишці, вивільняючи їх [73, 79, 84]. Лікарські засоби ЗФТ з доведеною ефективністю мають свиняче походження. Було розроблено препарат ЗФТ несвинячого походження, але він не досяг своєї первинної кінцевої точки в клінічному випробуванні ІІІ фази [85]. Пацієнти, які дотримуються спеціальної дієти, наприклад веганської або вегетаріанської, або з релігійних міркувань можуть потребувати лікарських засобів нетваринного походження. Хоча препарати на рослинній основі або фунгальні ліки перебувають на стадії розробки чи є в наявності в деяких країнах, їх ефективність ще не доведена належним чином.

Питання 3.4. Якими є початкові дози ЗФТ для лікування пацієнтів із ЗНПЗ?

Положення 3.4.

Початкові дози ЗФТ різняться здебільшого залежно від віку пацієнта (дорослий чи дитина), ступеня тяжкості ЗНПЗ та вмісту жирів у їжі.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 93,97%

Коментар: дозування ЗФТ базується на активності ліпази. Початкова доза ліпази в дванадцятипалій кишці має становити приблизно 10% від фізіологічно секретованої дози [4]. Рандомізовані випробування, в яких порівнювали різні дози ферментів, не проводилися. Доведено, що в дорослих пацієнтів ефективним є застосування мінімальної дози 40 000–50 000 ОД ліпази під час основних прийомів їжі та половини цієї дози (20 000–25 000 ОД) під час перекусів [61, 86]. У деяких настановах рекомендується починати з нижчої дози 25 000–40 000 ОД ліпази за один прийом їжі [87, 88], але доказів щодо доз нижче ніж 40 000 ОД недостатньо. Повідомлялося, що вища початкова доза ЗФТ є ефективною у пацієнтів з тяжчим перебігом ЗНПЗ, наприклад після панкреатодуоденектомії.

Початкову дозу ферменту для дітей можна розраховувати на підставі маси тіла (500–2500 ОД ліпази/кг/їжу) або вмісту жирів у їжі (500–4000 ОД ліпази/грам жирів/добу) [87, 89–91]. Для немовлят даних недостатньо, тому початкова доза ЗФТ базується

на консенсусі експертів. Рекомендується вводити 5000 ОД ліпази на одне грудне годування або 100–120 мл дитячої суміші [87, 90, 91].

Питання 3.5. Як призначати ЗФТ пацієнтам із ЗНПЗ?

Положення 3.5.

Препарати ЗФТ слід застосовувати під час основних прийомів їжі та перекусів.

Рівень доказовості: 2. Рівень згоди: 95,12%

Коментар: для забезпечення ефективності препаратів панкреатичних ферментів необхідною умовою є змішування ферментів і хімусу для імітації дії ендогенних ферментів ПЗ [7]. Застосування ферментів з їжею виявилось так само ефективним для зменшення вираженості стеатореї, як і щогодинний прийом [1]. У недавньому рандомізованому перехресному дослідженні з трьома послідовностями порівнювали три схеми застосування панкреатичних ферментів: схема А (безпосередньо перед їдою), схема В (відразу після вживання їжі) або схема С (розподіляється протягом їди) [92]. Відсоток пацієнтів, які досягли нормалізації перетравлення жирів при терапії за схемами А, В і С, становив, відповідно, 50, 54 і 63%. Важливо відзначити, що оцінку проводили на основі невеликого об'єму їжі, що складався з двох шматочків тосту з маслом і водою, і що пацієнти приймали прокінетик. У жодному іншому дослідженні не розглядали конкретно графік застосування [17]. У двох останніх настановах рекомендують приймати панкреатичні ферменти під час вживання їжі та перекусів, які містять жири, білки та полісахариди (за винятком продуктів на основі дисахаридів, таких як цукрові кондитерські вироби та більшість фруктів) [4, 93].

Питання 3.6. Що є критерієм успіху ЗФТ?

Положення 3.6.1.

Критерієм успіху ЗФТ є усунення дефіциту поживних речовин та полегшення симптомів і ознак, пов'язаних із ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 97,59%

Положення 3.6.2.

У частини пацієнтів із ЗНПЗ не вдається досягти повного успіху при ЗФТ, але навіть частковий ефект може бути обґрунтованим для продовження ЗФТ. Частковий успіх настає тоді, коли деякі симптоми/ознаки або дефіцит поживних речовин усуваються або зменшуються у клінічно значущій мірі.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 97,59%

Коментар: наведене вище визначення успіху лікування не було перевірено в клінічних дослідженнях, але ґрунтується на експертному висновку. Воно припускає, що успішна ЗФТ усуває абдомінальні симптоми, спричинені ЗНПЗ, і що пацієнт досягає і підтримує нормальний нутритивний статус. Первинним параметром результату, що використовується в більшості рандомізованих контрольованих випробувань ефективності ЗФТ, є абсорбція жирів, але СФА не є придатним параметром для визначення успіху лікування в клінічній практиці [17, 19, 65]. ЗФТ підвищує сироваткові рівні поживних речовин і зменшує вираженість симптомів з боку ШКТ та покращує ЯЖ у відповідних пацієнтів [19]. Було продемонстровано, що у осіб з МВ покращення

харчового статусу є основним параметром результату лікування [94].

Довгострокові дослідження ЗФТ демонструють клінічно та статистично значуще покращення параметрів трофологічного статусу, зокрема маси тіла та симптомів, пов'язаних із ЗНПЗ, через 6–12 місяців після початку лікування [67, 95–97]. У деяких пацієнтів можуть спостерігатися симптоми мальдигестії при застосуванні ЗФТ, але при цьому відмічається значне зменшення вираженості діареї/стеатореї, втрати маси тіла, періодичного болю та покращення загальної ЯЖ [67, 68]. Частка хворих із дефіцитом мікроелементів при застосуванні ЗФТ залишається невідомою [67]. У осіб з МВ використання ЗФТ пов'язане з покращенням параметрів трофологічного статусу, що вважається істотним. Однак бракує даних довгострокових досліджень. Щодо пацієнтів з РПЗ, то з'являється все більше доказів того, що ЗФТ пов'язана з перевагою щодо виживаності і може покращувати ЯЖ [19, 98].

Питання 3.7. Яким є підхід до пацієнтів з недостатньою відповіддю на лікування ЗФТ?

Положення 3.7.

Пацієнтів, які не відповідають або лише частково відповідають на ЗФТ, слід обстежити на наявність проблем з прихильністю до лікування та неправильного призначення ЗФТ. Підвищення дози ферментів та/або додаткове лікування інгібітором протонної помпи (ІПП) слід застосовувати індивідуально, разом з обстеженням для виключення інших захворювань.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 98,80%

Коментар: у пацієнтів, які не відповідають на ЗФТ, слід підтвердити прихильність до лікування та правильність призначення ЗФТ. Подальші кроки мають здійснюватися в індивідуальному порядку, зокрема підвищення дози [68, 99–101] та/або додавання ІПП [102–105]. Дозу ЗФТ слід поступово підвищувати до подвоєння або потроєння початкової дози для досягнення відповідної терапевтичної відповіді. Максимальна доза ферментів не описана. Для оптимізації вивільнення ферментів та покращення їх активності у пацієнтів з кислим внутрішньощлунковим рН можна додавати ІПП [34]. У пацієнтів з недостатньою відповіддю на ЗФТ та ІПП слід виключити супутні захворювання, пов'язані із симптомами з боку ШКТ, які можуть імітувати ЗНПЗ, такі як надлишковий ріст кишкових бактерій, целиакія, харчова непереносимість, синдром подразненого кишечника (СПК), запальні захворювання кишечника (ЗЗК), лямбліоз, медикаментозна діарея, мальабсорбція жовчних кислот, мікроскопічний коліт та рак товстої кишки [28, 106, 107].

Питання 3.8. Які побічні реакції можуть бути пов'язані із ЗФТ?

Положення 3.8.1.

ЗФТ не пов'язана із серйозними побічними реакціями, а більшість зареєстрованих симптомів асоційовані з первинним захворюванням.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 100%

Положення 3.8.2.

Пацієнти з МВ та ЗНПЗ, які отримують високі дози ЗФТ або мають супутні захворювання,

потребують ретельного моніторингу через потенційні побічні реакції.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 96,83%

Коментар: за результатами нечисленних досліджень повідомляють, що високі дози екстрактів ПЗ можуть спричиняти такі симптоми, як нудота, закреп і діарея, що пов'язані з транзиторним кишковим розладом [108]. Інші симптоми, такі як свербіж, кропив'янка, висип, нечіткість зору, міалгія, м'язові спазми та безсимптомне підвищення рівня печінкових ферментів, реєструвалися дуже рідко. Вони можуть бути пов'язані з гіперчутливістю до лікарських засобів [109]. Існує також теоретичне занепокоєння щодо потенційного передавання вірусів при застосуванні препаратів свинячого походження, але це не було підтверджено [65]. Зовсім нещодавно ЗФТ препаратами свинячого походження було пов'язано з хронічною інфекцією вірусу гепатиту Е у пацієнтів з МВ, які перенесли трансплантацію легень [110]. Однак більшість досліджень з використанням ЗФТ показали, що побічні реакції, які виникають на фоні лікування, подібні до тих, що розвиваються при застосуванні плацебо, і зазвичай узгоджуються з первинним захворюванням [17, 111, 112]. Крім того, на сьогодні не виявлено жодних лікарських взаємодій [113].

Застосування високих доз препаратів панкреатичних ферментів попередніх поколінь у пацієнтів з МВ може підвищити ризик розвитку фіброзної колонопатії [113, 114]. Це було пов'язано з оболонками ферментів, що містять співполімер метакрилової кислоти, але зазначений факт також був описаний у пацієнтів, які не приймали ЗФТ [108, 112, 115]. У дітей з МВ описано випадки дозозалежної гіперурикозурії у зв'язку з високим вмістом пуринів у препараті. Тому рекомендується з обережністю застосовувати ЗФТ у пацієнтів з подагрою, гіперурикемією або нирковою недостатністю [108].

Питання 3.9. Як слід застосовувати ЗФТ в особливих ситуаціях?

Положення 3.9.1.

Відсутні доказові дані, що вказували б на будь-який шкідливий вплив застосування ЗФТ в період вагітності або годування грудьми.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 97,59%

Положення 3.9.2.

У разі потреби ЗФТ можна додавати до ентерального харчування (ЕХ), але ефективність такого підходу не доведена.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 93,98%

Положення 3.9.3.

На сьогодні не існує реальної альтернативи ЗФТ для пацієнтів, які уникають похідних свинини.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 92,77%

Положення 3.9.4.

Пацієнтам з дисфагією препарати ЗФТ слід спелендувати в кислій їжі пюреподібної консистенції.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 95,18%

Коментар: у клінічні дослідження ЗФТ при ЗНПЗ не допускалися вагітні або жінки, які годують грудьми. Повідомлення про побічні реакції при МВ та інших захворюваннях не вказують на будь-які несприятливі наслідки застосування ЗФТ під час

вагітності [116–118]. Навпаки, незамінні жирні кислоти та інші поживні речовини необхідні для розвитку на ранніх термінах гестації, і тому припинення ЗФТ може бути контрпродуктивним [119].

Дослідження ефективності ЗФТ зазвичай проводять за участю пацієнтів, які отримують пероральне харчування. Однак у осіб із ЗНПЗ, які потребують ЕХ, ЗФТ необхідно вводити через зонд. У такому разі спосіб доставки слід модифікувати, щоб забезпечити можливість шлункового введення або введення в порожню кишку, а також використання безперервного або болусного харчування [100, 120]. Ферменти можна змішувати з їжею і вводити одразу після змішування [121, 122]. У разі використання панкреатичних ферментів у рідині для досягнення повного ліполізу в 1000 мл полімерної їжі потрібно від 125 000 до 250 000 ОД ліпази, порівняно з 37 500 ОД в 1000 мл пептидного/напівелементного продукту [123]. Розроблено картриджі, що містять ліпазу і призначені для підключення до системи ЕХ, але порівняльні дослідження з додаванням ЗФТ до їжі відсутні.

Деякі пацієнти, які дотримуються веганської або вегетаріанської дієти чи сповідують іудейську або мусульманську віру, можуть потребувати альтернативи ЗФТ, що не містить тваринних компонентів. Ліпротамаза є в наявності в окремих країнах як альтернатива, що не містить компонентів тваринного походження [124].

Для пацієнтів з дисфагією може бути складно приймати капсули ЗФТ. Хоча доказів недостатньо, існує консенсус щодо того, що препарати ЗФТ можна додавати в кислу їжу пюриподібної консистенції у разі неможливості приймання капсул [15].

Питання 3.10. Які дієтичні втручання рекомендуються при ЗНПЗ?

Положення 3.10.1.

ЗФТ слід оптимізувати, щоб забезпечити якомога більш нормальний раціон харчування.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 98,79%

Положення 3.10.2.

Якщо симптоми ЗНПЗ зберігаються попри очевидно адекватну ЗФТ, може бути необхідним обмеження вживання харчових волокон, особливо у пацієнтів, які дотримуються дієти з високим вмістом клітковини.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 86,75%

Положення 3.10.3.

Пацієнти з діагнозом ЗНПЗ повинні мати можливість звернутися до досвідченого дієтолога для коригування свого харчування.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 93,97%

Положення 3.10.4.

У пацієнтів із ЗНПЗ, які отримують ЕХ, у разі непереносимості стандартних полімерних сумішей варто розглянути можливість застосування сумішей на основі пептидів та середньоланцюгових тригліцеридів (СЛТ).

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 91,57%

Коментар: пацієнти із ЗНПЗ на належній ЗФТ переважно не потребують обмеження споживання жирів у раціоні. Відсутні доказові дані щодо впливу обмеження споживання жирів на трофологічні або клінічні

результати у осіб із ЗНПЗ. У разі неповноцінності харчування надмірно обмежена дієта може бути контрпродуктивною. Пацієнтам із ЗНПЗ слід рекомендувати споживати різноманітну здорову їжу та приймати достатню дозу ЗФТ. У міру прогресування ЗНПЗ та ускладнення клінічних симптомів обмеження споживання жирів може бути корисним за умови виключення інших причин непереносимості жирів, таких як мальабсорбція жовчних кислот [4]. Споживання менших порцій і частіші прийоми їжі протягом дня можуть підвищити ефективність ЗФТ, але доказів цього недостатньо. Обмеження споживання харчових волокон може полегшити симптоми мальабсорбції у пацієнтів із ЗНПЗ, оскільки клітковина може зв'язуватися з ліпазою, зменшуючи її доступність [84].

Пацієнти із ЗНПЗ повинні мати можливість звернутися до спеціаліста-дієтолога, який здобув спеціальну освіту з питань розладів ПЗ [4, 15, 87, 125, 126]. У результаті дієтичного консультування з таким спеціалістом покращуються антропометричні показники, зменшується вираженість болю і підвищується абсорбція жирів у пацієнтів із ЗНПЗ. Крім того, такі хворі частіше приймають ЗФТ і не потребують штучних дієтичних добавок, якщо їх консультують спеціалісти-дієтологи [127, 128]. Пацієнти з РПЗ та ЗНПЗ, які змогли покращити свій харчовий статус, показали значне покращення ЯЖ та виживаності [111]. Попри це, часто фіксуються випадки ведення хворих неспеціалізованими дієтологами, які надають неналежні рекомендації [96, 97, 129].

Що стосується ентерального втручання при ЗНПЗ, то даних недостатньо. Докази свідчать про те, що ЕХ на основі пептидів або СЛТ може забезпечити переваги з погляду підтримання маси тіла та коротшого перебування в лікарні порівняно зі стандартним полімерним харчуванням для пацієнтів з тяжким ГП [130].

Розділ 4. ЗНПЗ внаслідок ХП

Запитання: 4.1. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів із ХП?

Положення 4.1.1.

Поширеність ЗНПЗ при ХП коливається в межах від 20% до 90% залежно від тривалості, тяжкості та етіології захворювання.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 98,53%

Положення 4.1.2.

На підставі клінічних критеріїв та/або неінвазивних методів об'єднана поширеність ЗНПЗ у пацієнтів з аутоімунним панкреатитом (АІП) становить приблизно 45%.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 90,48%

Коментар: залежно від тяжкості та етіології ХП ЗНПЗ спостерігається у 30–85% пацієнтів із ХП протягом перших 10–15 років після встановлення діагнозу з помітним збільшенням частоти надалі [131]. Масштабні дослідження показують, що поширеність ЗНПЗ становить від 50% до 75%, особливо у пацієнтів з алкоголь-індукованим ХП і тривалим перебігом захворювання [132]. Дані дослідження Скандинавсько-Балтійського панкреатичного клубу демонструють, що поширеність ЗНПЗ у пацієнтів із ХП становить 68% [133], причому клінічно значуща ЗНПЗ

розвивається у 60–90% хворих протягом 10 років з моменту встановлення діагнозу, а алкогольний ХП, спадкові фактори та куріння підвищують ризик виникнення ЗНПЗ [134]. Крім того, останнє дослідження показало, що ЗНПЗ частіше відмічають у пацієнтів з більшою тривалістю ХП, при цьому поширеність ЗНПЗ зростає з 20% через 5 років до 70% через 20 років захворювання [135].

У жодному дослідженні не оцінювали поширеність ЗНПЗ при АП за допомогою такого методу дослідження травлення, як CFA. За результатами метааналізу M. Lanzillotta та співавторів повідомлялося, що поширеність ЗНПЗ на момент встановлення діагнозу АП на основі клінічних критеріїв та/або неінвазивних методів дослідження сягає 45%. [136]. Ця поширеність знижується до 36% під час подальшого спостереження. Ретроспективне когортне дослідження, проведене у Швеції, показало низьку ФЕ-1 у 72,7% пацієнтів на момент встановлення діагнозу АП та у 63,5% під час подальшого спостереження, без значного ефекту від медикаментозного лікування [137].

Питання 4.2. Яким є специфічний патогенез ЗНПЗ у пацієнтів із ХП?

Положення 4.2.

ЗНПЗ при ХП виникає внаслідок втрати функціональної паренхіми ПЗ та/або обструкції панкреатичної протоки.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 98,51%

Коментар: ХП — це запальне захворювання, яке прогресує, що спричиняє втрату та фіброз функціональної тканини ПЗ, що, у свою чергу, призводить до зниження синтезу та секреції панкреатичних ферментів. Згідно з класичними дослідженнями E. P. Di Magno та співавторів, кількість багатого на ферменти секрету, що виділяється ПЗ, приблизно в 10 разів перевищує кількість, необхідну для нормального травлення. Тому, хоча ледь помітні зміни зовнішньосекреторної функції можна виявити у пацієнтів з ранніми захворюваннями ПЗ, явна стеаторея як прояв ЗНПЗ виникає лише тоді, коли секреція ферментів знижується більш ніж на 90% [138]. Окрім втрати паренхіми ПЗ, причиною ЗНПЗ може бути обструкція головної панкреатичної протоки внаслідок стенозу або кальцифікації [139, 140].

Питання 4.3. Як діагностувати ЗНПЗ у пацієнтів із ХП?

Положення 4.3.

Для діагностики ЗНПЗ у пацієнтів із ХП слід дотримуватися загальних рекомендацій (див. розділ 2).

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 100%

Питання 4.4. Якими є клінічні наслідки ЗНПЗ у пацієнтів із ХП?

Положення 4.4.

Клінічні наслідки ЗНПЗ при ХП подібні до наслідків інших причин ЗНПЗ (див. розділ 1).

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 98,55%

Питання 4.5. Як лікувати ЗНПЗ у пацієнтів із ХП?

Положення 4.5.

При лікуванні ЗНПЗ у пацієнтів із ХП слід дотримуватися загальних рекомендацій (див. розділ 3).

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 100%

Питання 4.6. Якими є переваги ЗФТ у пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок ХП?

Положення 4.6.1.

ЗФТ покращує травлення та абсорбцію поживних речовин у пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок ХП.

Якість доказів помірна, настійна рекомендація. Клас 1В. Рівень згоди: 100%

Положення 4.6.2.

ЗФТ покращує ЯЖ пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок ХП.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 98,50%

Положення 4.6.3.

Незрозуміло, якою мірою ЗФТ може знизити смертність, але, ймовірно, вона знижує довгострокову захворюваність у пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок ХП.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 93,94%

Положення 4.6.4.

Подібно до інших причин ЗНПЗ, ЗФТ асоціюється з невеликою кількістю побічних реакцій і добре переноситься пацієнтами із ЗНПЗ внаслідок ХП (див. розділ 3).

Якість доказів висока, настійна рекомендація (клас 1А). Рівень згоди: 100%

Коментар: метааналізи C. Gan і співавторів [65] та D. de la Iglesia і співавторів [17] показали, що ЗФТ значуще покращує абсорбцію жирів і зменшує екскрецію жирів з калом при ХП. Однак в окремих пацієнтів з ХП та ЗНПЗ абсорбція жирів не повністю нормалізується при застосуванні стандартних доз ЗФТ, а екскреція жирів з калом коливається в межах від 13 до 25 г/добу (в нормі <7,5 г/добу). При застосуванні ЗФТ зменшується екскреція азоту з калом, що є ознакою мальабсорбції білків [17]. Також спостерігається значне зменшення маси калу.

Пов'язані із ЗНПЗ порушення трофологічного статусу та абдомінальні симптоми, такі як здуття живота і стеаторея, впливають на ЯЖ пацієнтів із ХП. Хоча більшість досліджень з вивчення ЗФТ були короткостроковими, існують докази її позитивного впливу на ЯЖ. У масштабному однорічному багатоцентровому дослідженні було показано, що застосування ЗФТ значно зменшує частоту й тяжкість рецидивного абдомінального болю та симптомів з боку ШКТ, а також підвищує індекс шлунково-кишкової ЯЖ (GIQL), причому покращення спостерігалось у кількох сферах [68]. Цей позитивний вплив ЗФТ на ЯЖ пацієнтів із ХП та ЗНПЗ був підтверджений іншими дослідниками [69]. Існує мало спеціальних методів визначення ЯЖ, пов'язаної із ЗНПЗ, але в одному з останніх досліджень було представлено новий метод оцінки результатів, який називається PEI-Q, і який добре корелює з показниками GIQL [141].

У національних та міжнародних настановах існує консенсус щодо того, що мальдигестія, пов'язана із ЗНПЗ, є фактором ризику підвищеної захворюваності та смертності у пацієнтів із ХП [15, 142]. Цей консенсус ґрунтується на фундаментальному розумінні порушень травлення та дефіциту поживних речовин, асоційованих із ЗНПЗ, про що свідчать результати кількох досліджень [143]. Остеопороз, що часто пов'язаний із ХП, — це потенційний довгостроковий результат захворювання; при остеопорозі ЗФТ відіграє

вирішальну роль, покращуючи абсорбцію жиророзчинних вітамінів, зокрема вітаміну D [144].

Обсерваційні дослідження також вказують на зв'язок між ЗНПЗ та смертністю у пацієнтів із ХП [70]. Непрямі докази того, що ЗФТ може покращувати довгострокові результати, зокрема знижувати смертність, були отримані в обсерваційному дослідженні, у якому відсутність призначення ЗФТ під час виписування зі стаціонару після операції з приводу ХП була пов'язана з підвищеним ризиком смерті протягом періоду спостереження 5,3 року [145].

Профілі безпеки ЗФТ в чотирьох плацебо-контрольованих дослідженнях демонструють суперечливі результати [111, 146–148]. У всіх випробуваннях часто реєстрували побічні реакції, переважно легкі симптоми з боку ШКТ, такі як порушення випорожнення, здуття живота, біль у животі та блювання, що були характерними для всіх досліджень [111, 146, 147]. У РКД 2001 р. було виявлено значні проблеми з контролем глікемії, пов'язані з початком або припиненням ЗФТ у пацієнтів із ЦД [149]. Останні дослідження вказують на те, що такі порушення сироваткового рівня глюкози трапляються рідко і не частіше у осіб, які приймають ЗФТ, ніж у контрольній групі [146].

У довгострокових дослідженнях здебільшого повідомляють про легкі побічні реакції, найпоширенішими з яких є симптоми з боку ШКТ [67, 69].

Серйозні побічні реакції були рідкісними і не пов'язані з лікуванням. Фібруюча колонопатія, серйозне ускладнення ЗФТ, була зареєстрована у дітей з МВ, але не в пацієнтів із ХП [150].

Питання 4.7. Як здійснювати моніторинг пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок ХП?

Положення 4.7.

У пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок ХП пропонується проводити структуровану оцінку, що включає клінічні симптоми, нутритивний статус та біохімічні показники (див. таблицю). Частота оцінки варіабельна і залежить від клінічної ситуації пацієнта та тяжкості захворювання.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 91,05%

Коментар: у пацієнтів із ЗНПЗ, спричиненою ХП, відмічають підвищений ризик розвитку симптомів з боку ШКТ і дефіциту поживних речовин [151]. Існує значна незадоволена потреба в стандартизованих настановах щодо лікування хворих із симптомами з боку ШКТ, особливостей дієти і травлення для таких пацієнтів та осіб, що здійснюють догляд за ними [152]. Попри відсутність довгострокових даних щодо структурованого спостереження, в експертних настановах рекомендується проводити регулярний харчовий, клінічний та біохімічний моніторинг [15, 153–155]. Такий моніторинг має щонайменше охоплювати харчовий скринінг за допомогою таких інструментів,

Таблиця. Рекомендовані параметри довгострокового подальшого спостереження за пацієнтами із ЗНПЗ та ХП (згідно з настановами Великої Британії, ESPEN, DGVS та UEG).

Нутритивні/функціональні показники	Біохімічні показники	Клінічні показники	Дієтичні показники
Маса тіла Індекс маси тіла Втрата маси тіла	Загальний аналіз крові та рівень заліза	Прихильність до терапії	Уникнення їжі через абдомінальні симптоми
Антропометричні: • окружність м'язів в середній частині плеча; • кількісне визначення м'язової маси (біоімпеданс, КТ) кожні 2 роки; • двохенергетична рентгеновська абсорбціометрія (ДЕРА) кісткової тканини та складу тіла кожні 2 роки; • сила захвату	Білки плазми крові: • альбумін; • преальбумін; • ретинол-зв'язувальний білок; • трансферин. Мікроелементний статус: • магній; • жиророзчинні вітаміни; • цинк, селен; • вітамін В ₁₂ та фолати	Оцінка симптомів з боку кишечника: • частота випорожнень, колір випорожнень; • наявність здуття живота/бурчання; • постпрандіальний біль у животі	Структуроване опитування для оцінки споживання їжі та напоїв протягом 24 годин з відповідною дозою ЗФТ для оцінки прихильності до терапії та балансу між ЗФТ та харчуванням
Тест на 6-хвилинне ходіння	СРБ	Фактори, що впливають на ЯЖ	Відмова від жирорічливих продуктів
	Рівень глюкози та HbA _{1c}	Зміна лікарських засобів (особливо опіоїдів та протиблювотних/протидіарейних препаратів)	Поживна достатність раціону
	Паратиреоїдний гормон	Впровадження рекомендацій щодо способу життя (відмова від куріння, вживання алкоголю, фізичні вправи з обтяженням, перебування на сонці)	

HbA_{1c} — глікозильований гемоглобін; СРБ — С-реактивний білок.

як Індекс харчового ризику (Nutritional Risk Index — NRI) або Універсальний скринінговий інструмент для виявлення неповноцінності харчування (Malnutrition Universal Screening Tool — MUST) [156, 157], визначення маси тіла, симптомів, пов'язаних з мальдігестією, та ключових біохімічних маркерів, таких як загальний аналіз крові, рівень глюкози, білків та жиророзчинних вітамінів у плазмі. Інші оцінки потрібно проводити відповідно до індивідуальних потреб. Щоб запобігти значному клінічному та харчовому погіршенню, рекомендується проводити оцінку раз на 6 місяців, приділяючи особливу увагу знеболюванню та дотриманню ЗФТ.

Розділ 5. ЗНПЗ після ГП

Питання 5.1. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів після ГП?

Положення 5.1.

Поширеність ЗНПЗ після ГП становить від 27% до 35%. ЗНПЗ частіше відмічають при тяжких формах ГП та в пацієнтів з обширним панкреонекрозом, а також після ГП у хворих, які зловживають алкоголем.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 98,44%

Коментар: об'єднані дані вказують на поширеність ЗНПЗ до 62% під час госпіталізації з приводу ГП зі значним зниженням до 27–35% при подальшому спостереженні [18, 158]. Вищу поширеність ЗНПЗ відмічали при алкогольному ГП, що, імовірно, пов'язано з попереднім ураженням ПЗ, спричиненим вживанням алкоголю [159]. При некротичному ГП поширеність ЗНПЗ є вищою, ніж при інтерстиціальному (18,9–24% проти 24,8–47,0%), але об'єм некрозу (більше або менше ніж 50% залози) не був значуще пов'язаний з поширеністю ЗНПЗ [18]. Легкі випадки ГП пов'язані з нижчою поширеністю ЗНПЗ (від 19,4% до 22,7%), ніж у пацієнтів з тяжкими формами захворювання (від 30,0% до 33,4%) [158]. У хворих, які перенесли некротомію, відмічають вищу поширеність ЗНПЗ після ГП (відносний ризик (ВР) 1,62; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,77 до 3,44). Поширеність ЗНПЗ залежить від методу діагностики: прямі функціональні дослідження вказують на наявність ЗНПЗ у 41,7% пацієнтів після ГП порівняно з 24,4% при використанні непрямих методів дослідження. З огляду на обмежену чутливість аналізу на ФЕ-1 у разі легкого та помірного зниження секреції ПЗ істинна частота ЗНПЗ після ГП може бути недооцінена [160].

Питання 5.2. Яким є специфічний патогенез ЗНПЗ у пацієнтів з ГП?

Положення 5.2.

Патогенез ЗНПЗ у пацієнтів з ГП до кінця не вивчений, але втрата ацинарної тканини ПЗ внаслідок некрозу, а також стеноз або дефект стінки панкреатичної протоки з витіканням через нього секрету можуть бути пов'язані із цим ускладненням.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 96,92%

Коментар: розвиток ЗНПЗ після ГП корелює зі ступенем тяжкості захворювання [18, 158, 161, 162], наявністю і протяжністю некрозу [18, 161, 163], алкогольною етіологією [18, 158, 164, 165] та інвазивним методом лікування, таким як некроеквестректомія [158, 166, 167]. ЗНПЗ часто виникає внаслідок

втрати тканини екзокринної частини ПЗ внаслідок запалення, некрозу, хірургічного втручання або тривалого вживання алкоголю. Крім того, ЗНПЗ частіше виявляють у випадках, коли головна панкреатична протока не візуалізується або лише частково візуалізується [166, 168], що вказує на те, що ускладнення з боку протоки, такі як стриктури або дефект стінки панкреатичної протоки з витіканням через нього секрету, які перешкоджають нормальному відтоку панкреатичного соку, спричиняють виникнення ЗНПЗ.

Питання 5.3. Як діагностувати ЗНПЗ у пацієнтів з ГП?

Положення 5.3.

Під час діагностики ЗНПЗ у пацієнтів після ГП слід дотримуватися загальних рекомендацій (див. розділ 2).

Питання 5.4. Яким пацієнтам з/після ГП слід проводити обстеження на ЗНПЗ?

Положення 5.4.

Усі пацієнти мають бути обстежені на наявність ЗНПЗ після епізоду ГП, особливо особи з тяжким перебігом захворювання, панкреонекрозом або алкогольною етіологією. Навіть якщо раніше показники були нормальними, скринінг на ЗНПЗ слід повторити, якщо з'являються симптоми, пов'язані із ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 87,50%

Коментар: як згадувалося вище, майже у 62% пацієнтів спостерігається розвиток ЗНПЗ при госпіталізації з приводу ГП, і приблизно у третини хворих ЗНПЗ зберігається під час подальшого спостереження. Ці цифри підтверджують необхідність скринінгу на ЗНПЗ у пацієнтів після ГП, особливо з тяжкою некротичною хворобою або алкогольною етіологією [18, 158].

Питання 5.5. Чи рекомендується відкласти діагностику ЗНПЗ у період відновлення після ГП?

Положення 5.5.1.

Після відновлення не рекомендується відкладати діагностику ЗНПЗ.

Положення 5.5.2.

У пацієнтів із ЗНПЗ після ГП рекомендується проводити повторний скринінг на ЗНПЗ під час подальшого спостереження для повторної оцінки потреби в продовженні ЗФТ.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 90,32%

Коментар: питання щодо того, чи є ураження ПЗ, що спричиняє ЗНПЗ при ГП, тимчасовим або постійним, є дискусійним [169, 170]. У дослідженні за участю 370 пацієнтів на момент госпіталізації та 1795 осіб під час подальшого спостереження зафіксовано зниження поширеності ЗНПЗ з 62% на момент госпіталізації до 35% через 5 років, причому найзначніше зниження відбулося впродовж першого року [18]. Це означає, що якщо ЗНПЗ все-таки розвивається, то для її усунення може знадобитися багато місяців або навіть років. З метою повторної оцінки наявності ЗНПЗ та можливого припинення ЗФТ рекомендується проводити повторне обстеження на наявність ЗНПЗ з інтервалом у 3 місяці після виписки з лікарні. Для виключення зникнення ЗНПЗ рекомендується повторне обстеження тих пацієнтів,

які залишаються на ЗФТ (наприклад через 6 і 12 місяців) [18].

Питання 5.6. Чи існує сценарій, за якого емпіричне лікування ЗНПЗ можна розпочати без діагностичних досліджень?

Положення 5.6.

Емпіричне лікування можна розглядати за наявності симптомів мальдигестії або дефіциту поживних речовин, особливо після тяжкого некротичного панкреатиту. Чітка відповідь на таку терапію одночасно дозволить діагностувати та лікувати ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 95,31%

Коментар: оскільки основними цілями терапії при ЗНПЗ є полегшення симптомів з боку ШКТ та покращення трофологічного статусу пацієнта, у деяких хворих після ГП можна розглядати можливість емпіричної ЗФТ [171]. У випадках з високою ймовірністю ЗНПЗ, наприклад у пацієнтів після тяжкого некротичного панкреатиту, негативна прогностична цінність аналізу на ФЕ-1 як методу функціонального дослідження ПЗ для діагностики ЗНПЗ не є достатньо вагомою, щоб не розпочинати емпіричну ЗФТ у цих хворих.

Питання 5.7. Якими є клінічні наслідки ЗНПЗ у пацієнтів з ГП?

Положення 5.7.

Клінічні наслідки ЗНПЗ після ГП є порівнянними з такими при інших етіологіях ЗНПЗ (див. розділ 1).

Питання 5.8. Чи пов'язана ЗНПЗ із затримкою одужання після ГП?

Положення 5.8.

Існує ймовірність того, що ЗНПЗ може впливати на функціональне відновлення, тривалість перебування в стаціонарі та ЯЖ у ранній період після ГП.

Якість доказів помірна, рекомендація слабка. Клас 2В. Рівень згоди: 92,31%

Коментар: у подвійному сліпому РКД, проведеному за участю пацієнтів з аномально низьким рівнем ФЕ-1 на ранній стадії ГП, хворі, які застосовували ЗФТ, мали тенденцію до швидшого одужання з меншою кількістю днів перебування в лікарні, меншою втратою маси тіла і підвищенням ЯЖ, ніж особи, які приймали плацебо [66]. Це дослідження вказує на вплив ЗНПЗ та її лікування на перебіг ГП, але бракує переконливіших доказів.

Питання 5.9. Як лікувати ЗНПЗ у пацієнтів після ГП?

Положення 5.9.

При лікуванні пацієнтів із ЗНПЗ після ГП слід дотримуватися загальних рекомендацій (див. розділ 3).

Питання 5.10. Чи слід додавати ЗФТ до ЕХ у пацієнтів з ГП?

Положення 5.10.

ЗФТ можна додавати до ЕХ у пацієнтів з тяжким некротичним ГП, але дані щодо ефективності та доцільності цього є недостатніми.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 93,45%

Коментар: пацієнтам із ЗНПЗ, які отримують ЕХ, ЗФТ можна вводити через зонд, який дозволяє пристосувати його до доставки в шлунок або порожню кишку і підходить як для безперервного, так і для болусного способу годування [15].

Клінічні покращення спостерігалися, коли ЗФТ поєднували з ЕХ і застосовували без зволікань [153]. Ферменти можна вводити в зонд кожні дві години або додавати безпосередньо в суміш [15].

Питання 5.11. Які специфічні переваги має ЗФТ у пацієнтів з ГП?

Положення 5.11.

ЗФТ, ймовірно, полегшує симптоми мальдигестії та запобігає дефіциту поживних речовин у пацієнтів із ЗНПЗ після ГП, але конкретних даних не вистачає. Недостатньо доказів на користь застосування ЗФТ при ЗНПЗ під час госпіталізації з приводу ГП.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 93,75%

Коментар: у дослідженні S. Kahl і співавторів відзначено тенденцію до покращення результатів у пацієнтів, які приймали ЗФТ, але ці покращення не були статистично значущими. Спостерігалася позитивна тенденція за всіма субшкалами ЯЖ, пов'язаними з прийомом ферментних препаратів [66]. Слід мати на увазі, що розмір вибірки цього дослідження був невеликим, що обмежує значущість результатів. Подібним чином, у дослідженні R. V. Patankar та співавторів не було виявлено значущих відмінностей у лабораторних або клінічних результатах між групами, зокрема в загальній оцінці болю та потребі в знеболювальних засобах [172]. Тривалість перебування в лікарні також була порівнянною між групами плацебо і ЗФТ.

Питання 5.12. Як спостерігати за пацієнтами із ЗНПЗ внаслідок ГП?

Положення 5.12.

Загальна рекомендація: у пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок ГП клінічні симптоми, харчовий статус, неінвазивний метод виявлення ЗНПЗ (наприклад визначення ФЕ-1) та прихильність до ЗФТ можна оцінювати через 3, 6 і 12 місяців після виписки зі стаціонару, а у разі персистуючої ЗНПЗ — через кожні 6–12 місяців.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 92,07%

Коментар: не повідомлялося про жодне проспективне рандомізоване випробування, у якому було б доведено користь індивідуалізованого моніторингу пацієнтів із ЗНПЗ після перенесеного епізоду ГП. Оскільки функція ПЗ може відновитися в перші кілька місяців після ГП, таку оцінку можна проводити наприкінці гострого епізоду, а потім через 3, 6 і 12 місяців. Якщо за результатами обстеження встановлено відновлення зовнішньосекреторної функції ПЗ, подальші обстеження можна не проводити, але якщо ознаки ЗНПЗ зберігаються, моніторинг слід продовжувати з інтервалом у 6–12 місяців. Моніторинг включає оцінку клінічних симптомів, вимірювання концентрації ФЕ-1, оцінку прихильності до ЗФТ та нутритивного статусу. Детальніші рекомендації щодо оцінки нутритивного статусу при ЗНПЗ можна знайти в нещодавній настанові ESPEN [153].

Розділ 6. ЗНПЗ, пов'язана з РПЗ

Питання 6.1. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів з РПЗ?

Положення 6.1.1.

ЗНПЗ відмічають приблизно у 70% хворих на РПЗ. Вона частіше спостерігається в осіб з пухлинами,

локалізованими в головці ПЗ, а також у пацієнтів з пізніми стадіями захворювання.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 100%

Положення 6.1.2.

Поширеність ЗНПЗ у пацієнтів з пізньою стадією РПЗ зростає в міру прогресування захворювання.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 98,36%

Коментар: за даними метааналізу, об'єднана поширеність ЗНПЗ при пізніх стадіях РПЗ становить 72% (95% ДІ: 55–86%) [19] зі значно вищою поширеністю при пухлинах, локалізованих у головці ПЗ (ВР = 3,36; 95% ДІ 1,07–10,54) [19]. У дослідженні, в якому проводився дихальний тест з використанням 13С-MTG, поширеність ЗНПЗ у пацієнтів з нерезектабельним РПЗ становила 80% [173]. Крім того, у систематичному огляді медіана передопераційної поширеності ЗНПЗ становила 44% перед панкреатодуоденектомією, 20% перед дистальною панкреатектомією, 63% перед тотальною панкреатектомією і від 25% до 50% у осіб з місцево-поширеним РПЗ [38].

Дослідження за участю пацієнтів з пухлиною головки ПЗ показало, що поширеність ЗНПЗ на момент встановлення діагнозу сягала 66%, а через медіанний період подальшого спостереження у 2 місяці вона зросла до 92% [174].

Питання 6.2. Яким є патогенез ЗНПЗ у пацієнтів з РПЗ?

Положення 6.2.

ЗНПЗ при РПЗ переважно спричинена пухлинною обструкцією головної панкреатичної протоки. Атрофія, заміщення паренхіми ПЗ та втрата тканини екзокринної частини ПЗ також можуть відігравати певну роль.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 93,55%

Коментар: основними причинами ЗНПЗ у пацієнтів з РПЗ є обструкція головної панкреатичної протоки з подальшою атрофією паренхіми проксимальніше від місця обструкції та втрата тканини екзокринної частини ПЗ або її заміщення на пухлинну та фіброзну тканину [19, 173, 175–177]. Ця обструкція перешкоджає надходженню як панкреатичних ферментів, так і бікарбонатів, необхідних для нейтралізації шлункової кислоти [176]. Подвійне сліпе проспективне рандомізоване одноцентрове інтервенційне дослідження показало, що ендоскопічне дренування ПЗ пов'язане зі значущим покращенням відтоку секрету ПЗ у пацієнтів з нерезектабельним РПЗ, що підтверджує провідну роль протокової обструкції в патогенезі ЗНПЗ у осіб з РПЗ [173].

Питання 6.3. Як діагностувати ЗНПЗ у пацієнтів з РПЗ?

Положення 6.3.

Для діагностики ЗНПЗ при РПЗ слід дотримуватися загальних рекомендацій (розділ 2).

Питання 6.4. Якими є клінічні наслідки ЗНПЗ у пацієнтів з РПЗ?

Положення 6.4.1.

ЗНПЗ спричиняє неповноцінність трофологічного статусу та втрату маси тіла у пацієнтів з РПЗ.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 100%

Положення 6.4.2.

ЗНПЗ підвищує ризик розвитку саркопенії

в пацієнтів з РПЗ, що пов'язано з несприятливим прогнозом.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 96,72%

Положення 6.4.3.

Ступінь тяжкості ЗНПЗ за даними аналізу на ФЕ-1 корелює з виживаністю в пацієнтів з пізньою стадією РПЗ.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 89,66%

Положення 6.4.4.

Нелікована ЗНПЗ впливає на ЯЖ пацієнтів з РПЗ.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 93,55%

Коментар: втрата маси тіла у пацієнтів з РПЗ часто зумовлена кількома факторами, зокрема ЗНПЗ, що призводить до потенційного дефіциту поживних речовин. У осіб із ЗНПЗ зазвичай виявляють нижчий рівень альбуміну [178]. Повідомлялося про вищу, хоча і не статистично значущу, поширеність ЗНПЗ серед пацієнтів, у яких відзначено неповноцінність трофологічного статусу або що належать до групи ризику (42,7%), порівняно з особами, які мають повноцінний трофологічний статус (26,7%) до проведення панкреатодуоденектомії [179]. Крім того, на мишачій моделі було виявлено, що зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ, пов'язане з РПЗ, спричиняє втрату жирової тканини [180].

ЗНПЗ пов'язана із саркопенією в пацієнтів із захворюваннями ПЗ, зокрема з раком [47]. Саркопенія, особливо якщо вона виникає під час хіміотерапії, — це предиктор низької виживаності у хворих на РПЗ [181]. Саркопенія у осіб, прооперованих з приводу РПЗ, пов'язана з вищою частотою післяопераційних ускладнень і 30-денної летальності, а також зі зниженням загальної виживаності [182].

У дослідженні S. Partelli та співавторів рівень ФЕ-1 визнаний незалежним предиктором виживаності в пацієнтів з пізньою стадією РПЗ. Медіана загальної виживаності була значно довшою в осіб з рівнем ФЕ-1 >20 мкг/г (11 місяців) порівняно з хворими з рівнем ФЕ-1 <20 мкг/г (7 місяців) [178].

Негативний вплив ЗНПЗ на ЯЖ було показано за допомогою структурованого опитувальника для пацієнтів з РПЗ або осіб, які здійснюють догляд за ними [183]. У цьому дослідженні було визначено, що значними проблемами є наявність симптомів з боку травлення та труднощі з дотриманням дієти. Вони негативно впливали на ЯЖ, посилювали відчуття соціальної ізоляції та спричиняли значні емоційні переживання особам, які здійснюють догляд за хворими.

Питання 6.5. Як лікувати ЗНПЗ у пацієнтів з РПЗ?

Положення 6.5.

При лікуванні ЗНПЗ у пацієнтів з РПЗ слід дотримуватися загальних рекомендацій (розділ 3).

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 93,75%

Питання 6.6. Якими є переваги ЗФТ у пацієнтів з РПЗ?

Положення 6.6.1.

ЗФТ зменшує частоту та тяжкість симптомів, пов'язаних із ЗНПЗ, у пацієнтів з РПЗ.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 100%

Положення 6.6.2.

ЗФТ може покращити трофологічний статус пацієнтів з РПЗ.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 98,38%

Положення 6.6.3.

ЗФТ може позитивно впливати на загальну виживаність пацієнтів з РПЗ, у яких виявлено ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 2. Рівень згоди: 91,81%

Коментар: у пілотному дослідженні ЗФТ значно зменшила частоту та тяжкість симптомів, визначених за допомогою стандартизованих опитувальників ЯЖ. Через 1 тиждень застосування ЗФТ значуще зменшилися розрахункові показники діареї, панкреатичного болю та болю внаслідок метеоризму. Через 3 тижні спостерігалось значуще зменшення вираженості панкреатичного болю та симптомів здуття живота [184]. У ретроспективному аналізі пацієнтів з пізньою стадією РПЗ, які отримували першу лінію комбінованої терапії гемцитабіном/наб-паклітакселом, застосування ЗФТ значуще зменшувало кількість рідких або маслянистих/жирних випорожнень через 3 місяці порівняно з контрольною групою. Крім того, при застосуванні ЗФТ вдвічі збільшилася кількість осіб, які набрали масу тіла під час лікування [185].

У РКД за участю пацієнтів з неоперабельним раком головки ПЗ лікування за допомогою ЗФТ значуще сприяло підтриманню маси тіла, що було пов'язано зі значно вищою загальною споживаною калорійністю, у той час як використання плацебо призводило до втрати маси тіла протягом 8 тижнів. СФА збільшився на 12% у групі ЗФТ і зменшився на 8% у групі плацебо [50]. Однак у 2 РКД за участю пацієнтів з нерезектабельним РПЗ не виявили жодних переваг застосування ЗФТ протягом 8 тижнів щодо маси тіла, нутритивних маркерів, суб'єктивної загальної оцінки або виживаності [186]. Метааналіз трьох проведених РКД продемонстрував лише тенденцію до позитивного впливу на зміну маси тіла при застосуванні ЗФТ [187].

Ретроспективні дані підтверджують перевагу ЗФТ щодо виживаності для пацієнтів з РПЗ [71, 175]. Метааналіз проспективних і ретроспективних обсерваційних досліджень показав збільшення виживаності на 3,8 місяця в осіб, які застосовували ЗФТ, а також позитивний вплив на масу тіла та тенденцію до покращення ЯЖ [19].

Питання 6.7. Як здійснювати моніторинг пацієнтів із ЗНПЗ внаслідок РПЗ?

Положення 6.7.

За пацієнтами з РПЗ, у яких виявлено ЗНПЗ, слід здійснювати регулярний нагляд, щоб забезпечити отримання ними належних рекомендацій щодо лікування та контроль симптомів. Слід регулярно проводити повторне обстеження таких осіб, щоб переконатися, що вони не потребують підвищення дози ферментів або нутритивної підтримки при анемії та дефіциті інших мікроелементів.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 95,08%

Коментар: після початку ЗФТ слід здійснювати повторне обстеження пацієнтів із ЗНПЗ для забезпечення належної відповіді на терапію, оскільки може виникнути потреба у підвищенні дози ферментів. Хоча наукові докази обмежені, багато клініцистів

підтримують проведення індивідуальної оцінки [15]. Невелике якісне дослідження за участю пацієнтів, які почали застосовувати ЗФТ після панкреатодуоденектомії, показало наявність персистуючої діареї та низьку прихильність до призначеної схеми ЗФТ [188]. У ході подальшої якісної роботи із хворими та особами, які здійснюють догляд за ними, виявлено, що брак інформації та рекомендацій щодо лікування ЗНПЗ є найважливішою незадоволеною потребою і має значний вплив на ЯЖ [183].

Розділ 7. ЗНПЗ при МВ та захворюваннях, асоційованих із регулятором трансмембранної провідності (CFTR-A3)

Питання 7.1. Якою є поширеність ЗНПЗ при МВ та CFTR-A3?

Положення 7.1.1.

ЗНПЗ виявляють у 75–90% пацієнтів з МВ.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 96,49%

Положення 7.1.2.

Тип мутації гена *CFTR* визначає ризик розвитку ЗНПЗ у пацієнтів з МВ. У осіб з біалельними тяжкими (класи I, II, III, VI) мутаціями гена *CFTR* ЗНПЗ розвивається в ранньому віці.

Рівень доказовості: 1

Положення 7.1.3.

У пацієнтів з МВ з достатньою функцією ПЗ, у яких розвивається панкреатит, відмічають підвищений ризик розвитку ЗНПЗ з плином часу.

Рівень доказовості: 3

Положення 7.1.4.

Існує широкий діапазон поширеності ЗНПЗ у пацієнтів із CFTR-A3, причому ХП є найчастішою причиною ЗНПЗ у цих хворих.

Рівень доказовості: 3

Коментар: у клінічних дослідженнях встановлено, що поширеність ЗНПЗ у пацієнтів з МВ становить 80–90% [189–191], і лише в невеликій кількості осіб функція ПЗ зберігається. Загалом ЗНПЗ розвивається в ранньому віці, у більшості випадків впродовж 1-го року життя [192]. У пацієнтів з МВ ЗНПЗ корелює з генотипом [193, 194]. У хворих із двома тяжкими мутаціями гена *CFTR* (класи I, II, III і VI) ЗНПЗ розвивається переважно рано, тоді як пацієнти з двома легкими мутаціями гена *CFTR* (класи IV і V) або з однією тяжкою і однією легкою мутацією зазвичай мають достатню функцію ПЗ при народженні [189, 191, 192, 195, 196]. Припускають, що алелі, які належать до класів IV–V, мають певну залишкову активність хлорних каналів на апікальних мембранах епітелію, тому в таких пацієнтів зберігається залишкова функція ПЗ, тобто вона є достатньою. Однак когортні дослідження показали, що особи з МВ з достатньою функцією ПЗ, у яких розвиваються рецидивні епізоди панкреатиту, мають підвищений ризик (ВР 5,5) розвитку недостатності ПЗ з плином часу [197]. У пацієнтів з CFTR-A3 виявляють мінімальну, але достатню функцію ПЗ. У частини таких хворих може розвинути панкреатит; крім того, у деяких з них з часом може виникнути ЗНПЗ [190, 198, 199]. Поширеність ЗНПЗ при ХП зростає зі збільшенням тривалості захворювання й становить 30–90% [131, 190,

200] при змішаній етіології та 17–39% [201] при спадкових формах ХП. Специфічні дані щодо пацієнтів з CFTR-A3 відсутні.

Питання 7.2. Який специфічний патогенез ЗНПЗ відмічають у пацієнтів з МВ та CFTR-A3?

Положення 7.2.1.

Порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ у пацієнтів з МВ зумовлене обструкцією протоки та прогресуванням ураження з подальшою втратою функціональної паренхіми ПЗ.

Рівень доказовості: 2. Рівень згоди: 96,61%

Положення 7.2.2.

Мутації гена CFTR є значним фактором ризику розвитку ЗНПЗ у пацієнтів з МВ або без нього.

Рівень доказовості: рівень 1 (МВ) – рівень 4 (CFTR-A3)

Коментар: знижена або відсутня функція каналу CFTR призводить до зменшення об'єму панкреатичного соку та гіперконцентрації макромолекул у ньому. У результаті в просвіті проток можуть відкладатися білкові преципітати, що спричиняє обструкцію проток і призводить до прогресування ураження ПЗ та її атрофії [196, 202]. Захворювання ПЗ у пацієнтів з МВ починається внутрішньоутробно й триває після народження. У хворих із CFTR-A3, що визначаються як особи зі специфічними клінічними ознаками, пов'язаними з дисфункцією CFTR, у яких виключено МВ, і які мають ознаки часткового функціонування білка CFTR [203], ЗНПЗ може розвинути через зниження функції CFTR або через рецидивний ГП чи ХП [204].

Питання 7.3. Як діагностувати ЗНПЗ у пацієнтів з МВ та CFTR-A3?

Положення 7.3.

Для діагностики ЗНПЗ у пацієнтів з МВ слід дотримуватися загальних рекомендацій (розділ 2).

Питання 7.4. З якого моменту та як часто слід проводити скринінг ЗНПЗ у пацієнтів з МВ і CFTR-A3?

Положення 7.4.1.

У пацієнтів з МВ:

підтвердити ЗНПЗ необхідно відразу після встановлення діагнозу МВ. Позитивний результат дослідження має бути підтверджений повторним дослідженням протягом 3 місяців. Особи з чітко встановленим діагнозом ЗНПЗ не потребують подальшого дослідження на наявність ЗНПЗ. За пацієнтами із сумнівним результатом дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ потрібно спостерігати як за особами з достатньою функцією ПЗ.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 92,45%

За дітьми з достатньою функцією ПЗ потрібно спостерігати шляхом проведення щорічного аналізу на ФЕ-1 або ж додаткового обстеження у разі відставання у розвитку, втрати маси тіла, болю в животі або діареї.

Рівень доказовості: 4

У дорослих з достатньою функцією ПЗ (≥ 16 років) спостереження за розвитком ЗНПЗ можна проводити в індивідуальному порядку відповідно до генотипу.

Осіб з достатньою функцією ПЗ з комбінацією двох мутацій класів I–III, що, як відомо, пов'язані з проміжним або високим рівнем поширеності

ЗНПЗ, можна обстежувати за допомогою щорічного аналізу на ФЕ-1, а також додатково у разі підозри на розвиток ЗНПЗ.

Осіб з однією або більше мутаціями класу IV–VI, що, як відомо, пов'язані з низькою поширеністю ЗНПЗ, можна обстежувати при підозрі на розвиток ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 4

Положення 7.4.2.

У пацієнтів з CFTR-A3:

обстеження на наявність ЗНПЗ є обов'язковим в межах обстеження пацієнтів із CFTR-A3 у будь-якому віці. Позитивний результат дослідження має бути підтверджений повторним дослідженням протягом 3 місяців.

Рівень доказовості: 5

Пацієнти із CFTR-A3 з достатньою функцією ПЗ повинні проходити щорічний контроль шляхом аналізу на ФЕ-1 у грудному та дитячому віці або ж додаткового обстеження в разі відставання у розвитку, втрати маси тіла, дефіциту жиророзчинних вітамінів, епізодів ГП або діареї.

Рівень доказовості: 4

У дорослих з достатньою функцією ПЗ (≥ 16 років) спостереження за розвитком ЗНПЗ можна здійснювати в індивідуальному порядку.

Пацієнтам з клінічними підтипами, що характеризуються рецидивними епізодами ГП або ознаками розвитку ХП, слід проводити щорічний контроль шляхом аналізу на ФЕ-1.

Хворим з іншими клінічними проявами (врожде-на двобічна відсутність сім'явидної протоки або дисеміновані бронхоектази) слід проводити обстеження у разі підозри на розвиток ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 5

Коментар: ЗНПЗ спостерігається у більшості дітей з МВ і розвивається зі зростанням поширеності протягом першого року життя [205–209]. У пацієнтів, спочатку класифікованих як такі, що мають достатню функцію ПЗ в ранньому віці, існує високий ризик погіршення зовнішньосекреторної функції [209–212]. Втрата зовнішньосекреторної функції впливає на трофологічний статус та очікувану тривалість життя хворих із МВ [25, 205, 206, 213]. Метою нутритивної підтримки при МВ у ранньому віці є нормальний ріст та запобігання дефіциту поживних речовин. Виявляти та лікувати ЗНПЗ в ранньому віці важливо для досягнення цих цілей [207, 214]. Для осіб з МВ з достатньою функцією ПЗ та CFTR-A3 ризик розвитку ЗНПЗ важче передбачити. Пацієнтам з ознаками захворювань ПЗ, не пов'язаних з МВ, таких як рецидивний ГП або ХП, слід приділяти особливу увагу при проведенні скринінгу ЗНПЗ [191, 215]. І нарешті, для всіх осіб з достатньою функцією ПЗ, у яких діагностовано МВ або CFTR-A3, рекомендується виявляти ознаки ЗНПЗ (стеаторея, втрата маси тіла, дефіцит жиророзчинних вітамінів або синдром дистальної інтестинальної обструкції) під час спостереження [207, 214].

Питання 7.5. Якими є клінічні наслідки ЗНПЗ при МВ та CFTR-A3?

Положення 7.5.

Клінічні наслідки ЗНПЗ при МВ та CFTR-A3 є порівнянними з іншими етіологічними факторами

(розділ 1). Крім того, ЗНПЗ та трофологічна недостатність при МВ мають негативний вплив на ріст, легеневу функцію та виживаність.

Коментар: історичні дослідження переконливо підкреслюють, що раціон з високим вмістом жирів і калорій та ЗФТ сприяють росту й виживаності пацієнтів з МВ [55]. Подальші дослідження підтвердили негативний вплив порушення трофологічного статусу на легеневу функцію та виживаність [216, 217].

Питання 7.6. Як проводити ЗФТ у пацієнтів з МВ?

Положення 7.6.1.

При лікуванні ЗНПЗ у пацієнтів з МВ слід дотримуватися загальних рекомендацій (розділ 3), з тією особливістю, що дозу ферментів потрібно розраховувати відповідно до віку та маси тіла.

Положення 7.6.2.

Пацієнтів, які отримують ЗФТ, слід регулярно контролювати щодо росту, трофологічного статусу та абдомінальних симптомів для визначення достатності лікування: у немовлят — під час кожного візиту до медичного закладу, у дітей старшого віку та підлітків, а також у дорослих — кожні 3 місяці.

Рівень доказовості: 4

Коментар: у клінічній практиці введення гранул ферменту немовлятам може бути ускладнене. Якщо немовля відмовляється приймати гранули ферменту з ложечки з невеликою кількістю зцідженного грудного молока або молочної суміші, можна спробувати вводити їх з пюре з кислим рН, наприклад яблучним. Якщо дитина все ще відмовляється від гранул, тимчасово слід розглянути можливість використання незахищених порошкових ферментів. Панкреатичні ферменти заборонено додавати в їжу немовлят. Пацієнтам будь-якого віку порошкові ферменти можна застосовувати для перетравлення їжі, що надходить через ентеральний зонд, наприклад, у разі неможливості перорального застосування ферментів або за необхідності єюностомічного годування. Ферменти, що застосовуються в цій ситуації, не слід змішувати з їжею; їх потрібно вводити у вигляді болюсних доз через зонд для ЕХ. При застосуванні незахищених порошкових ферментів додавання ІППІ може допомогти запобігти інактивації ліпази шлунковим соком. Для дітей раннього віку препарати ферменту панкреоліпази, вкриті кишково-розчинною оболонкою, довели свою безпечність, ефективність та прихильність батьків.

Для визначення достатності лікування рекомендується регулярний контроль росту та трофологічного статусу: для немовлят — під час кожного щомісячного відвідування лікаря, для дітей та підлітків — кожні 3 місяці, для дорослих — кожні 6 місяців.

Питання 7.7. Як проводити ЗФТ у пацієнтів з CFTR-АЗ?

Положення 7.7.

ЗФТ у пацієнтів з МВ проводять відповідно до загальних рекомендацій (розділ 3).

Питання 7.8. Як впливає терапія потенціаторами/модуляторами білка CFTR на ЗНПЗ у пацієнтів з МВ та CFTR-АЗ?

Положення 7.8.1.

Потенціатори та модулятори білка CFTR можуть покращити зовнішньосекреторну функцію ПЗ, якщо розпочати лікування на ранніх стадіях у пацієнтів з МВ з відповідними мутаціями.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 97,96%

Положення 7.8.2.

Наявних даних недостатньо для внесення змін до рекомендацій щодо ЗФТ, потреб у поживних речовинах та застосування жиророзчинних вітамінів у пацієнтів, які отримують терапію з використанням потенціаторів/модуляторів білка CFTR.

Рівень доказовості: 4

Коментар: до появи модуляторної терапії приблизно у 85% пацієнтів з МВ виявляли ЗНПЗ у віці до 1 року. Останні клінічні дослідження з використанням потенціатора білка CFTR івакафтору (ARRIVAL [218], KIWI [219] — KLIMB [220]) у дітей віком від 1 до 5 років підтверджують покращення або навіть відновлення зовнішньосекреторної функції ПЗ. Дослідження ARRIVAL, у якому вивчали івакафтор у дітей віком від 4 до 12 місяців [221] та від 12 до 24 місяців [218] з ≥ 1 ворітною мутацією гена CFTR (*примітка перекладача:* білок CFTR має форму тунелю, або каналу, з воротами. Клітина може відкривати ворота, коли хлорид має пройти через канал. В інших випадках ворота залишаються закритими. Ворітні мутації блокують ворота в закритому положенні, так що хлорид не може пройти крізь них. Джерело: <https://www.cff.org/research-clinical-trials/types-cftr-mutations>), показало, що рівні ФЕ-1 та імунореактивного трипсину значуще покращилися, якщо порівнювати вихідний показник та після 24 тижнів лікування. Дослідження KIWI [219] та його продовження — KLIMB [220], проведені за участю дітей віком від 2 до 5 років з ворітною мутацією гена CFTR, продемонстрували подібне значуще покращення зовнішньосекреторної функції ПЗ. У дітей віком 2–5 років з гомозиготною мутацією F580del-CFTR, які отримували комбіновану терапію люмакафтором/івакафтором, також було відзначено значуще покращення зовнішньосекреторної функції ПЗ (рівні ФЕ-1 та імунореактивного трипсину) від вихідного рівня до 24 тижнів лікування [222]. Незважаючи на ці обнадійливі результати, вплив модуляторів CFTR на ЗНПЗ у дітей старшого віку є менш доведеним, що порушує питання про «вікно можливостей» для зворотного розвитку зовнішньосекреторної дисфункції.

Отже, дані підтверджують позитивний вплив модуляторів білка CFTR на зовнішньосекреторну функцію ПЗ, особливо у дітей раннього віку з МВ та у дітей з легшими мутаціями. Проте необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити ці дані на більших когортах пацієнтів. Крім того, вплив модуляторів/потенціаторів CFTR на дозу ЗФТ ще не вивчали.

У пацієнтів з МВ з достатньою функцією ПЗ та CFTR-АЗ зниження зовнішньосекреторної функції відбувається пізніше впродовж життя й може прискорюватися під впливом нападів панкреатиту. Хоча дані обмежені, дослідження М. L. Ramsey та співавторів показало, що збільшення використання модуляторів білка CFTR (монотерапія івакафтором або

комбінація люмакафтору/івакафтору, чи лікування комбінацією тезакафтору/івакафтору) в пацієнтів з МВ з достатньою функцією ПЗ корелювало з відносним зниженням на 65% частоти госпіталізації з приводу панкреатиту [223]. Ці дані були додатково підтверджені повідомленнями про випадки, які показують, що модулятори білка CFTR здатні запобігати епізодам панкреатиту у пацієнтів з МВ з достатньою функцією ПЗ та CFTR-A3 [224–226]. Хоча ці дані є дуже багатообіцяльними, необхідні триваліші подальші спостереження, щоб визначити, чи застосування модуляторів білка CFTR в пацієнтів з тяжкою мутацією (клас II) не спричинятиме виникнення панкреатиту та розвиток вторинної ЗНПЗ.

Отже, дані підтверджують, що модулятори білка CFTR можуть відновлювати зовнішньосекреторну функцію ПЗ в молодих пацієнтів з МВ з недостатньою функцією ПЗ, запобігати подальшому зниженню зовнішньосекреторної функції ПЗ у осіб з МВ з достатньою функцією ПЗ та епізодам панкреатиту у хворих з CFTR-A3 та в пацієнтів з МВ з достатньою функцією ПЗ. Вплив модуляторів білка CFTR на нутритивну підтримку, вживання жиророзчинних вітамінів та рекомендації щодо ЗФТ потребують подальшого вивчення.

Розділ 8. ЗНПЗ після операції на ПЗ

Питання 8.1. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ?

Положення 8.1.

Поширеність ЗНПЗ після операцій на ПЗ дуже відрізняється та коливається від 100% після тотальної панкреатектомії до 10% в деяких повідомленнях після дистальної або центральної панкреатектомії.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 98,34%

Коментарі: поширеність ЗНПЗ після операцій на ПЗ коливається залежно від типу хірургічного втручання, стану ПЗ до операції, методів, що використовуються для діагностики ЗНПЗ, і часу оцінки функції ПЗ після втручання. Поширеність ЗНПЗ становить 100% після тотальної панкреатектомії, хоча більш ніж у половини пацієнтів симптоми, пов'язані із ЗНПЗ, не розвиваються [20, 227–229]. За даними систематичного огляду, поширеність ЗНПЗ після панкреатодуоденектомії становить 92% [38, 228, 230, 231]. Після дистальної та центральної панкреатектомії поширеність ЗНПЗ коливається в межах від 10% до 80% [38, 228, 230, 231].

Питання 8.2. Яким є патогенез ЗНПЗ після операцій на ПЗ?

Положення 8.2.

Патогенез ЗНПЗ після операцій на ПЗ є багатфакторним. Стан ПЗ до операції, видалення паренхіми ПЗ, порушення фізіологічної постпрандіальної стимуляції секретії ПЗ при резекції дванадцятипалої кишки та неналежне змішування панкреатичних ферментів з поживними речовинами після реконструкції ШКТ є основними факторами, що спричиняють розвиток ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 98,36%

Коментарі: двома основними факторами, що спричиняють виникнення ЗНПЗ після

панкреатодуоденектомії, є видалення дванадцятипалої кишки і втрата паренхіми ПЗ. Перше призводить до порушення вегетативного контролю та неналежної активації панкреатичних травних ферментів. Друге обумовлює загальне зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ [232–234]. ЗНПЗ після дистальної панкреатектомії та центральної панкреатектомії залежить від об'єму залишкової ПЗ [235–239], при цьому об'єм залишкової ПЗ <39,5% є прогностичним щодо ЗНПЗ [239]. Крім того, пряма інактивація ферментів ПЗ шлунковим соком може бути сприятливим фактором відносно ЗНПЗ при виконанні панкреатогастростомії після панкреатодуоденектомії або центральної панкреатектомії [240, 241].

Питання 8.3. Як діагностувати ЗНПЗ у пацієнтів після операції на ПЗ?

Положення 8.3.

Під час діагностики ЗНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ, в основному дотримуються загальних правил, описаних у розділі 2, за двома винятками: по-перше, після тотальної панкреатектомії не потрібно підтверджувати діагноз; по-друге, аналіз на ФЕ-1 не підходить для діагностики ЗНПЗ після панкреатодуоденектомії.

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 84,21%

Коментар: анатомічні та функціональні наслідки панкреатодуоденектомії роблять аналіз на ФЕ-1 та запропоновані граничні значення непридатними для діагностики ЗНПЗ. Таким чином, загальноприйнятого підходу до діагностики ЗНПЗ після операцій на ПЗ не існує. Найдоцільнішим методом діагностики є розрахунок CFA [242, 243]. Іншим доступним, але не повністю валідованим діагностичним методом є дихальний тест з використанням 13C-MTG [244].

Питання 8.4. Якими є клінічні наслідки ЗНПЗ після операції на ПЗ?

Положення 8.4.

Клінічні наслідки ЗНПЗ після операції на ПЗ подібні до таких при інших клінічних станах (див. розділ 1).

Питання 8.5. Якими є особливості лікування ЗНПЗ у пацієнтів після операції на ПЗ?

Положення 8.5.

Лікування пацієнтів із ЗНПЗ після операції на ПЗ проводять за загальними правилами, описаними в розділі 3. Однак початкова пероральна доза панкреатичних ферментів, необхідна хворим після тотальної панкреатектомії та панкреатодуоденектомії, може бути вищою, ніж зазвичай рекомендується при ЗНПЗ внаслідок інших захворювань.

Питання 8.6. Якими є переваги ЗФТ після операції на ПЗ?

Положення 8.6.

Переваги ЗФТ у пацієнтів із ЗНПЗ після операції на ПЗ є подібними до переваг при інших клінічних станах (див. розділ 3).

Питання 8.7. Як спостерігати за пацієнтами із ЗНПЗ після операції на ПЗ?

Положення 8.7.

Рекомендації щодо моніторингу та подальшого спостереження за пацієнтами із ЗНПЗ після операції

на ПЗ відповідають загальним правилам, описаним у розділі 3.

Коментар: зокрема, після операції на ПЗ слід дослідити інші причини абдомінальних симптомів, якщо клінічна відповідь на ЗФТ є недостатньою. Диференціальна діагностика ЗНПЗ після операції включає реваскуляризацію верхньої брижової артерії та синдром діареї, пов'язаної з розсіченням (SMARD), синдром надлишкового бактеріального росту і демпінг-синдром. Як і в разі інших причин ЗНПЗ, у пацієнтів з недостатньою клінічною відповіддю на ЗФТ слід враховувати онкологічні метаболічні фактори, що призводять до мальдигестії, мальабсорбції жовчних кислот, інфекційну діарею (наприклад *C. difficile*), дефіцит лактази, харчову непереносимість, целиацію, ЗЗК, СПК і діабетичну діарею.

Розділ 9. ЗНПЗ після операцій на верхніх відділах ШКТ (стравохід, шлунок, бариатрична хірургія)

Питання 9.1. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів, що перенесли операцію на верхніх відділах ШКТ?

Положення 9.1.

Поширеність ЗНПЗ після операцій на верхніх відділах ШКТ коливається від 9% до 67% залежно від типу хірургічного втручання та методу діагностики ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 96,92%

Коментар: у трьох проспективних когортних дослідженнях вимірювали зовнішньосекреторну функцію ПЗ після езофагектомії і виявили ЗНПЗ у 16–57% пацієнтів [245–248]. Клінічні дані про поширеність ЗНПЗ після операцій на шлунку обмежені невеликими випробуваннями [249–251]. Дослідження з використанням стимуляції ПЗ внутрішньовенним секретином і церулеїном показало, що в пацієнтів, які перенесли операцію на шлунку, знижувалася секреція бікарбонатів і ліпази, а у 67% спостерігалася стеаторея [251]. Після тотальної гастректомії з приводу раку шлунка у всіх хворих протягом 3 місяців після операції розвинулася тяжка ЗНПЗ, виміряна за допомогою секретин-церулеїнової проби [249]. Субтотальна гастректомія призводить до порушення перетравлення та абсорбції жирів приблизно у двох третин пацієнтів, особливо після реконструкції Roux-en-Y порівняно з реконструкцією Більрот I [250]. На основі невеликої кількості досліджень було визначено, що поширеність ЗНПЗ після бариатричної хірургії коливається від 9% до 48% [252–254]. У дослідженні з використанням ФЕ-1 у 48% пацієнтів після дистального шунтування шлунка Roux-en-Y (RYGB) і у 19% після проксимального RYGB спостерігалася зниження секреції ПЗ [252]. В іншому дослідженні низька секреція ПЗ була виявлена у 10,3% і 4,2% осіб після RYGB і рукавної резекції шлунка (РРШ) відповідно [253]. За допомогою дихального тесту з 13С-MTG було визначено, що поширеність ЗНПЗ у пацієнтів після бариатричних операцій коливається від 4,3% після РРШ і 8,3% після RYGB до 75% після білопанкреатичного шунтування з виключенням дванадцятипалої кишки з пасажу їжі (травлення) [22].

Питання 9.2. Яким є специфічний патогенез ЗНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію на верхніх відділах ШКТ?

Положення 9.2.

ЗНПЗ після операцій на верхніх відділах ШКТ може бути наслідком порушення стимуляції секреції травних ферментів (гуморальної і нервової) та постпрандіальної асинхронії ШКТ.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 98,41%

Коментар: операції на верхніх відділах ШКТ призводять до фізіологічних змін, які спричиняють розвиток ЗНПЗ через порушення постпрандіальної стимуляції секреції ПЗ та асинхронізму між спорожненням шлунка від поживних речовин і білопанкреатичною секрецією [21]. Із цієї причини точність кількісного визначення секреції ПЗ за допомогою ФЕ-1 в калі для діагностики ЗНПЗ за цих умов є нижчою, ніж у осіб з нормальною анатомією ШКТ.

Питання 9.3. Як діагностувати ЗНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію на верхніх відділах ШКТ?

Положення 9.3.1.

ФЕ-1 в калі не є надійним методом діагностики ЗНПЗ після операцій на верхніх відділах ШКТ.

Положення 9.3.2.

Хоча вони не є специфічними для ЗНПЗ, симптоми мальдигестії та зниження трофологічного статусу можуть бути використані для підозри на ЗНПЗ у пацієнтів після операцій на верхніх відділах ШКТ.

Положення 9.3.3.

Дихальний тест з використанням 13С-MTG та кількісне визначення СФА можна використовувати для діагностики ЗНПЗ після операцій на верхніх відділах ШКТ.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 91,80%

Коментар: ЗНПЗ після операцій на верхніх відділах ШКТ не можна діагностувати за допомогою тієї ж методології, що й у пацієнтів з нормальною анатомією ШКТ (див. розділ 2). ФЕ-1 дозволяє оцінити секрецію ПЗ, але не визначає вплив постпрандіальної асинхронності між спорожненням шлунка від їжі та секрецією ПЗ на перетравлення їжі. На відміну від ФЕ-1, дихальний тест з використанням 13С-MTG і кількісне визначення жирів у калі дозволяють оцінити перетравлення і абсорбцію жирів і, отже, їх можна використовувати для діагностики ЗНПЗ після операцій на верхніх відділах ШКТ [21].

Питання 9.4. Якими є клінічні наслідки ЗНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію на верхніх відділах ШКТ?

Положення 9.4.

Клінічні наслідки ЗНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію на верхніх відділах ШКТ, можуть бути подібними до таких при інших причинах ЗНПЗ (див. розділ 1).

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 93,85%

Питання 9.5. Як лікувати ЗНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію на верхніх відділах ШКТ?

Положення 9.5.

При лікуванні ЗНПЗ після операцій на верхніх відділах ШКТ слід дотримуватися загальних рекомендацій (див. розділ 3).

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 96,92%

Коментар: існує мало доказових даних щодо того, чи слід відкривати капсули ЗФТ і ковтати гранули з кислотою рідкою або напівтвердою їжею (pH <5,5) пацієнтам після гастректомії, щоб забезпечити краще змішування гранул з їжею [255]. Після тотальної гастректомії було запропоновано використання ЗФТ для запобігання післяопераційній мальдигестії та втраті маси тіла [249]. Після бариатричної операції відповідну ЗФТ слід розглядати як частину алгоритму ведення пацієнтів з підтвердженою ЗНПЗ та симптомами або дефіцитом поживних речовин, що вказують на це ускладнення [256]. Однак роль ЗФТ в цих хворих є незрозумілою, оскільки немає достатніх доказів, щоб визначити, чи може така терапія перешкоджати досягненню цілей бариатричної операції, і якщо так, то якою мірою [252].

Розділ 10. ЗНПЗ та ЦД

Питання 10.1. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД?

Положення 10.1.

Зниження секреції ПЗ, що оцінюється за допомогою ФЕ-1 в калі, є поширеним станом у пацієнтів із ЦД 1- та 2-го типів. Поширеність ЗНПЗ згідно з узгодженим визначенням (розділ 1) невідома.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 94,20%

Коментар: знижену секрецію ПЗ, що визначається за низьким рівнем ФЕ-1 в калі, стабільно частіше виявляють у людей із ЦД, ніж у контрольній групі, з поширеністю 10–50% [257, 258]. За даними мета-аналізу, об'єднана поширеність становить 22% (95% ДІ 15–31%) при ЦД2 [259]. Ці цифри можуть бути завищеними, оскільки в дослідженнях, з яких суворо виключали пацієнтів з панкреатогенним ЦД, повідомлялося про поширеність на рівні 5,4% [260]. Зниження секреції ПЗ, що визначається за низьким рівнем ФЕ-1 в калі, частіше спостерігається при ЦД1, ніж при ЦД2, і може корелювати з тривалістю ЦД [261–263], але це питання все ще залишається дискусійним.

Питання 10.2. Яким є патогенез ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД?

Положення 10.2.

Патогенез ЗНПЗ при ЦД є багатофакторним, складним і до кінця не вивченим.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 97,14%

Коментар: передбачувані механізми розвитку ЗНПЗ при ЦД охоплюють втрату трофічного та стимулювального впливу інсуліну на екзокринну частину ПЗ [264], атрофію ПЗ, вегетативну дисфункцію [264, 265], фіброз, стеатоз ПЗ та дисрегуляцію інших острівцевих гормонів, таких як глюкагон та соматостатин [264].

Питання 10.3. Як діагностувати ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД?

Положення 10.3.

Під час діагностики ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД слід дотримуватися загальних рекомендацій (розділ 2).

Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 100%

Коментар: симптоми ЗНПЗ при ЦД зазвичай є легкими. Такі типові симптоми, як абдомінальний дискомфорт, діарея та метеоризм, можуть бути

помилково інтерпретовані як пов'язані із застосуванням лікарських засобів (метформін, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1) або як вторинні щодо діабетичної нейропатії. У дослідженнях, що демонструють слабкі кореляції між СФА, функціональними дослідженнями ПЗ та рівнем ФЕ-1 у людей із ЦД, підкреслюють необхідність розгляду альтернативних причин стеатореї, таких як целиакія та надмірний бактеріальний ріст у тонкій кишці [261].

Питання 10.4. Чи слід пацієнтам із ЦД проводити скринінг на наявність ЗНПЗ?

Положення 10.4.

Пацієнти із ЦД 1- та 2-го типів повинні проходити скринінг лише за наявності симптомів або порушення трофологічного статусу, що можуть свідчити про ЗНПЗ.

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 94,21%

Коментар: хоча зниження секреції ПЗ може бути поширеним явищем при ЦД, загальний скринінг не рекомендується. Однак слід провести ретельну оцінку симптомів, що вказують на ЗНПЗ. У разі підозри на ЦД типу 3с (панкреатогенний) слід активно дослідити зовнішньосекреторну функцію ПЗ.

Питання 10.5. Якими є особливі клінічні наслідки ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД?

Положення 10.5.

Клінічні наслідки ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД, ймовірно, є подібними до таких при інших клінічних станах (розділ 1). У разі розвитку ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД слід звернути увагу на можливе супутнє захворювання ПЗ для забезпечення ранньої діагностики та лікування.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 98,55%

Коментар: як панкреатит, так і злоякісна пухлина ПЗ пов'язані з розвитком ЗНПЗ. Оскільки у пацієнтів із ЦД відмічають підвищений ризик розвитку обох цих станів, виникнення ЗНПЗ може потребувати подальшого обстеження у підозрілих випадках.

Питання 10.6. Яким є специфічне лікування ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД?

Положення 10.6.

При лікуванні ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД слід дотримуватися загальних рекомендацій (розділ 3).

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 97,18%

Питання 10.7. Якими є специфічні переваги застосування ЗФТ в пацієнтів із ЦД?

Положення 10.7.

На додаток до загальних переваг ЗФТ, згаданих у розділі 3, така терапія може позитивно впливати на гомеостаз глюкози, але докази цього є суперечливими. ЗФТ може знизити серцево-судинний ризик у пацієнтів із ЦД.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 86,16%

Коментар: ЗНПЗ пов'язана з підвищеним серцево-судинним ризиком [266]. Отже, її лікування може бути особливо корисним для пацієнтів із ЦД, які, як відомо, мають високий ризик серцево-судинних захворювань.

Питання 10.8. Як спостерігати за пацієнтами із ЦД, які мають ЗНПЗ?

Положення 10.8.

Моніторинг пацієнтів із ЦД та ЗНПЗ слід проводити відповідно до загальних рекомендацій (розділ 3).

Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 98,60%

Коментар: особливу увагу слід приділяти діагностиці та лікуванню остеопорозу, оскільки це спільне ускладнення обох захворювань [51, 267].

Питання 10.9. Який зв'язок між ЗНПЗ та ЦД типу 3с (панкреатогенним)?

Положення 10.9.

Як ЗНПЗ, так і ЦД типу 3с є наслідками одного і того ж ураження ПЗ, найчастіше ХП, РПЗ та перенесеної операції на ПЗ, рідше — ГП, МВ або гемохроматозу.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 97,02%

Коментар: хірургічна резекція ПЗ — це, імовірно, найважливіша причина ЦД типу 3с, але на неї припадає лише 2% випадків [268].

Розділ 11. ЗНПЗ при інших станах

Питання 11.1. Якою є поширеність і клінічна значущість ЗНПЗ при старінні?

Положення 11.1.

З віком зовнішньосекреторна функція ПЗ може погіршуватися. Низькі рівні ФЕ-1 були зареєстровані у 21,7% осіб віком понад 60 років та у 11,5% людей віком 50–75 років.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 93,94%

Коментар: старіння пов'язане зі змінами об'єму, структури та перфузії ПЗ [269]. Хоча дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ у людей похилого віку не завжди свідчать на користь того, що похилий вік є фактором ризику розвитку ЗНПЗ [270–272], інші публікації підтверджують це положення [273–281]. Повідомлялося, що в похилому віці є значно нижчою продукція ферментів та/або бікарбонатів після секретинової проби [274–278], що було підтверджено за допомогою аналізу на ФЕ-1 як показник зовнішньої секреції [280, 281]. Найбільше дослідження, проведене на сьогодні в популяційній когорті з 914 учасників віком 50–75 років, показало низький рівень ФЕ-1 (<200 мкг/г) у 11,5% учасників [280]. В іншому дослідженні за участю 159 пацієнтів низький рівень ФЕ-1 було виявлено у 21,7% осіб віком понад 60 років [281]. Хоча клінічна значущість ЗНПЗ при старінні невідома, людей похилого віку з підтвердженою ЗНПЗ не слід лікувати інакше, ніж інших пацієнтів з цим станом.

Питання 11.2. Якою є поширеність та клінічна значущість ЗНПЗ при неалкогольній жировій хворобі ПЗ?

Положення 11.2.

Клінічну значущість жирової дистрофії ПЗ і те, чи може вона спричинити ЗНПЗ, досі не з'ясовано.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 95,31%

Коментар: систематичний огляд п'яти досліджень, що стосуються жирової дистрофії ПЗ, показав наявність ЗНПЗ у 9–56% пацієнтів [282]. У 31 хворого з МРТ-ознаками стеатозу ПЗ і 25 контрольних осіб рівень ФЕ-1 був нижчим у групі зі стеатозом ПЗ [283]. В іншому дослідженні з використанням тесту з бензоїл-L-тирозил-р-параамінобензойною кислотою (ВТ-РАВА-тесту) не було виявлено жодного зв'язку між кількістю панкреатичного жиру за результатами КТ в ПЗ і ЗНПЗ [284]. Навпаки, у масштабному

популяційному дослідженні повідомлялося про зворотний зв'язок між накопиченням панкреатичного жиру на МРТ і рівнями ФЕ-1 [285]. Жирову дистрофію ПЗ особливо часто виявляють у пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки; один з чотирьох таких хворих має низький рівень ФЕ-1, але при цьому результати дихального тесту з використанням ¹³C-MTG були в нормі, а симптоми ЗНПЗ та трофологічної недостатності не проявлялися [282].

Питання 11.3. Якою є поширеність та клінічна значущість ЗНПЗ при гемохроматозі?

Положення 11.3.

Поширеність та клінічна значущість ЗНПЗ при гемохроматозі невідомі.

Рівень доказовості: 5. Рівень згоди: 98,44%

Коментар: існує недостатня кількість даних про зв'язок гемохроматозу із ЗНПЗ. Два невеликі дослідження були опубліковані десятиліття тому [286, 287], а після цього оприлюднено лише кілька повідомлень про випадки захворювання [288, 289]. Усі інші наявні дані отримано з досліджень, проведених за участю пацієнтів з іншими захворюваннями, пов'язаними з перевантаженням залізом, такими як бета-таласемія [290–292]. Ці випробування були неоднорідними, у них використовувалися різні методи діагностики ЗНПЗ, а їх результати важко інтерпретувати.

Питання 11.4. Якою є поширеність і клінічна значущість ЗНПЗ при целиації?

Положення 11.4.

Низькі рівні ФЕ-1 та патологічні результати ВТ-РАВА-тесту у пацієнтів з уперше виявленою целиацією спостерігаються у 10,5–46,5% (об'єднана поширеність — 26,2%). Обстеження на наявність ЗНПЗ слід розглядати, якщо під час встановлення діагнозу целиації наявне значна трофологічна недостатність або якщо наявні стійкі симптоми, які не відповідають на безглютенову дієту (БГД).

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 97,05%

Коментар: механізм розвитку ЗНПЗ при вперше виявленій целиації, ймовірно, пов'язаний зі зниженням вивільненням холецистокініну та секретину, при цьому морфологія та функція ПЗ є по суті нормальними [293–295]. У систематичному огляді та метааналізі повідомляється, що загальна поширеність ЗНПЗ (на основі аналізу на ФЕ-1 або ВТ-РАВА-тесту) становить 26,2% (діапазон 10,5–46,5%) у пацієнтів з уперше виявленою целиацією порівняно з 8% у тих, хто дотримується БГД [296]. У шведському загальнонаціональному дослідженні у осіб із целиацією відмічали в 5,34 раза вищий ризик необхідності застосування препаратів панкреатичних ферментів після встановлення діагнозу целиації [297]. Подвійне сліпе проспективне дослідження за участю 40 дітей (середній вік — 14,3 місяця) показало обмежену користь ЗФТ при встановленні діагнозу (збільшення маси тіла у пацієнтів, які приймали ЗФТ, було виявлено в перші 30 днів, але не надалі) [298]. Хоча дослідження функції ПЗ не рекомендується проводити у осіб з уперше діагностованою целиацією в плановому порядку, для пацієнтів зі значною трофологічною недостатністю можна розглянути можливість

проведення аналізів на ФЕ-1 та ЗФТ. Згідно з італійською настановою, повторне обстеження рекомендується проводити через 30 днів [140]. Інші міжнародні настанови передбачають проведення аналізу на ФЕ-1 у пацієнтів з целиакією із частковою відповіддю на БГД [299, 300].

Питання 11.5. Якою є поширеність і клінічна значущість ЗНПЗ при ЗЗК?

Положення 11.5.

Низькі значення ФЕ-1 були зареєстровані у 0–41% пацієнтів із ЗЗК та у 19–31% осіб з АІП та ЗЗК.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 93,94%

Коментар: зниження секреції ПЗ за даними секретин-церулеїнової проби було зареєстровано у 41% пацієнтів із ЗЗК [301]. Низькі рівні ФЕ-1 зафіксовано у 18% пацієнтів із ЗЗК, в яких це було пов'язано з ≥ 3 дефекаціями на добу, рідкими випорожненнями та попередніми операціями на ШКТ [302], а також у 10% хворих, згідно з даними систематичного огляду [303]. На противагу цьому, рівень ФЕ-1 був нормальним у 20 пацієнтів із хворобою Крона, більшість з яких мали значення ФЕ-1 > 500 мкг/г, що переконливо свідчило про відсутність ЗНПЗ [304]. Серед осіб із ЗЗК та АІП низькі значення ФЕ-1 були зафіксовані у 19% [305] та 31% пацієнтів відповідно [306]. Клінічна значущість ЗНПЗ у хворих із ЗЗК невідома.

Питання 11.6. Якою є поширеність і клінічна значущість ЗНПЗ у пацієнтів, які відповідають критеріям СПК?

Положення 11.6.

Існує симптоматичний перехресний зв'язок між СПК з переважанням діареї (СПК-Д) та ЗНПЗ. Повідомлялося про низькі значення ФЕ-1 у 4–13% пацієнтів із СПК-Д. Досі не з'ясовано, чи може ЗНПЗ співіснувати із СПК або спричиняти симптоми, що вказують на СПК.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 88,06%

Коментар: повідомлялося, що рівень ФЕ-1 < 200 мкг/г спостерігається у 7,1–13,3%, а рівень ФЕ-1 < 100 мкг/г — у 4,4–6% пацієнтів із СПК-Д [307–310]. В останньому систематичному огляді та метааналізі оцінювали поширеність соматичних станів у осіб із СПК [311] і виявили, що загальна об'єднана поширеність ЗНПЗ становить 4,6%. Дослідження ПЗ за допомогою візуалізації не були однорідними або систематичними в більшості випробувань. У пацієнтів із СПК було виявлено фонові патології ПЗ, які охоплювали атрофію ПЗ, жирову дистрофію ПЗ та ХП [307, 310, 312]. За відсутності будь-якого фонового захворювання ПЗ не можна виключити хибно-позитивні результати ФЕ-1 у осіб із СПК-Д, а порівняння з іншими дослідженнями зовнішньосекреторної функції ПЗ не проводилося. Лікування за допомогою ЗФТ недостатньо добре задокументоване в цій ситуації, а рандомізовані або сліпі дослідження не проводилися. У невеликих відкритих випробуваннях було описано зменшення вираженості симптомів у пацієнтів із СПК, які приймали ЗФТ, у порівнянні з особами без СПК [307]. У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні не виявлено жодних переваг ЗФТ

при СПК, але в цьому дослідженні не оцінювали функцію ПЗ [313]. В інших випробуваннях описано, що в окремих пацієнтів спостерігалася користь від ЗФТ, але ці дослідження були низької якості з високим ефектом плацебо [314, 315].

Питання 11.7. Якою є поширеність і клінічна значущість ЗНПЗ, спровокованої ліками?

Положення 11.7.

Низькі значення ФЕ-1 були зареєстровані у 1–10% пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами імунних контрольних точок (immune-checkpoint inhibitors) та інгібіторами тирозинкінази.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 95,17%

Коментар: атрофія ПЗ була зареєстрована у 7,7% онкологічних хворих, які отримували інгібітори імунних контрольних точок, а у 1,1% розвинулася ЗНПЗ, яку вдалося ефективно лікувати за допомогою ЗФТ [316]. У 10% пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, які отримували лікування сорафенібом, повідомлялося про низький рівень ФЕ-1, а симптоми мальабсорбції у цих хворих усувалися при застосуванні ЗФТ [317]. Подібним чином у 35% осіб з гепатоцелюлярною карциномою або нирковоклітинною карциномою, в яких також повідомлялося про дефіцит вітаміну D, гіпофосфатемію та вторинний гіперпаратиреоз та які отримували лікування сорафенібом, була описана стеаторея, що усувалася при застосуванні ЗФТ [318]. У пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами (gastrointestinal stromal tumor — GIST), які отримували лікування сунітинібом, описано розвиток значної атрофії ПЗ, але не ЗНПЗ, порівняно з контрольною групою [319]. Крім того, було виявлено значуще зменшення об'єму ПЗ в осіб з колоректальним раком після терапії бевацизумабом, але у жодного з них не розвинулася ЗНПЗ [320].

Питання 11.8. Якою є поширеність ЗНПЗ при рідкісних/спадкових захворюваннях?

Положення 11.8.

ЗНПЗ може виникати у пацієнтів із синдромом Швахмана — Бодіана — Даймонда (СШБД), синдромом Йохансона — Бліззарда (СІБ), синдромом Пірсона, синдромом Штеєра та іншими рідкісними спадковими захворюваннями. Поширеність ЗНПЗ при цих спадкових хворобах невідома через їх рідкісність.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 98,41%

Коментар: після МВ (див. розділ 7) синдром СШБД є другою найпоширенішою спадковою причиною ЗНПЗ з оціночною частотою 1:50 000 [321]. З віком ЗНПЗ у цих пацієнтів регресує. Хоча у 90% немовлят і дітей раннього віку із СШБД відмічають стеаторею, приблизно половина хворих на другому десятилітті життя має достатню функцію ПЗ і більше не потребує ЗФТ [322].

СІБ, своєрідна вада розвитку носа з гіпо- або аплазією крил носа та олігодонтією постійних зубів, проявляється вродженою ЗНПЗ [323]. Початок ЗНПЗ при СІБ може бути відстрочений до підліткового віку [324].

Повідомлялося про ЗНПЗ при синдромі Пірсона [325], синдромі Штеєра [326], у пацієнтів з повною або неповною агенезією ПЗ [327, 328], гетерозиготними мутаціями гена *HNF1B* [329, 330],

ізолюваними спадковими дефіцитами травних панкреатичних ферментів або дуоденальної ентеропептидази (ентерокінази) [331], а також мутаціями гена хімотрипсинаподібної еластази (chymotrypsin-like elastase — CELA). Крім того, описано, що мутації гена карбоксил-ефірної ліпази (carboxyl ester lipase — CEL) спричиняють синдром ЦД та зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ [332].

Питання 11.9. Якою є поширеність ЗНПЗ при інфекційних захворюваннях?

Положення 11.9.

Низькі рівні ФЕ-1 спостерігаються у 20–50% пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. ЗНПЗ при інших інфекційних захворюваннях можлива, але її поширеність невідома.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 93,84%

Коментар: симптоматичну ЗНПЗ зареєстровано у 20–50% пацієнтів з хронічною ВІЛ-інфекцією [333–336]. Опубліковано дані численних досліджень, що вказують на зв'язок між бактеріальними патогенами та ГП [337]. Однак наявні публікації переважно низької якості та є застарілими. Туберкульоз було описано в одного пацієнта, який колись отримував панкреатичні екстракти для лікування ЗНПЗ; однак частота ЗНПЗ при туберкульозі невідома [338]. До паразитів, з якими пов'язують ГП, належать *Ascaris lumbricoides*, *Fasciola hepatica* та *Echinococcus granulosus* [337]. В одному з найбільших досліджень в індійській ендемічній зоні було виявлено аскаридоз у 23% пацієнтів з ГП, однак дані щодо ЗНПЗ відсутні [339].

Питання 11.10. Якою є поширеність ЗНПЗ при хронічних захворюваннях печінки/жовчовивідних шляхів?

Положення 11.10.

Немає переконливих доказів наявності ЗНПЗ у пацієнтів із хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи, окрім як при надмірному вживанні алкоголю (див. Положення 11.2 щодо ЗНПЗ при стеатотичній хворобі печінки та неалкогольний жировий хворобі ПЗ).

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 98,48%

Коментар: зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ рідко спостерігається у пацієнтів із захворюваннями жовчовивідних шляхів або печінки [340]. У ретроспективному аналізі 37 осіб (10 дітей і 27 дорослих), яким було виконано ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію з приводу кіст жовтого, не виявлено ознак ЗНПЗ [341]. У дослідженні за участю 40 дітей з позапечінковим і внутрішньопечінковим холестазом рівень ФЕ-1 перебував у межах норми [342]. Нормальна зовнішньосекреторна функція ПЗ була продемонстрована за допомогою секретин-панкреозимінової проби у п'яти пацієнтів з хворобою Вільсона без або з цирозом печінки, але без портальної гіпертензії [343].

Питання 11.11. Якою є поширеність ЗНПЗ при хронічній нирковій недостатності/хронічній уремії?

Положення 11.11.

За наявними даними, поширеність ЗНПЗ при хронічних захворюваннях нирок сягає 72% пацієнтів. Однак ці дослідження були низької якості.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 92,30%

Коментар: секреція ПЗ, оцінена за допомогою секретин-панкреозимінової проби, була порушена у 72% пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) [344]. Результати іншого дослідження з використанням того ж методу показали значуще зниження секреції амілази, загального секреторного об'єму і секреції бікарбонатів у осіб із ХХН [345]. Особливих даних щодо ЗНПЗ та ЗФТ у цих пацієнтів немає.

Питання 11.12. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів, які отримують лікування соматостатином?

Положення 11.12.

Серед пацієнтів, які отримують лікування аналогами соматостатину, поширеність ЗНПЗ коливається від 8 до 24%.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 98,48%

Коментар: аналоги соматостатину (АСС) значуще інгібують секрецію панкреатичних ферментів і пригнічують вивільнення гормонів, зокрема секретину, холецистокініну і мотиліну [346–349]. У дослідженні за участю пацієнтів, які отримували ланреотид окремо або в комбінації з інтерфероном альфа, стеаторею було виявлено у 8% хворих, які отримували монотерапію ланреотидом, але вона не спостерігалася у жодного з пацієнтів, яким призначали комбіновану терапію [350]. Секреція ПЗ, оцінена за допомогою аналізу на ФЕ-1, була дещо зниженою у 20% пацієнтів з непанкреатичними нейроендокринними пухлинами, які отримували лікування АСС протягом щонайменше одного року, при цьому у жодного хворого рівень ФЕ-1 не був нижчим за 100 мкг/г [351]. В іншому дослідженні за участю 50 пацієнтів з добре диференційованими нейроендокринними пухлинами (НЕП) ЗНПЗ була зареєстрована у 12 (24%) осіб при медіані 2,9 місяця після початку застосування АСС [352]. Результати кількісного аналізу калу на вміст жирів відхилялися від норми у 17% пацієнтів з НЕП, які отримували терапію АСС, з медіаною часу до розвитку ЗНПЗ 12 місяців [353].

Питання 11.13. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів з пухлинами ПЗ, відмінними від РПЗ?

Положення 11.13.

Поширеність ЗНПЗ у пацієнтів з новоутвореннями ПЗ, відмінними від протокової аденокарциноми, невідома. У більшості досліджень у таких хворих зафіксовано ЗНПЗ після хірургічного втручання. Існує ймовірність розвитку ЗНПЗ у осіб з НЕП ПЗ, яка може бути пов'язана з довготривалим лікуванням АСС.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 92,54%

Коментар: у більшості проведених досліджень ЗНПЗ у пацієнтів з НЕП надано дані щодо функції ПЗ та нутритивного статусу хворих, які отримували лікування АСС (див. Положення 11.12) або після резекції пухлини (див. розділ 8). У ретроспективному дослідженні за участю 82 пацієнтів (хвороба Гіппеля — Ліндау, n=25; множинна ендокринна неоплазія I типу, n=20; спорадичні, n=37), які перенесли резекцію НЕП ПЗ, у жодного з них не було зафіксовано передопераційної ЗНПЗ [354]. У проспективному дослідженні з використанням аналізу на ФЕ-1 секреція ПЗ була знижена у 24% хворих із добре

диференційованим НЕП [352]. Однак в іншому дослідженні результати ФЕ-1 у пацієнтів з гастроентеропанкреатичними НЕП мали тенденцію до зниження, але статистично не відрізнялися, — як у осіб, які отримували лікування АСС, так і без нього [355].

Питання 11.14. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН)?

Положення 11.14.

Низькі рівні ФЕ-1 були зареєстровані у 6,9–56,7% пацієнтів із ХСН.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 88,88%

Коментар: на функцію ПЗ може впливати зниження спланхнічного кровотоку у пацієнтів із ХСН. Секреція ПЗ, оцінена за допомогою аналізу на ФЕ-1, була аномально низькою у 6,9% осіб із ХСН [356]. Крім того, рівень ФЕ-1 був значуще нижчим у пацієнтів із ХСН в порівнянні з контрольною групою [357]. В іншому дослідженні ЗНПЗ була зареєстрована у 56,7% осіб із ХСН і в жодного з учасників з нормальною функцією серця [358]. Пацієнти із ЗНПЗ в цьому дослідженні були рандомізовані в групу ЗФТ або плацебо; і застосування ЗФТ було пов'язане зі значущим покращенням апетиту у цих хворих [358].

Питання 11.15. Якою є поширеність ЗНПЗ у пацієнтів із синдромом Шегрена (СШ)?

Положення 11.15.

Поширеність ЗНПЗ у пацієнтів із СШ коливається в широких межах — від 0% до 63%, залежно від методу діагностики ЗНПЗ. Однак якість доказів є низькою.

Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 92,06%

Коментар: функція ПЗ на основі ВТ-РАВА-тесту була порушена у 37,5% хворих із СШ порівняно з жодним пацієнтом з контрольною групи [359]. У подібному дослідженні у 63% хворих було виявлено порушення функції ПЗ [360]. Дисфункцію ПЗ визначено у 25–33% пацієнтів із СШ за допомогою с-МРХПГ і проби Лунда [361]. Крім того, функція ПЗ, оцінена за допомогою аналізу на ФЕ-1 та дихального тесту з використанням 13С-MTG, була нормальною у 57% осіб з первинним СШ [362].

Обговорення

Першим важливим положенням, досягнутим у цьому документі, є визначення ЗНПЗ як зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ до рівня, що перешкоджає нормальному перетравленню поживних речовин. Це має важливе клінічне значення, оскільки на порогові значення ЗНПЗ може впливати низка факторів, і тому зниження секреції ПЗ не слід вважати синонімом ЗНПЗ.

Загальноприйнято вважати, що зниження секреції ПЗ більш ніж на 90% від норми є необхідним для розвитку мальдигестії [1]. Поширений клінічний сценарій зниженої, але достатньої для нормального перетравлення поживних речовин секреції ПЗ можна визначити не як ЗНПЗ, а як зовнішньосекреторну дисфункцію ПЗ. Цю тезу потрібно враховувати під час діагностики ЗНПЗ в клінічній практиці та в майбутніх клінічних дослідженнях.

Другим важливим наслідком цього визначення є те, що воно ставить під сумнів наявні наукові докази

щодо ЗНПЗ. У багатьох клінічних дослідженнях з вивчення ЗНПЗ як критерій для визначення цієї патології використовують аномальний результат дослідження секреції ПЗ, наприклад аналізу на ФЕ-1, як критерій для визначення ЗНПЗ. Як наслідок, пацієнтам з дисфункцією ПЗ часто помилково встановлюють діагноз ЗНПЗ, що призводить до упереджених результатів досліджень.

Оскільки дослідження для оцінки травлення нутрієнтів є або складними у виконанні (наприклад СФА), або малодоступними (наприклад дихальний тест з використанням 13С-MTG), у цій настанові пропонується як загальне правило проводити загальну оцінку симптомів, пов'язаних із ЗНПЗ, трофологічного статусу та секреції ПЗ для діагностики ЗНПЗ у відповідному клінічному сценарії, доки не стануть загальнодоступними прості та точні методи дослідження травлення. Різна ймовірність ЗНПЗ при різних клінічних станах суттєво впливає на підхід до діагностики цієї патології в клінічній практиці. У цьому документі представлено особливості діагностики ЗНПЗ при різних захворюваннях.

У результаті мальабсорбції поживних речовин абдомінальні та кишкові симптоми і трофологічна недостатність є одними з наслідків ЗНПЗ, які впливають на ЯЖ пацієнтів і асоціюються з довготривалими ускладненнями, пов'язаними з мальнутрицією [17, 23–25, 41, 45, 65–68, 141, 180, 263]. Тому ЗНПЗ завжди потребує лікування, а його цілями є зменшення вираженості симптомів і нормалізація трофологічного статусу. Інші клінічні наслідки ЗНПЗ залежать від конкретного захворювання і описані в цьому документі.

Загалом лікування при ЗНПЗ ґрунтується на дієтологічному консультуванні та підтримці, а також на ЗФТ. Доза ЗФТ має бути індивідуальною і, ймовірно, залежить щонайменше від тяжкості ЗНПЗ та харчових звичок (кількість, калорійність і жирність їжі). Хоча дорослим пацієнтам зазвичай рекомендується початкова доза 40 000–50 000 ОД ліпази під час основних прийомів їжі та половина цієї дози під час перекусів [4], ця доза може бути недостатньою для деяких хворих з тяжкою ЗНПЗ, наприклад з РПЗ та після панкреатодуоденектомії або тотальної панкреатектомії [172, 240]. Кислий внутрішньопросвітний рН кишечника є відомим фактором, що впливає на ефективність ЗФТ, тому може знадобитися додавання ІПП до ЗФТ [102, 103]. У цьому документі викладено особливості терапії ЗНПЗ при різних захворюваннях.

Попри велику кількість опублікованих результатів досліджень, наукові доказові дані щодо ЗНПЗ є досить слабкими. Зміна розуміння ЗНПЗ як зниження секреції ПЗ, достатньо серйозного, щоб вплинути на засвоєння поживних речовин, означає, що відповідна частка раніше опублікованих досліджень більше не відповідає новому визначенню.

З огляду на визначення ЗНПЗ, представлене в цій настанові, фактична поширеність ЗНПЗ при різних захворюваннях ПЗ, операціях на ПЗ та ШКТ, а також при інших клінічних станах залишається значною мірою невідомою. Більшість досліджень спираються

на результати аналізу на ФЕ-1, який відображає секрецію, але не травну здатність ПЗ. Хоча аналіз на ФЕ-1 є досить чутливим для діагностики ЗНПЗ, його специфічність не є вищою за ймовірність. Поширеність ЗНПЗ може бути завищеною за різних клінічних сценаріїв. Тому існує потреба в нових епідеміологічних дослідженнях за участю пацієнтів з діагнозом ЗНПЗ на основі поточних рекомендацій.

Розробка методу або біомаркера для діагностики ЗНПЗ є нагальною потребою. CFA залишається основним методом діагностики ЗНПЗ. Однак він є складним у виконанні, неприємним і обтяжливим для пацієнтів. Багатообіцяльною альтернативою аналізу на CFA є дихальний тест з використанням ¹³C-MTG, але наразі він доступний лише в обмеженій кількості країн і все ще потребує стандартизації [55]. Слід заохочувати дослідження нових біомаркерів для діагностики ЗНПЗ.

Лікування при ЗНПЗ — це ще одна сфера, в якій досі існує багато незадоволених потреб. За винятком клінічних випробувань з включенням пацієнтів на основі результату CFA, для більшості інших досліджень ЗФТ характерна систематична похибка через неналежне включення хворих. З іншого боку, вимога використовувати CFA як основний показник для оцінки ефективності ЗФТ у пацієнтів із ЗНПЗ суттєво обмежує включення пацієнтів у клінічні дослідження. У зв'язку із цим дихальний тест з використанням ¹³C-MTG є набагато простішим і, ймовірно, настільки ж ефективним, як і аналіз на CFA [55, 56], але дихальний тест ще не схвалений регуляторними органами з контролю за лікарськими засобами. Інші результати, такі як зменшення вираженості симптомів, покращення ЯЖ за результатами використання опитувальників для оцінки результатів лікування за оцінкою пацієнтів (patient reported outcomes — PRO) та покращення трофологічного статусу, є клінічно значущими.

Більшість наявних доказів щодо застосування ЗФТ ґрунтується на даних щодо ферментних препаратів, які містять дрібні гранули, вкриті кишково-розчинною оболонкою, свинячого походження [15, 17, 63, 184]. Інші препарати, навіть ті, що наявні

в продажу в окремих країнах, оцінювалися набагато менше. Крім того, через обмеженість виробничих потужностей свинячих ферментів існує нагальна потреба в нових ферментних препаратах з інших джерел.

Оптимальна і максимально ефективна доза ферментів при різних захворюваннях і клінічних станах, взаємозв'язок між дозою ферментів і клінічним ефектом, а також важливість модифікації внутрішньопрохідного рН для забезпечення ефективності ЗФТ — це ті питання, які потребують більш достовірних доказів.

Висновок

У цій мультидисциплінарній доказовій європейській клінічній настанові систематично розглянуто визначення, патогенез, клінічні наслідки, діагностику, лікування та моніторинг ЗНПЗ при різних клінічних станах і досягнуто консенсусу. У ній також висвітлено незадоволені потреби та сфери, де наукові докази є недостатніми або взагалі відсутні, з метою спрямування майбутніх досліджень у цій царині. ЗНПЗ пов'язана з мальдигестією та мальабсорбцією поживних речовин, що призводить до виникнення симптомів кишкової мальабсорбції та дефіциту нутрієнтів, які негативно впливають на ЯЖ пацієнтів та асоціюються з довготривалими ускладненнями та смертністю. Поряд з належним лікуванням первинного захворювання, що спричиняє ЗНПЗ, важливо володіти інформацією про те, коли і як діагностувати ЗНПЗ, призначати оптимальну терапію, якими є цілі лікування, а також здійснювати належний моніторинг пацієнтів, щоб знизити ризик ускладнень і покращити ЯЖ та виживаність хворих із ЗНПЗ.

Дякуємо ТОВ «РедБіз Лабораторія Медичного Бізнесу» від редакції журналу «Вісник Клубу панкреатологів» за вагомому допомозі у перекладі, редагуванні та програмному забезпеченні публікації.

Високо цінуємо ваш професіоналізм, відповідальність і увагу до деталей. Ваша підтримка сприяє підвищенню якості та доступності наукових матеріалів

Список літератури знаходиться в редакції та доступний за запитом на електронну пошту: redmed.dm@gmail.com

УДК 616.37-008.64(083.132)(4-UEG, EPC, EDS, ESPGHAN, ESDO, ESPCG)
doi: 10.33149/vkp.2025.01.01

UA

Європейська настанова з діагностики та терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози: доказові положення Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації (UEG), Європейського клубу панкреатологів (EPC), Європейського товариства хірургії органів травлення (EDS), Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN), Європейського товариства онкології органів травлення (ESDO) та Європейського товариства первинної гастроентерологічної допомоги (ESCPG)

J. Enrique Dominguez-Muñoz¹, Miroslav Vujasinovic², Daniel de la Iglesia³, Djuna Cahen⁴, Gabriele Capurso⁵, Natalya Gubergrits⁶, Peter Hegyi⁷, Pali Hungin⁸, Johann Ockenga⁹, Salvatore Paiella¹⁰, Lukas Perkhof¹¹, Vinciane Rebours¹², Jonas Rosendahl¹³, Roberto Salvia¹⁰, Isabelle Scheers¹⁴, Andrea Szentesi¹⁵, Stefanos Bonovas¹⁶, Daniele Piovani¹⁶, J. Matthias Löhr¹⁷, on behalf of the European PEI Multidisciplinary Group

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain;

²Department of Medicine, Karolinska Institutet and Department of Upper Abdominal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden;

³Department of Gastroenterology, University Hospital Puerta de Hierro, Madrid, Spain;

⁴Department of Gastroenterology & Hepatology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands;

⁵Department of Gastroenterology, San Raffaele University Hospital, Milan, Italy;

⁶Into-Sana Multi-Field Clinic, Odesa, Ukraine;

⁷Translational Pancreatology Research Group, Interdisciplinary Centre of Excellence for Research Development and Innovation University of Szeged, Hungary;

⁸Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, United Kingdom;

⁹Department of Gastroenterology, Endocrinology and Clinical Nutrition, Klinikum Bremen Mitte, Bremen, Germany;

¹⁰Unit of Pancreatic Surgery, University of Verona Hospital Trust, Verona, Italy;

¹¹Section of Interdisciplinary Pancreatology, Department of Internal Medicine I, Ulm University Hospital, Ulm, Germany; ¹²Department of Pancreatology, Beaujon Hospital, DMU Digest, AP-HP, Clichy, France;

¹³Department of Internal Medicine I, Martin Luther University, Halle, Germany;

¹⁴Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium;

¹⁵Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Hungary;

¹⁶Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan, Italy;

¹⁷Department of Clinical Sciences, Karolinska Institutet and Department of Upper Abdominal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Ключові слова: кістозний фіброз, діабет, діагностика, фекальна еластаза, рекомендації, мальнутриція, панкреатектомія, рак підшлункової залози, замісна терапія ферментами підшлункової залози, екзокринна недостатність підшлункової залози, панкреатит, стеаторея, лікування, зменшення маси тіла

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ) визначається як зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) нижче за рівень, який забезпечує нормальне засвоєння поживних речовин. Захворювання ПЗ та операції на ПЗ є основними причинами ЗНПЗ, але інші захворювання та операції на верхніх відділах ШКТ також можуть впливати на травну функцію ПЗ. ЗНПЗ може спричиняти симптоми мальабсорбції поживних речовин і дефіциту поживних речовин, які впливають на якість життя та підвищують захворюваність і смертність. Не існує методу обстеження, який би дозволив діагностувати ЗНПЗ. Тому діагностика має ґрунтуватися на загальній оцінці симптомів, харчового статусу та дослідженні секретії ПЗ (наприклад фекальної еластази-1). Замісна ферментна терапія разом з дієтичними порадами та підтримкою є наріжними каменями терапії при ЗНПЗ. Діагностика та лікування ЗНПЗ в різних країнах і закладах дуже різняться, а також існують значні розбіжності щодо того, кого і як діагностувати та лікувати. Відповідно до концепції UEG щодо розробки високоякісних клінічних настанов було розроблено Європейську мультидисциплінарну настанову з діагностики та лікування пацієнтів із ЗНПЗ. Ця доказова настанова підсумовує поширеність, клінічні наслідки та загальний підхід до діагностики й лікування ЗНПЗ, а також специфіку ЗНПЗ в різних клінічних станах. Насамкінець обговорюються незадоволені потреби в майбутніх дослідженнях.

EN European guideline for the diagnosis and therapy of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based statements

J. Enrique Dominguez-Muñoz¹, Miroslav Vujasinovic², Daniel de la Iglesia³, Djuna Cahen⁴, Gabriele Capurso⁵, Natalya Gubergits⁶, Peter Hegyi⁷, Pali Hungin⁸, Johann Ockenga⁹, Salvatore Paiella¹⁰, Lukas Perkhof¹¹, Vinciane Rebours¹², Jonas Rosendahl¹³, Roberto Salvia¹⁰, Isabelle Scheers¹⁴, Andrea Szentesi¹⁵, Stefanos Bonovas¹⁶, Daniele Piovan¹⁶, J. Matthias Löhr¹⁷, on behalf of the European PEI Multidisciplinary Group

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain;

²Department of Medicine, Karolinska Institutet and Department of Upper Abdominal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden;

³Department of Gastroenterology, University Hospital Puerta de Hierro, Madrid, Spain;

⁴Department of Gastroenterology & Hepatology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands;

⁵Department of Gastroenterology, San Raffaele University Hospital, Milan, Italy;

⁶Into-Sana Multi-Field Clinic, Odesa, Ukraine;

⁷Translational Pancreatology Research Group, Interdisciplinary Centre of Excellence for Research Development and Innovation University of Szeged, Hungary;

⁸Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, United Kingdom;

⁹Department of Gastroenterology, Endocrinology and Clinical Nutrition, Klinikum Bremen Mitte, Bremen, Germany;

¹⁰Unit of Pancreatic Surgery, University of Verona Hospital Trust, Verona, Italy;

¹¹Section of Interdisciplinary Pancreatology, Department of Internal Medicine I, Ulm University Hospital, Ulm, Germany; ¹²Department of Pancreatology, Beaujon Hospital, DMU Digest, AP-HP, Clichy, France;

¹³Department of Internal Medicine I, Martin Luther University, Halle, Germany;

¹⁴Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium;

¹⁵Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Hungary;

¹⁶Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan, Italy;

¹⁷Department of Clinical Sciences, Karolinska Institutet and Department of Upper Abdominal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Key words: cystic fibrosis, diabetes, diagnosis, fecal elastase, guidelines, malnutrition, pancreatectomy, pancreatic cancer, pancreatic enzyme replacement therapy, pancreatic exocrine insufficiency, pancreatitis, steatorrhea, treatment, weight loss

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) is defined as a reduction in pancreatic exocrine secretion below a level that allows normal digestion of nutrients. Pancreatic

disease and pancreatic surgery are the main causes of PEI, but other conditions and upper gastrointestinal surgery can affect the digestive function of the pancreas. PEI can cause symptoms of nutrient malabsorption and nutritional deficiencies, which affect quality of life and increase morbidity and mortality. There is no test allowing for the diagnosis of PEI. Diagnosis should therefore be based on a global assessment of symptoms, nutritional status and a pancreatic secretion test (e.g. faecal elastase). Pancreatic enzyme replacement therapy, together with dietary advice and support, are the cornerstones of PEI therapy. The diagnosis and

treatment of PEI varies widely between countries and centres, and there is considerable discrepancies as to whom and how to diagnose and treat. Following the United European Gastroenterology framework for the development of high-quality clinical guidelines, the European multidisciplinary guideline on the diagnosis and treatment of PEI has been developed. This evidence-based guideline summarises the prevalence, clinical impact and general diagnostic and therapeutic approach to PEI, as well as the specifics of PEI in different clinical conditions. Finally, unmet needs for future research are discussed.