

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-60-65>

Нутритивный статус больных, перенесших резекцию поджелудочной железы

Малых М. В.¹, Дубцова Е. А.¹, Винокурова Л. В.¹, Кирюкова М. А.¹, Бордин Д. С.^{1, 2, 3}

¹ Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86с6, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

³ Тверской государственный медицинский университет

Для цитирования: Малых М. В., Дубцова Е. А., Винокурова Л. В., Кирюкова М. А., Бордин Д. С. Нутритивный статус больных, перенесших резекцию поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;195(11): 60–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-60-65

✉ Для переписки:

Малых Марина Васильевна
m.malykh@mknc.ru

Малых Марина Васильевна, м.н.с. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей

Дубцова Елена Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей

Винокурова Людмила Васильевна, д.м.н., вед. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей

Кирюкова Мария Анатольевна, м.н.с. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины факультета последипломного образования

Резюме

После проксимальной и дистальной резекций поджелудочной железы (ПЖ) часто развивается нарушение её экзокринной функции. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) характеризуется сниженной секрецией панкреатических ферментов, в результате чего нарушается переваривание и всасывание питательных веществ. Клинические проявления ЭНПЖ и, как следствие, изменения нутритивного статуса значительно влияют на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, резекция поджелудочной железы, нутритивный статус

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-60-65>



Nutritional status of patients undergoing pancreatic resection

M. V. Malykh¹, E. A. Dubtsova¹, L. V. Vinokurova¹, M. A. Kiryukova¹, D. S. Bordin^{1, 2, 3}

¹ Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov; 86 bld. 6 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Yevdokimov; 20–1 Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russian Federation

³ Tver State Medical University; 4 Sovetskaya st., Tver, 170100, Russian Federation

For citation: Malykh M. V., Dubtsova E. A., Vinokurova L. V., Kiryukova M. A., Bordin D. S. Nutritional status of patients undergoing pancreatic resection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;195(11): 60–65. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-60-65

Marina V. Malykh, MD, Junior Research Fellow, Pancreatic and Biliary Diseases Department; ORCID: 0000 0002 2480 5191

Elena A. Dubtsova, MD, PhD, Chair of Pancreatic and Biliary Diseases Department; ORCID: 0000–0002–6556–7505

Lyudmila V. Vinokurova, MD, PhD, Leading researcher, Pancreatic and Biliary Diseases Department; ORCID: 0000–0002–4556–4681

Maria A. Kiryukova, MD, Junior Research Fellow, Pancreatic and Biliary Diseases Department; ORCID: 0000–0002–6946–3826

Dmitry S. Bordin, MD, PhD, Head of Department of Pancreatic, Biliary, and Upper Digestive tract disorders; Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; Professor, Chair of Outpatient Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education; ORCID: 0000–0003–2815–3992

✉ Corresponding author:

Marina V. Malykh
m.malykh@mknc.ru

Summary

Changes in the exocrine function of the pancreas often develops after proximal and distal resections. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is characterized by a reduced secretion of pancreatic enzymes, because of which the digestion and absorption of nutrients is impaired. Clinical manifestations of EPI and, as a consequence, changes in nutritional status significantly affect the quality of life of patients.

Keywords: exocrine pancreatic insufficiency, pancreas resection, nutritional status

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Основным методом лечения многих доброкачественных и злокачественных заболеваний панкреатобилиарной области остается резекция поджелудочной железы (ПЖ) [1, 2, 3]. Совершенствование хирургической техники и улучшение медикаментозной поддержки пациентов в пред-, интра- и послеоперационном периоде привели к уменьшению летальности и хирургических осложнений, при этом существенное внимание привлекает проблема диагностики и компенсации нарушенных функций поджелудочной железы [2]. Одним из значимых послеоперационных последствий является развитие функциональной недостаточности ПЖ [4, 5]. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) после проксимальной и дистальной резекции может привести к нарушению питания и потере веса. Следствием нарастания клинических симптомов ЭНПЖ (стеаторея, метеоризм, изменение частоты и консистенции стула), является не только ухудшение нутритивного статуса и снижение качества жизни больных, но и сокращение ее продолжительности [6, 7].

Благодаря большому резерву функциональная недостаточность ПЖ редко проявляется клиническими симптомами на ранних стадиях. Стеаторея развивается при снижении секреции липазы более 90% от нормы [6, 8]. Стертая клиническая

манифестация ЭНПЖ может быть связана с тем, что пациенты сознательно или подсознательно изменяют рацион, ограничивая потребление белков и/или жиров, что приводит к маскировке симптомов [9]. При этом больные с «компенсированной» ЭНПЖ также имеют высокий риск дефицита питательных веществ, в частности, жирорастворимых витаминов и микроэлементов [8].

Послеоперационные метаболические процессы и адаптационно-компенсаторные механизмы отличаются в зависимости от типа операции. Резекции ПЖ могут привести к утрате антро-фундального и дуодено-фундального рефлексов [10]. Кроме того, в результате анатомической реконструкции возникает асинхронность между секрецией ферментов ПЖ и желчи, происходит связывание солей желчных кислот с плохо переваренными белками, углеводами и клетчаткой, приводящее к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, что еще больше способствует развитию желудочно-кишечных симптомов [11]. Вследствие сложной хирургической техники проведения панкреатодуоденальной резекции (ПДР), вовлечения нескольких органов, данная группа пациентов подвергается более высокому риску нутритивных осложнений по сравнению с группой больных после дистальной резекции (ДР), при которой удаляется хвостовая

часть ПЖ с сохранением нормальной анатомии и физиологии [12]. Небольшой объем резекции ПЖ в сочетании с нарушением физиологического транзита химуса при ПДР приводит к значительному изменению пищеварительной функции [13]. В исследовании Miyamoto и соавт. у 24 из 61 больных раком поджелудочной железы (РПЖ) остаточный объем поджелудочной железы после ДР был менее порогового значения ($<0,35$ согласно ROC-кривым) и у 21 из 24 больных (87%) была диагностирована послеоперационная ЭНПЖ [14]. По данным мета-анализа, который включал 910 пациентов, послеоперационная ЭНПЖ развилась у 91 (44%) из 209 пациентов после ПДР по поводу доброкачественных образований [15]. По данным Andreasi и соавторов, у 118 пациентов из 276, прооперированных по поводу нейроэндокринной опухоли ПЖ, развилась ЭНПЖ, среди них 58% составили пациенты после ПДР и 41% после ДР, что также подтверждает более высокий риск развития ЭНПЖ после проксимальной резекции ПЖ ($P < 0,0001$) [16].

В исследованиях Tjaden и Nell изучалось функциональное состояние ПЖ и качество жизни пациентов после резекции ПЖ, при этом больший акцент был сделан на взаимосвязь между хирургической техникой и исходом [17, 18]. Tjaden и соавт. отметили развитие послеоперационной ЭНПЖ у 20 (41%) пациентов из 52, в 2 случаях был диагностирован сахарный диабет [17]. В голландском ретроспективном исследовании проводился анализ ранних и поздних послеоперационных осложнений у 58 пациентов с нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Развитие эндокринной или экзокринной недостаточности наблюдалось у 23% больных [18]. Таким образом, резекция ПЖ нередко приводит к нарушению её экзокринной функции.

Нутритивный статус при заболеваниях ПЖ широко изучается, однако большинство авторов определяют исследуемые группы по нозологии и не всегда указывают частоту возникновения ЭНПЖ в конкретных случаях [19, 20]. Поэтому определение распространенности клинических и антропометрических признаков недостаточности питания, развивающихся на фоне ЭНПЖ, вызывает затруднения.

Как было показано Lindkvist и соавт, нарушение продукции ферментов ПЖ приводит к развитию мальдигестии и мальабсорбции [21], в результате чего нарушается полостное и мембранное пищеварение, усвоение питательных веществ, витаминов и микроэлементов в тонкой кишке. Клинические проявления гиповитаминозов и недостатка микроэлементов развиваются длительно и манифестируют при тяжелых расстройствах, что может привести к формированию стойких органических нарушений, которые требуют более продолжительной коррекции [22].

В качестве отправного критерия диагностики изменения нутритивного статуса и ЭНПЖ принято ориентироваться на клинические симптомы. В исследовании Latenstein и соавт. 62 из 153 пациентов (41%) сообщили о клинических проявлениях ЭНПЖ, таких как утомляемость, бессонница и диарея после ПДР и ДР. При этом у 30 (48%) из

них на фоне ферментозаместительной терапии (ФЗТ) симптомы были купированы. Сахарный диабет развился у 22 пациентов, что составило 14% [23]. В проспективном исследовании Heerkens и соавт. отмечено, что из 68 пациентов, перенесших резекцию ПЖ по поводу злокачественных новообразований панкреатобилиарной области, 45% пациентов беспокоило изменение частоты ($P = 0,001$) и консистенции стула. Диарея была клинически выражена через 1, 3 и 6 месяцев ($P = 0,027$, $P = 0,010$ и $P = 0,022$ соответственно). За период от 1 до 12 месяцев после операции процент пациентов, страдающих метеоризмом, варьировал от 29% до 43%, однако это могло быть связано с уменьшением количества наблюдаемых больных. Лабораторные исследования относительно ЭНПЖ не проводились [1]. В исследовании Saluja и соавт., среди 102 пациентов более чем у 80% через 2 года после ПДР по поводу ампулярного рака лабораторно диагностирована тяжелая ЭНПЖ, хотя клинически стеаторея прослеживалась лишь у 16 (15,6%) [24].

Использование оценки массы тела и индекса массы тела (ИМТ) для определения статуса питания является предметом многочисленных споров, главным образом, из-за отсутствия стандартизации. Процентное снижение веса в течение 6-месячного периода считается наиболее значимым клиническим маркером недостаточности питания [25]. Тем не менее, потеря веса не включает определение общего состава тела и во многом зависит от изменения количества жидкости в организме [9]. Изолированная оценка ИМТ также имеет ограниченное применение, поскольку не учитывается преморбидное состояние пациентов и снижение объема мышечной массы (саркопении) [7]. Отсутствие ретроспективных последовательных данных об изменениях массы тела и ИМТ по отношению к ЭНПЖ предполагает, что эти факторы сами по себе имеют ограниченную значимость для диагностики нарушения экзокринной функции ПЖ.

В литературе недостаточно данных о взаимосвязи ЭНПЖ и других антропометрических показателей, таких как определение силы захвата, толщины кожной складки, окружности середины плеча. Чаще эти параметры используются в рамках предоперационной подготовки для комплексной оценки статуса питания с целью его коррекции [26].

Некоторые авторы рекомендуют использовать универсальный тест скрининга мальнутриции (MUST) и первую часть опросника оценки питания MNA [7, 20]. Аналогичным образом, полезным инструментом является субъективная глобальная оценка (SGA). Анкеты включают ИМТ, необоснованную потерю веса, объем ежедневной активности и количество потребляемой пищи с субъективной точки зрения, также опросники могут быть интегрированы с антропометрическими и/или биохимическими данными (окружность плеча, альбумин, преальбумин).

Итак, после резекции поджелудочной железы в той или иной степени развивается ЭНПЖ, которая при отсутствии медикаментозной коррекции может привести к дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), микроэлементов, остеопорозу и дисбалансу электролитов [6]. Дефицит

витамина А может вызвать ксерофтальмию и куруную слепоту [27]. Дефицит витамина Е способствует появлению неврологических симптомов (мозжечковая атаксия, арефлексия, потеря осознания и боли), офтальмоплегии, птоза и мышечной слабости. Результатом дефицита витамина К является повышенная склонность к экхимозам, гематомам, спонтанным, чаще носовым, кровотечениям. Поскольку дефицит витамина D может привести к остеопении и формированию патологических переломов, важно его диагностировать на ранних стадиях [28]. Исследователи не всегда проводили параллель между дефицитом витаминов и ЭНПЖ после резекции ПЖ. В ранних исследованиях сообщалось, что у пациентов редко развиваются клинические симптомы дефицита витамина А [29, 30], что могло быть связано с короткой продолжительностью жизни после резекции ПЖ. В сообщении Sharma и соавт. упоминалось о развитии ксерофтальмии у 12-летнего ребенка через 3 года после операции Фрея по поводу кальцифицирующего панкреатита, при этом анализ уровня ретинола и 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови продемонстрировал значительное снижение их концентрации [31]. Многоцентровое исследование выявило у пациентов с ХП дефицит витамина D и К в 56% и 32% случаев соответственно [32]. По данным других авторов, дефицит витамина D развивается в 62,5% случаев, а недостаточность витаминов А и Е в 35,2% и 17,7% соответственно. Развитие остеопении и/или остеопороза диагностировано в 68,9% [33].

В ряде исследований определялось изменение концентрации нескольких лабораторных маркеров питания одновременно: витамины, минералы, микроэлементы и белки плазмы [20, 34, 35]. В исследовании Murphy и соавт. проводился анализ сыворотки 48 пациентов со злокачественным новообразованием панкреатобилиарной области до хирургического лечения. Наиболее часто наблюдался дефицит цинка, витамина D, селена и железа. Снижение уровня цинка было выявлено у 83% пациентов, недостаточность витамина D – у 57%. Низкий уровень селена наблюдался реже (24%), так же, как и дефицит железа, характеризующийся низким насыщением трансферрина (23%). Следовательно, можно предположить, что дефицит витаминов и микроэлементов, который присутствует до резекции ПЖ, может усугубиться при развитии послеоперационной ЭНПЖ [34]. В недавно опубликованных исследованиях недостаточность цинка у пациентов с патологией ПЖ выявлена в 20–26%, однако достоверной связи его снижения с ЭНПЖ не было выявлено [20, 35]. Подобные результаты получены в исследовании Vujasinovic и соавт. у пациентов с ХП [35]. Предполагается наличие взаимосвязи между уровнем альбумина и микроэлементов (магний и цинк) в плазме у больных ХП [20].

В проспективном исследовании у пациентов с ХП и ЭНПЖ определялась тенденция к повышению уровня общего белка, альбумина, витамина D, магния, трансферрина и железа на фоне ФЗТ [36]. В исследовании Yu и соавт. у 33 (68%) пациентов из 48 с послеоперационной ЭНПЖ диагностирован

дефицит цинка [37]. В более раннем исследовании у 10 пациентов после панкреатодуоденэктомии Armstrong и соавт. диагностировали недостаточность микроэлементов (цинк, железо, селен) и жирорастворимых витаминов практически в 40–50% случаев [38]. Недостаточность микроэлементов и витаминов была купирована на фоне ФЗТ [37, 38].

Таким образом, ЭНПЖ приводит к гиповитаминозу или усугубляет уже имеющийся дефицит витаминов и микроэлементов. По данным параметрам можно предположить о развитии ЭНПЖ и начать её коррекцию на ранних этапах.

Степень метаболических нарушений может быть определена таким параметром как скелетно-мышечный индекс – критерий саркопении [39]. Первичная саркопения – это постепенное, прогрессирующее с возрастом, атрофическое изменение скелетной мускулатуры, приводящее к потере мышечной массы и силы. Вторичная саркопения развивается при различных патологических процессах, таких как злокачественные, воспалительные и нейродегенеративные заболевания [40]. По данным компьютерной томографии (КТ) возможно определить мышечную массу, и поэтому данный метод широко используется для оценки операционного риска у больных раком поджелудочной железы [41]. Для определения скелетно-мышечного индекса (СМИ) чаще применяются два последовательных аксиальных среза на уровне третьего поясничного позвонка, рассчитывается общая площадь всех поперечнополосатых мышц, входящих в зону сканирования. СМИ является отношением полученной суммы к квадрату показателя роста пациента. Саркопения диагностируется, если СМИ ниже $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин. Shintakuya и соавт. в проспективном исследовании показали, что при одно- и многофакторном анализе наличие саркопении было связано с ЭНПЖ как у мужчин ($P < 0,001$), так и у женщин ($P < 0,012$) [42]. Однако исследований по оценке скелетно-мышечного индекса как показателя ЭНПЖ и нутритивного статуса больных после резекции ПЖ не проводилось [6].

Анализ клинических, антропометрических и лабораторно-инструментальных показателей, отражающих морфо-функциональное состояние организма и связанных с питанием пациента, позволит начать медикаментозную и немедикаментозную коррекцию на ранних этапах [22]. При анализе данных рандомизированного исследования, включающего 304 больных, не выявлено значительного влияния ФЗТ на среднюю массу тела пациентов с ВНПЖ после панкреатодуоденэктомии, однако несоблюдение режима дозирования ФЗТ может быть значительным фактором риска снижения веса ($P < 0,001$). При этом отсутствие заместительной ферментной терапии может привести к изменению нутритивного статуса: через три месяца после начала исследования средний уровень преальбумина в сыворотке крови увеличился на $10,9 \text{ мг / дл}$ в группе ФЗТ и на $7,8 \text{ мг / дл}$ в группе плацебо ($P = 0,002$) [43].

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях предлагается не полагаться на клинические симптомы для диагностики ЭНПЖ

после её резекции, а начинать ФЗТ с дозировки не менее 25 000–40 000 единиц липазы на прием пищи [44]. Примечательно, что в клинической практике применяют более низкие дозы. Важность мониторинга экзокринной функции ПЖ и лечения ее недостаточности у пациентов с злокачественным новообразованием ПЖ, независимо от хирургического вмешательства, зависит от влияния статуса питания на прогноз пациентов [7].

Учитывая ограниченные данные, оценка клинических симптомов, массы тела, индекса массы тела и других антропометрических параметров не являются чувствительными методами для диагностики ЭНПЖ из-за высокой вариабельности и множества внешних факторов, но достаточно

информативны в качестве критерия эффективности ФЗТ. Предполагается, что сывороточный уровень витамина Е, магния и плазмы в сыворотке, и особенно – ретинол-связывающий белок, альбумин и преальбумин, могут иметь диагностическую ценность как маркеры ЭНПЖ. Однако, ни один из этих параметров не следует рассматривать изолированно при диагностике ЭНПЖ [45].

Таким образом, существует достаточное количество клинических, лабораторных и инструментальных маркеров нарушения нутритивного статуса. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения информативности вышеуказанных параметров в диагностике ЭНПЖ после её резекции.

Литература | References

- Heerkens H.D., Tseng D.S., Lips I.M., et al. Health-related quality of life after pancreatic resection for malignancy. *Br J Surg*. 2016 Feb;103(3):257–66. doi: 10.1002/bjs.10032.
- Beger H. G. Benign Tumors of the Pancreas-Radical Surgery Versus Parenchyma-Sparing Local Resection-the Challenge Facing Surgeons. *J Gastrointest Surg*. 2018 Mar;22(3):562–566. doi: 10.1007/s11605-017-3644-2.
- Silano F., de Melo Amaral R. B., Santana R. C., Neves V. C., Ardengh J. C., do Amaral P. C. G. Yield of surgery in solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: A case series and literature review. *World J Gastrointest Oncol*. 2021 Jun 15;13(6):589–599. doi: 10.4251/wjgo.v13.i6.589.
- Hallac A., Aleassa E. M., Rogers M., Falk G. A., Morris-Stiff G. Exocrine pancreatic insufficiency in distal pancreatectomy: incidence and risk factors. *HPB (Oxford)*. 2020 Feb;22(2):275–281. doi: 10.1016/j.hpb.2019.06.017.
- Park S.Y., Park K. M., Shin W. Y., Choe Y. M., Hur Y. S., Lee K. Y., Ahn S. I. Functional and morphological evolution of remnant pancreas after resection for pancreatic adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(28):e7495. doi: 10.1097/MD.00000000000007495.
- Khatkov I.E., Maev I. V., Abdulkhakov S. R., et al. Russian consensus on exoand endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):13–26. (in Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890813–26.
Хатьков И. Е., Маев И. В., и др. Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив*. 2018; 90(8):13–26. doi 10.26442/terarkh201890813–26
- Gilliland T.M., Villafane-Ferriol N., Shah K. P., et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients*. 2017 Mar 7;9(3):243. doi: 10.3390/nu9030243.
- Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., et al.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
- Gianotti L., Besselink M. G., Sandini M., et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018 Nov;164(5):1035–1048. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.040.
- Chaudhary A., Domínguez-Muñoz J.E., Layer P., Lerch M. M. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Dig Dis*. 2020;38(1):53–68. doi: 10.1159/000501675.
- Phillips M. E. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatology*. 2015 Sep-Oct;15(5):449–455. doi: 10.1016/j.pan.2015.06.003.
- Petzel M.Q.B., Hoffman L. Nutrition Implications for Long-Term Survivors of Pancreatic Cancer Surgery. *Nutr Clin Pract*. 2017 Oct;32(5):588–598. doi: 10.1177/0884533617722929.
- Sabater L., Ausania F., Bakker O. J., et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Ann. Surg*. 2016; 264(4): 949–958. doi: 10.1097/SLA.0000000000001732.
- Miyamoto R., Inagaki Y., Ikeda N., Oda, T. (2020). Three-dimensional remnant pancreatic volume ratio indicates postoperative pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer patients after distal pancreatectomy. *Pancreatology*. 2020 Jul;20(5):867–874. doi: 10.1016/j.pan.2020.06.018.
- Beger H.G., Mayer B., Poch B. Resection of the duodenum causes long-term endocrine and exocrine dysfunction after Whipple procedure for benign tumors – Results of a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2020 Jun;22(6):809–820. doi: 10.1016/j.hpb.2019.12.016.
- Andreasi V., Partelli S., Capurso G., Muffatti F., Balzano G., Crippa S., Falconi M. Long-Term Pancreatic Functional Impairment after Surgery for Neuroendocrine Neoplasms. *J Clin Med*. 2019 Oct 3;8(10):1611. doi: 10.3390/jcm8101611.
- Tjaden C., Hassenpflug M., Hinz U., Klaiber U., Klaus M., Büchler M. W., Hackert T. Outcome and prognosis after pancreatectomy in patients with solid pseudopapillary neoplasms. *Pancreatology*. 2019 Jul;19(5):699–709. doi: 10.1016/j.pan.2019.06.008.
- Nell S., Borel Rinkes I. H. M., Verkooijen H. M., Bonsing B. A., van Eijck C. H., van Goor H., de Kleine R. H. J., Kazemier G., Nieveen van Dijkum E. J., Dejong C. H. C., Valk G. D., Vriens M. R.; DMSG. Early and Late Complications After Surgery for MEN1-related Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg*. 2018 Feb;267(2):352–356. doi: 10.1097/SLA.0000000000002050.
- Alexandre-Heymann L., Lemoine A. Y., Nakib S., Kapel N., Ledoux S., Larger E. Nutritional markers in patients with diabetes and pancreatic exocrine failure. *Acta Diabetol*. 2019 Jun;56(6):651–658. doi: 10.1007/s00592-019-01294-w.
- Jøker-Jensen H., Mathiasen A. S., Köhler M., Rasmussen H. H., Drewes A. M., Olesen S. S. Micronutrient deficits in patients with chronic pancreatitis: prevalence, risk factors and pitfalls. *Eur J Gastroenterol*

- Hepatol.* 2020 Oct;32(10):1328–1334. doi: 10.1097/MEG.0000000000001866.
21. Lindkvist B., Phillips M. E., Domínguez-Muñoz J. E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol.* 2015 Nov-Dec;15(6):589–97. doi: 10.1016/j.pan.2015.07.001.
 22. Domínguez-Muñoz J.E., D Hardt P., Lerch M. M., Löhr M. J. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017 May;62(5):1119–1130. doi: 10.1007/s10620-017-4524-z.
 23. Latenstein A.E.J., Blonk L., Tjahjadi N. S., de Jong N., et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Long-term quality of life and exocrine and endocrine insufficiency after pancreatic surgery: a multicenter, cross-sectional study. *HPB (Oxford)*. 2021 Apr 28; S1365–182X(21)00112-X. doi: 10.1016/j.hpb.2021.04.012.
 24. Saluja S.S., Kiran S., Mishra P. K., Ramaswamy D., Varshney V. K., Godhi S., Sisodia K. Long-Term Functional Outcome After Pancreatoduodenectomy for Periapillary Carcinoma With Morphological Correlation. *Pancreas*. 2019 Oct;48(9):1182–1187. doi: 10.1097/MPA.0000000000001392.
 25. Loh K.W., Vriens M. R., Gerritsen A., et al. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth J Med.* 2012 Oct;70(8):365–9.
 26. Goonetilleke K.S., Hathurusinghe H. R., Burden S., Siriwardena A. K. Nutritional and anthropometric assessment of the scope for dietary optimization during staging prior to pancreaticoduodenectomy. *JOP.* 2008 Jul 10;9(4):415–21.
 27. de Vries J. J., Chang A. B., Bonifant C. M., Shevill E., Marchant J. M. Vitamin A and beta (β)-carotene supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 9;8(8): CD006751. doi: 10.1002/14651858.CD006751.pub5.
 28. Pathanki A.M., Attard J. A., Bradley E., et al. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2020;11(2):20–31. doi:10.4291/wjgp.v11.i2.20.
 29. Appaswamy S., De Silva D., Tyagi A., Grocott L. E., Heath P. D., Gillow T. Reversible night blindness in a patient with neuroendocrine tumour of pancreas. *Eye (Lond)*. 2005;19(6): 720–2. doi: 10.1038/sj.eye.6701619.
 30. Tiang S., Warne R. Nyctalopia: the sequelae of hypovitaminosis A. *BMJ Case Rep.* 2010 Aug 26;2010: bcr05201012965. doi: 10.1136/bcr.05.2010.2965.
 31. Sharma S., Murthy S. I., Bhate M., Rath V. Xerophthalmia due to vitamin A deficiency following Frey's procedure for chronic calcific pancreatitis. *BMJ Case Rep.* 2021 May 24;14(5): e242710. doi: 10.1136/bcr-2021-242710.
 32. Stigliano S., Waldthaler A., Martinez-Moneo E., et al. Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol.* 2018 Oct 15;9(10):197. doi: 10.1038/s41424-018-0066-8.
 33. Min M., Patel B., Han S., Bocelli L., Kheder J., Vaze A., Wassef W. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018 Sep;47(8):1015–1018. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137.
 34. Murphy D.P., Kanwar M. A., Stell M. D., Briggs M. C., Bowles M. M., Aroori M. S. The prevalence of micronutrient deficiency in patients with suspected pancreaticobiliary malignancy: Results from a specialist Hepato-Biliary and Pancreatic unit. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Jul;47(7):1750–1755. doi: 10.1016/j.ejso.2021.03.227.
 35. Vujasinovic M., Hedström A., Maisonneuve P., Valente R., von Horn H., Löhr J. M., Haas S. L. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2019 Feb 7;25(5):600–607. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.600.
 36. Bideeva T.V., Maev I. V., Kucheryavyy Y. A., et al. [The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy using microencapsulated pancreatin preparations in the correction of nutritional status in patients with chronic pancreatitis: a prospective observational study]. *Ter Arkh.* 2020 Jan 15;92(1):30–35. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000488. PMID: 32598660.
Бидеева Т. В., Маев И. В., Кучерявый Ю. А. и др. Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 1. С. 30–35. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000488. PMID: 32598660
 37. Yu H.H., Yang T. M., Shan Y. S., Lin P. W. Zinc deficiency in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors is associated with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Surg.* 2011 Sep;35(9):2110–7. doi: 10.1007/s00268-011-1170-z.
 38. Armstrong T., Walters E., Varshney S., Johnson C. D. Deficiencies of micronutrients, altered bowel function, and quality of life during late follow-up after pancreaticoduodenectomy for malignancy. *Pancreatol.* 2002;2(6):528–34. doi: 10.1159/000066095.
 39. Pecorelli N., Carrara G., De Cobelli F., Cristel G., Damascelli A., Balzano G., Beretta L., Braga M. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2016 Mar;103(4):434–42. doi: 10.1002/bjs.10063.
 40. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J. P., Bauer J. M., Boirie Y., et al.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412–23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
 41. Carrara G., Pecorelli N., De Cobelli F., Cristel G., Damascelli A., Beretta L., Braga M. Preoperative sarcopenia determinants in pancreatic cancer patients. *Clin Nutr.* 2017 Dec;36(6):1649–1653. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.014.
 42. Shintakuya R., Uemura K., Murakami Y., et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatol.* 2017 Jan-Feb;17(1):70–75. doi: 10.1016/j.pan.2016.10.005.
 43. Kim H., Yoon Y. S., Han Y., Kwon W., et al. Effects of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Body Weight and Nutritional Assessments After Pancreatoduodenectomy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;18(4):926–934.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.061.
 44. Nikfarjam M., Wilson J. S., Smith R. C.; Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust.* 2017 Aug 21;207(4):161–165. doi: 10.5694/mja16.00851.
 45. Phillips M.E., Hopper A. D., Leeds J. S., Roberts K. J., Mc Geeney L., Duggan S. N., Kumar R. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021 Jun;8(1): e000643. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000643.