

# За лаштунками пухлини: екзокринна панкреатична недостатність при раку підшлункової залози або верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Н. В. Беляєва<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ТОВ «Медичний центр «Медікап»», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

<sup>3</sup>Чорноморський національний університет ім. П. Могили, Миколаїв, Україна

**Ключові слова:** екзокринна недостатність підшлункової залози, рак підшлункової залози, пухлини верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, замісна ферментна терапія, разова доза, добове дозування, виживаність.

У клінічній онкопанкреатології існує низка ускладнень, які суттєво впливають на самопочуття пацієнта, але протягом тривалого часу залишаються поза фокусом лікування. Одним з таких станів є екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) — порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ), яке призводить до мальабсорбції, нутритивної недостатності та змін загального катаболізму. Попри її поширеність при різноманітних захворюваннях, ЕНПЗ часто залишається недіагностованою та недостатньо коригованою патологією, ховаючись у тіні підтвердженого онкологічного діагнозу. Найчастіше вона залишається поза лікарським фокусом при веденні хворих на рак ПЗ та / або онкопатологію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

На жаль, статистичні звіти демонструють невтішну динаміку щодо поширеності злоякісних уражень ШКТ. Ще в 2018 р. щорічна всесвітня захворюваність та смертність від раку органів ШКТ перевищили рівень, відповідно, у 4,5 млн та 3,4 млн випадків, серед яких рак ПЗ — одну з найагресивніших форм злоякісних пухлин ШКТ — було виявлено більш ніж у 460 000 пацієнтів [3]. За даними всесвітньої бази GLOBOCAN з епідеміології онкологічних захворювань, яку підтримує Міжнародне агентство з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer — IARC) та Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), у 2022 р. в структурі всесвітньої поширеності різних типів раку злоякісні пухлини ПЗ займали 12-те місце, але серед провідних причин смерті рак ПЗ знаходився на 6-й позиції [5, 17]. За прогнозами, протягом найближчого часу слід очікувати на зростання цих показників: до 2040 р. глобальна захворюваність на рак ПЗ підвищиться на 77%, а смертність — на 79,9% [50]. Фахівці

Європейського товариства раку ПЗ (Pancreatic Cancer Europe — PCE) стверджують, що до 2030 р. рак ПЗ стане другою за частотою причиною смерті в Європі від раку [36].

Наведені несприятливі тенденції дають обґрунтовані підстави очікувати зростання поширеності ЕНПЗ, адже цей стан супроводжує перебіг як доброякісних, так і злоякісних пухлин ПЗ: ЕНПЗ виникає у 66–92 % хворих на протокову аденокарциному ПЗ (pancreatic ductal adenocarcinoma — PDAC), особливо при ураженні голівки залози чи обструкції головної протоки [60], у 10% пацієнтів з кістами та солідними утвореннями ПЗ [56], а також супроводжує перебіг нейроендокринних пухлин у 20% хворих [51]. Експерти Європейської спілки з гастроентерології (United European Gastroenterology — UEG), Європейського клубу панкреатологів (European Pancreatic Club — EPC) на сторінках нещодавно опублікованої практичної настанови з діагностики та лікування ЕНПЗ (2025) підкреслюють, що поширеність ЕНПЗ у хворих на рак ПЗ становить 80% [13]. Згідно з результатами метааналізу 11 досліджень, ЕНПЗ у 3,36 раза частіше виникає за умови локалізації пухлини в голівці ПЗ (відносний ризик (ВР) 3,36; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,07–10,54;  $p=0,04$ ) [27]. Причому поширеність ЕНПЗ зростає одночасно з прогресуванням неопластичного процесу: в одному невеликому проспективному дослідженні, в якому взяли участь хворі на рак голівки ПЗ ( $n=32$ ), відзначено, що на момент діагностування пухлини ЕНПЗ виявлено у 66% пацієнтів, але через 2 міс поширеність цього стану становила вже 92% [57]. Гонконгські вчені підкреслюють високу вірогідність розвитку ЕНПЗ на тлі не тільки злоякісних утворень ПЗ, але й доброякісних кіст ПЗ [7].

## ЕНПЗ при неопластичних захворюваннях: особливості етіопатогенезу

Розвиток ЕНПЗ, яка згідно з положеннями спільної настанови UEG та EPC (2025) визначається як зниження зовнішньої панкреатичної секреції до рівня, не здатного забезпечити нормальне перетравлення нутрієнтів [13], найчастіше асоціюють з раком ПЗ, але така кореляція не є виключною. У низці випадків виникнення ЕНПЗ зумовлене неопластичними ураженнями інших органів верхнього відділу ШКТ, а також наслідками хірургічних втручань — як на самій ПЗ, так і на суміжних органах (шлунку, дванадцятипалій кишці, жовчовивідних шляхах). Залежно від причини виникнення виділяють три групи ЕНПЗ: пов'язана з втратою паренхіми ПЗ, обумовлена інгібуванням або інактивацією секрету ПЗ та постпрандіальною асинхронією секрету ПЗ (рис. 1).

Типовими умовами, які спричиняють виникнення ЕНПЗ на тлі неопластичного ураження ПЗ ще до проведення оперативного лікування, є атрофія та фіброз самої залози, вторинна обструкція головної протоки, зниження секреції холецистокініну та доставки бікарбонату [32]. Проведення оперативного втручання та / або опромінення ПЗ також створюють умови для розвитку ЕНПЗ внаслідок втрати екзокринної тканини залози та постпрандіальної асинхронії [32]. Значне пошкодження нервів після дисекції лімфатичних вузлів під час операції на ПЗ також здатне зумовити асинхронну доставку жовчі та ферментів, зменшення нейрогуморальної стимуляції ПЗ [18].

Втрата паренхіми ПЗ внаслідок оперативних втручань також є доведеним фактором ризику розвитку ЕНПЗ [32]. Найбільш поширеною причиною резекції ПЗ є карцинома головки залози. Резекцію

### Етіологія екзокринної недостатності ПЗ

#### Втрата функціональної паренхіми ПЗ

- Хронічний панкреатит
- Рак ПЗ
- Резекція ПЗ
- Муковісцидоз

#### Пригнічення або інактивація панкреатичної секреції

- Обструкція протоки ПЗ (пухлина головки ПЗ або ампули Фатерова сосочка)
- Зниження ендогенної стимуляції (целиакія, хвороба Крона, цукровий діабет)
- Внутрішньопросвітна інактивація (синдром Золінгера — Еллісона)

#### Постпрандіальна шлунково-кишкова асинхронія

- Резекція шлунка
- Синдром короткої кишки
- Хвороба Крона
- Цукровий діабет

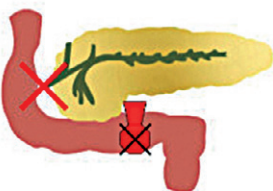
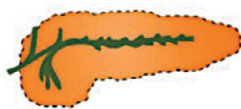


Рис. 1. Етіологія ЕНПЗ [32]

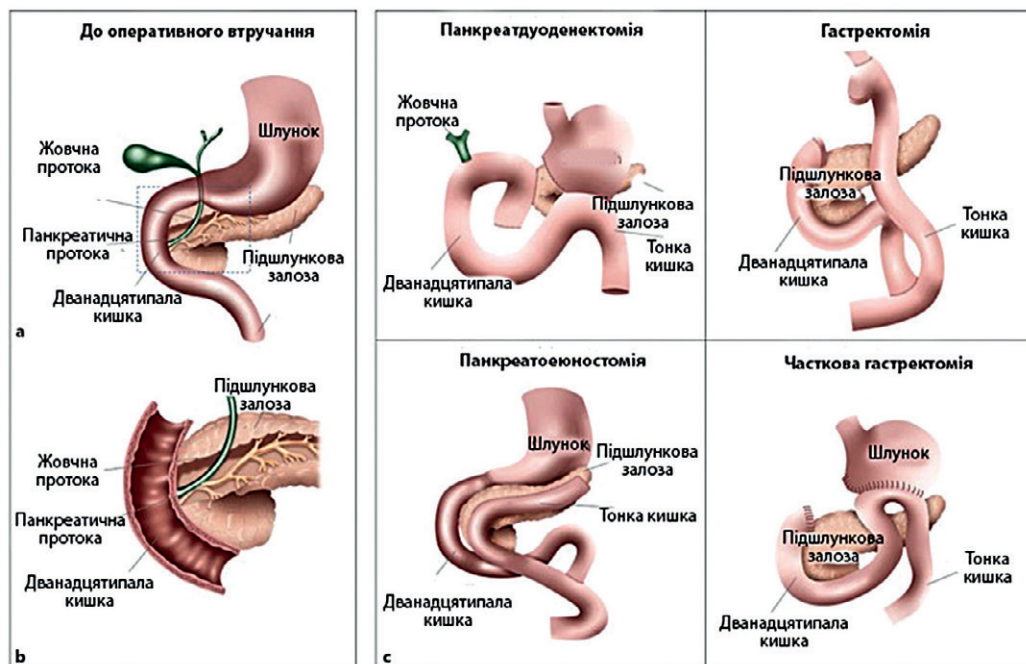
ПЗ також виконують при пухлинах периапулярної ділянки та / або дванадцятипалої кишки, муцинозних новоутвореннях ПЗ зі злякисним потенціалом, нейроендокринних пухлинах та ускладненому перебігу хронічного панкреатиту [32]. Анатомічні та гормональні зміни, які відбуваються внаслідок оперативних втручань на ПЗ, як зі збереженням пілоруса, так і після дистальної та тотальної панкреатектомії, не тільки супроводжуються втратою паренхіми ПЗ, але й призводять до аномального розслаблення дна шлунка, зменшення вироблення холецистокініну, порушення моторної функції шлунка та ПЗ [32].

Руйнування паренхіми ПЗ, яке є максимально вираженим при нерезектабельних пухлинах ПЗ, також супроводжується виникненням ЕНПЗ. Втрата більш ніж 90% паренхіми асоціюється з достовірно високою вірогідністю розвитку ЕНПЗ [13]. ЕНПЗ, яка виникає у 46–100% пацієнтів з резектабельними пухлинами, з подібною високою частотою діагностують у хворих з неоперабельним раком ПЗ: 72–80–100% [27, 46]. Як демонструють дані, наведені S. Partelli та співавторами, екстремальна тяжка ЕНПЗ, визначена авторами як зниження рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1)  $\leq 20$  мкг/г, виникає у 25% осіб з нерезектабельними пухлинами, тяжка ЕНПЗ зі значеннями ФЕ-1 у межах 20–100 мкг/г супроводжує перебіг захворювання у 14% хворих, помірною ЕНПЗ (ФЕ-1 — 100–200 мкг/г) розвивається у 11% пацієнтів з прогресуючим раком ПЗ [48]. При цьому для хворих із ФЕ-1  $\leq 20$  мкг/г характерним є гірший прогноз, ніж для осіб з помірною ЕНПЗ (медіана виживаності: 7 vs 11 місяців, відповідно;  $p=0,031$ ). Підкреслюється, що більш тяжка ЕНПЗ частіше виникає в пацієнтів з раком головки ПЗ, жовтяницею та клінічно значущою стеатореєю [48].

Умови для розвитку ЕНПЗ виникають навіть при оперативних втручаннях, які не зачіпають ПЗ та проводяться на верхніх відділах ШКТ. Яскраву ілюстрацію особливостей виникнення ЕНПЗ в таких випадках наводять А. Chaudhary зі співавторами (рис. 2).

Навіть резекція стравоходу або гастректомія, які не супроводжуються безпосереднім ушкодженням тканини ПЗ, призводять до зміни фізіологічних умов функціонування ПЗ, що також призводить до розвитку ЕНПЗ (табл. 1). Згідно з даними метааналізу 24 досліджень ( $n=1620$ ), ЕНПЗ виникає у 23,0% та 50,4% хворих, які перенесли бариатричне метаболічне втручання та резекцію стравоходу й шлунка відповідно [21]. Тотальна гастректомія та білопанкреатичне шунтування асоційовані з розвитком ЕНПЗ у 66,2% та 44% випадках відповідно [21]. У настанові UEG та EPC (2025) відзначається, що поширеність ЕНПЗ після виконання оперативних втручань на верхніх відділах ШКТ становить 9–67% залежно від типу хірургічної операції [13].

В іншому консенсусному документі, підготовленому представниками Гастроентерологічного товариства Великобританії (British Society of Gastroenterology — BSG), підкреслюється, що ЕНПЗ виникає також під час хіміотерапії та біологічної терапії у пацієнтів зі злякисними пухлинами, а також на тлі радіотерапії та після її закінчення [2].



**Рис. 2.** Патофізіологія виникнення ЕНПЗ при оперативних втручаннях на верхніх відділах ШКТ [6]: а – до виконання операції; б – місце з'єднання протоки ПЗ, жовчної протоки з дванадцятипалою кишкою; с – анатомічні зміни після різноманітних хірургічних втручаннях на ШКТ

**Симптоми ЕНПЗ та злоякісного процесу: перетин ознак**

Перелік типових клінічних ознак ЕНПЗ іноді обмежують саме гастроінтестинальними проявами, вважаючи, що вони включають лише стеаторею (характеризується великим об'ємом калу з неприємним запахом), діарею, втрату маси тіла, метеоризм та абдомінальний біль. У Європейському консенсусі з мальабсорбції (2025) підкреслюється: «Діарея та стеаторея вважаються основними клінічними проявами мальабсорбції, хоча вони є лише частиною широкого спектру клінічних проявів, що варіюють від безсимптомного перебігу до системних ознак» [40].

Безумовно, основним наслідком ЕНПЗ є порушення травлення, що призводить до мальабсорбції, мальнутриції та прогресування дефіциту поживних речовин (альбумін, преальбумін, трансферин, ліпопротеїни, жиророзчинні вітаміни, кальцій, магній, цинк, селен, тіамін, фолієва кислота) [29]. Порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів та білків достовірно корелює зі зменшенням маси тіла,

ступінь втрати якої впливає на виживаність [63]. Дефіцит жиророзчинних вітамінів обумовлює нестачу вітаміну А та розвиток нічної сліпоти; метаболічні ураження (остеомаліяція або остеопороз) виникають через дефіцит вітаміну D, активація окислювального стресу та порушення згортання крові розвиваються внаслідок нестачі вітамінів Е та К відповідно [63]. Дефіцит вітамінів Е та В<sub>12</sub> проковує виникнення неврологічних змін, комбінована нестача вітамінів D та В<sub>12</sub> спричиняє розвиток депресії, яка іноді має досить затяжний характер. Нелікована ЕНПЗ суттєво впливає на якість життя та призводить до низки психічних та фізичних проявів, включаючи часте сечовипускання,

позиви до сечовипускання, втрату апетиту та блювання [29].

Такий класичний погляд на клінічні ознаки ЕНПЗ потребує ретельного перегляду у разі підозри або наявності підтвердженого неопластичного процесу в ШКТ, особливо раку ПЗ, оскільки вони не є специфічними та часто здатні маскуватися під загальноонкологічні прояви (табл. 2). Такі симптоми ЕНПЗ, як прогресування схуднення, стеаторея, диспепсія, здуття, зміни апетиту, часто помилково трактуються як прямий наслідок онкопроцесу або ускладнень специфічного лікування, наприклад, хіміотерапії або оперативного втручання. ЕНПЗ також є частим проявом нейроендокринних пухлин [2].

З іншого боку, сповіщення пацієнта про виявлення злоякісної пухлини завжди супроводжується значним зростанням рівня тривожності та депресії; подібний взаємозв'язок спостерігається у хворих на рак ПЗ [47, 55]. Згідно з даними популяційного дослідження, ризик розвитку клінічно значущої депресії протягом року після підтвердження злоякісної пухлини ПЗ зростає у 3,2 раза (95% ДІ 2,9–3,7)

**Таблиця 1.** Вплив оперативного втручання на панкреатичну секрецію [6]

Операція	Вплив втручання на панкреатичну секрецію			
	Зниження нейро-нальної стимуляції	Зниження гормо-нальної стимуляції	Постпрандіальна асинхронія	Втрата панкреа-тичної тканини
Панкреатоду-денектомія	+	+	+	+
Панкреатоєюностомія	+	+	+	-
Гастректомія	+	+	+	-
Часткова гастректомія	+	+	+	-

**Примітка:** знак «+» вказує на доведений вплив хірургічного втручання, знак «-» означає відсутність або мінімальний вплив операції.

**Таблиця 2.** Симптоми ЕНПЗ, які спостерігають при злоякісних ураженнях ШКТ та ПЗ

Симптом	Коментар
<i>Ознаки ЕНПЗ, які імітують прояви раку ПЗ</i>	
Прогресуюче ненавмисне схуднення	Часто інтерпретується як онкологічна кахексія
Зниження апетиту, анорексія	Сприймаються як системний прояв онкологічного процесу
Хронічна діарея, неоформлені випорожнення	Помилково розцінюються як побічна дія хіміотерапії або наслідок пухлинної інфільтрації
Метеоризм, здуття	Типові неспецифічні ознаки абдомінальних пухлин
Електролітні порушення	Можуть бути трактовані як загальні прояви онкологічного процесу
<i>Очікувані «типові» прояви ЕНПЗ</i>	
Стеаторея	Класична ознака дефіциту ліпази
Поліфекалія	Іноді трактується як прояв синдрому надлишкового бактеріального росту
Саркопенія, втрата м'язової маси	Результат мальнутриції, обумовленої порушенням травлення білків та жирів
Дефіцит жиророзчинних вітамінів	Ознаки остеопенії, порушення зору, кровоточивості, нейропатії іноді здатні направити діагностичний пошук у хибному напрямку
Зниження вмісту ФЕ-1	Більш вірогідна ознака ЕНПЗ
<i>Ознаки пухлини ШКТ, які маскують ЕНПЗ</i>	
Мальнутриція	Часто пояснюють як наслідок порушення травлення внаслідок здавлення / обструкції / резекції дванадцятипалої кишки або жовчних шляхів
Субклінічна стеаторея	Може виникати за будь-якого пухлинного процесу, який змінює пасаж їжі або жовчовиділення; неможливо діагностувати без лабораторних тестів
Зміни кишкової мікробіоти	Пригнічення нормального функціонування кишкового мікробіоценозу внаслідок порушення перетравлення жирів та білків
Погана переносимість їжі, особливо жирної	Часто трактується як відраза до прийому їжі, яка є типовою ознакою пухлини ШКТ
Неефективність нутритивної підтримки без замісної ферментної терапії (ЗФТ)	Пацієнти не набирають масу тіла попри висококалорійну дієту або парентеральне харчування

порівняно із загальною популяцією [10]. Інші автори стверджують, що у хворих на протокову аденокарциному ПЗ у 7 разів частіше виявляють депресію, ніж у представників загальної популяції [43].

Водночас перебіг ЕНПЗ на тлі хронічного панкреатиту також може супроводжуватися тривогою [1] та депресією [41, 54]. Таким чином, зниження концентрації у хворих на рак ПЗ, а також низька самооцінка, відсутність віри в майбутнє, порушення сну, відчуття сильної втоми чи занепаду сил є не тільки приводом для виключення вірогідної депресії, але й може бути підґрунтям для виключення ЕНПЗ.

Подібна ситуація має місце з ураженням серцево-судинної (СС) системи — у хворих на рак частіше виникають СС захворювання, особливо протягом 1-го року після виявлення злоякісної пухлини, порівняно із загальною популяцією [25]. Доведено, що високий ризик розвитку великих СС подій асоційований зі збільшенням захворюваності на рак, незалежно від його локалізації [26]. На щорічній зустрічі Американської асоціації клінічних онкологів (American Society of Clinical Oncology — ASCO) 2025 р. підкреслено зростання СС смертності у хворих на рак ПЗ (річний відсоток змін — 1,78; 95% ДІ 0,07–4,08) [28]. Такий зв'язок пояснюють здатністю ПЗ впливати на стан серця як на фізіологічному, так і на молекулярному рівнях [58]. В американському популяційному дослідженні доведено вірогідне зростання ризику виникнення ішемічної хвороби серця у хворих, які перенесли панкреатектомію у зв'язку з раком ПЗ та у яких розвинувся післяопераційний цукровий діабет [66]. З іншого боку, результати деяких клінічних досліджень свідчать, що ЕНПЗ здатна підвищувати ризик виникнення небажаних великих СС подій [9] та провокувати розвиток серцевої недостатності [8]. Такий перетин клінічних проявів обумовлює необхідність ретельного обстеження пацієнтів та максимально швидкої, оптимальної корекції ЕНПЗ у хворих на рак ПЗ з метою зниження СС ризику та попередження прогресування тривожності, депресії.

Великого значення надають ЕНПЗ, що виникає під час проведення хіміотерапії: як свідчать результати метааналізу 25 ретроспективних досліджень (n=48 704), застосування інгібіторів імунних контрольних точок (пембролізумаб, ніволумаб, атезолізумаб, дурвалумаб, іпіліумаб) в 10,55% випадків супроводжується розвитком ЕНПЗ, рецидив ураження ПЗ за умови повторного застосування препаратів цієї групи відбувається в 27,2% випадків [38]. За даними інших дослідників, призначення інгібіторів імунних контрольних точок підвищує ризик розвитку ЕНПЗ у 2,63 раза (95% ДІ 1,49–4,62; p=0,001), водночас поширеність цього синдрому в когорті пацієнтів, які приймають інгібітори імунних контрольних точок, вірогідно перевищує таку серед хворих, котрі не отримують такі лікарські засоби: 76,9% vs 60,2% відповідно (p=0,004) [42]. У практичній настанові Гастроентерологічного товариства Великої Британії з терапії гастроінтестинальних ускладнень, що виникли внаслідок лікування з приводу раку (2025), підкреслюється, що ЕНПЗ з високою вірогідністю виникає на тлі застосування будь-якого хіміотерапевтичного засобу, вона майже завжди супроводжує терапію сорафенібом, а також розвивається у хворих з нейроендокринними пухлинами після ініціації лікування аналогами соматостатину [2].

## Мальнутриція при ЕНПЗ: розвиток саркопенії та ракової кахексії

Мальнутриція, спричинена недостатнім споживанням або засвоєнням поживних речовин, проявляється зміною складу тіла, клітинної маси тіла, а також призводить до зниження фізичної, психічної функції та погіршення прогнозу. Мальнутриція чинить значний вплив на стан хворих, які отримують неoad'ювантну терапію, перенесли оперативне втручання або у яких відмічають пролонгацію захворювання: вона обумовлює підвищення рівня інфекційних захворювань, зростання ризику післяопераційних ускладнень та часу перебування у лікарні, зменшення загальної виживаності та погіршення переносимості / зниження відповіді на хіміотерапію / або радіотерапію, збільшення фінансових витрат та соціального навантаження, зниження працездатності та погіршення якості життя [53].

У свою чергу, нестача білка та інших поживних речовин, необхідних для підтримання функціонування м'язової тканини, яка відмічається при мальнутриції, обумовлює розвиток саркопенії (м'язової недостатності) (рис. 3). Цей стан проявляється не тільки зменшенням м'язової сили та маси (саркопенія), а й зниженням фізичної працездатності (тяжка саркопенія). За прогнозами, майже 85% пацієнтів з раком ПЗ втрачать м'язову масу [18].

Метаболічні зміни, які виникають на тлі злоякісних новоутворень, призводять до втрати м'язової маси, котра значно прискорюється на тлі супутньої ЕНПЗ та може спричиняти швидке прогресування ракової кахексії. Останню діагностують у 70% хворих на рак ПЗ, причому у близько 40% пацієнтів ЕНПЗ фіксували ще під час первинного виявлення злоякісної пухлини [35]. Ракова кахексія при злоякісних пухлинах є багатофакторним станом,

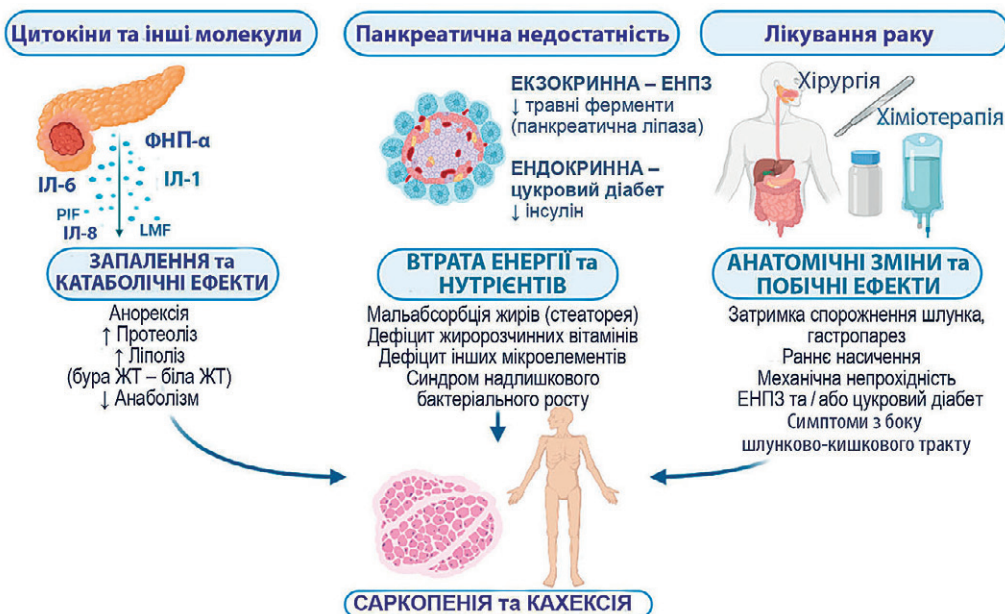
виникнення якої засновано на різних механізмах, а саме на тлі:

- значної втрати енергії та поживних речовин внаслідок обмеження споживання їжі через значний абдомінальний біль, обструкцію пілоруса, анорексію;
- прозапальної реакції та активації різних молекулярних шляхів, які обумовлюють підвищення енерговитрат (зростання катаболізму) у стані спокою та спричиняють розвиток саркопенії та кахексії;
- мальнутриції внаслідок ЕНПЗ;
- депресії;
- побічних ефектів хіміотерапії та анатомічних змін внаслідок оперативного втручання [35].

Дані численних досліджень та метааналізів демонструють тісний зв'язок між виникненням саркопенії та виживаністю хворих на злоякісні пухлини ШКТ. Значну увагу приділяють м'язовій масі, яку мають пацієнти перед початком протипухлинної терапії з приводу раку ПЗ, адже, як стверджується в метааналізі 20 ретроспективних досліджень (n=3765), низький індекс скелетної мускулатури до лікування асоційований зі зниженням загальної виживаності (ВР 1,42; 95% ДІ 1,25–1,62; p < 0,001) та виживаності без прогресування онкопатології (ВР 1,41; 95% ДІ 1,08–1,84; p=0,012) [65].

Медіана виживаності без прогресування протокової аденокарциноми ПЗ у хворих із саркопенією становить 3,7 міс, в осіб без саркопенії вона є вірогідно більшою – 6,9 міс (p=0,045); медіана загальної виживаності в зазначених когортах хворих також достовірно розрізняється та становить 8,4 та 15,1 міс відповідно (p=0,006) [14]. Саркопенія визнана незалежним предиктором як загальної виживаності, так і виживаності без прогресування протокової аденокарциноми ПЗ (p=0,009 та p=0,005 відповідно) [14]. Найвність саркопенії в передопераційний період негативно позначається на результатах оперативного лікування раку стравоходу, спричиняючи розвиток післяопераційної пневмонії (p=0,004), знижуючи показники загальної виживаності та виживаності, не пов'язаної з раком [62]. Саркопенія у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання з приводу раку ПЗ, асоційована з високою вірогідністю післяопераційних ускладнень, зростанням 30-денної смертності та зниженням загальної виживаності [13].

Результати метааналізу 22 досліджень (n=3958) свідчать про те, що у 38,7% хворих на протокову аденокарциному ПЗ відмічають



**Рис. 3.** Роль ЕНПЗ у розвитку саркопенії та кахексії у хворих онкологічного профілю [53]

**Примітки:** ЖТ – жирова тканина, ІЛ – інтерлейкін, ФНП-α – фактор некрозу пухлини-α, PIF – фактор, що індукуює протеоліз (proteolysis-inducing factor), LMF – фактор, що мобілізує ліпіди (lipid-mobilizing factor).

саркопенію, яка достовірно погіршує загальну виживаність (ВР 1,79; 95% ДІ 1,41–2,28;  $p < 0,001$ ) [61]. Ці дані підтверджує інший метааналіз, заснований на даних 11 досліджень ( $n=2297$ ) [45]. Медіана загальної виживаності хворих на рак ПЗ при виконанні паліативних операцій коливалася в межах 4,3–12 міс, у разі проведення радикальних втручань — 17,4–25,8 міс, але саркопенія значно погіршувала ці показники, підвищуючи вірогідність смерті в 1,49 раза (95% ДІ 1,27–1,74;  $p < 0,001$ ) [45]. Сучасні алгоритми для прогнозування виживаності хворих на рак ПЗ засновані на визначенні індексу скелетної мускулатури та розрахунку прогностичного нутритивного індексу [64].

Така висока прогностична значущість мальнутриції та саркопенії, які виникають внаслідок ЕНПЗ на тлі онкопатології, обумовлює необхідність не тільки лікування з приводу основного неопластичного захворювання, але й корекції ЕНПЗ у зв'язку з її здатністю покращувати нутритивний статус та збільшувати м'язову масу.

### ЕНПЗ: діагностика та лікування при неопластичних ураженнях ШКТ

Згідно із чинною європейською настановою UEG та EPC (2025), діагностувати та лікувати ЕНПЗ при онкологічних захворюваннях ШКТ слід відповідно до загальних принципів, враховуючи симптоми, нутритивний статус та функції ПЗ, причому для кількісної оцінки останньої в клінічних умовах можна використовувати ФЕ-1 або  $^{13}\text{C}$ -змішаний тригліцеридний дихальний тест [13]. У якості граничного значення, достатнього для діагностування ЕНПЗ, в європейських рекомендаціях використовуються показники ФЕ-1  $< 200$  мкг/г [13], тоді як в американській настанові наводяться інші граничні значення:  $< 100$  мкг/г та  $< 50$  мкг/г для діагностування ЕНПЗ та тяжкої ЕНПЗ відповідно [63]. На думку експертів з Великої Британії, ЕНПЗ у хворих онкологічного профілю слід запідозрити значно раніше: при зниженні рівня ФЕ-1  $< 500$  мкг/г [2].

Незважаючи на різні погляди щодо діагностування ЕНПЗ, всі представники перелічених товариств одноставно вважають, що оптимальним засобом корекції ЕНПЗ є призначення ЗФТ [2, 13, 15, 63]. Погляди провідних спеціалістів щодо оптимального дозування ЗФТ на тлі неопластичних уражень дещо різняться. **У європейських рекомендаціях наполягають на застосуванні маленьких за розміром пелет з кишково-розчинною оболонкою, стартова мінімальна доза яких має становити 40 000–50 000 Од ліпази з основними прийомами їжі та половинна доза (20 000–25 000 Од ліпази) — з перекусами [13].** У хворих, які перенесли панкреатодуоденектомію, стартова доза ЗФТ може бути вищою [13]. Згідно з даними Європейського реєстру з ЕНПЗ, оптимальна разова середня доза панкреатичних ферментів у хворих на рак ПЗ становить 70 000 (50 000–100 000) Ph. U., оптимальна добова доза — 210 000 (150 000 та 325 000) Ph. U. відповідно [11]. Для пацієнтів, які перенесли панкреатодуоденектомію, оптимальна разова та оптимальна добова дози панкреатичних ферментів

підвищуються до 75 000 (50 000–100 000) Ph. U. та 225 000 (175 000 та 350 000) Ph. U. відповідно [11].

На відміну від європейських експертів, які не називають торгові назви ферментних препаратів, представники Американської гастроентерологічної асоціації (American Gastroenterological Association — AGA) підкреслюють доцільність застосування мікросфер та мінімікросфер з ентросолубільною оболонкою та наводять перелік ферментних ліків, схвалених Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration — FDA) для проведення ЗФТ [63]. Цей перелік очолює препарат, відомий в усьому світі під торговою назвою Креон® (табл. 2) [63]. Водночас американські спеціалісти не уточнюють, яке саме дозування панкреатичних ферментів є оптимальним для пацієнтів з ЕНПЗ на тлі неопластичних уражень ШКТ. Вони наводять дещо нижчу стартову дозу — 40 000 USP од. ліпази з кожним основним прийомом їжі та 20 000 USP од. ліпази з перекусами. При цьому зазначають, що за необхідності дозування може бути збільшено, але «دوزи  $> 120 000$  USP од. ліпази з кожним прийомом їжі рідко бувають потрібні» [63].

**Таблиця 3.** Ферментні препарати для ЗФТ, схвалені AGA та FDA [63]

Торгова назва	Форма випуску	Доступне дозування, Од. USP (у США)
Креон®	Кишково-розчинні мінімікросфери	3000 / 6000 / 12 000 / 24 000 / 36 000
Зенпеп	Кишково-розчинні гранули	3000 / 5000 / 10 000 / 15 000 / 20 000 / 25 000 / 40 000
Панкреаза	Кишково-розчинні мікротаблетки	2600 / 4200 / 10 500 / 16 800 / 21 000 / 37 000
Пертзі	Кишково-розчинні мікросфери	4000 / 8000 / 16 000 / 24 000
Віоказа	Таблетки, які не розчиняються в кишечнику	10 444 / 20 880
Релізорб	Встановлений картридж ліпази	Для ентерального харчування

Згідно з положеннями британської настанови рекомендують «запропонувати пацієнтам пробну ЗФТ, яку слід проводити в дозі, еквівалентній 50 000 од. ліпази з основними прийомами їжі та 25 000 од. ліпази під час перекусів, з підвищенням дозування за умови збереження патологічних симптомів, неможливості підтримання маси тіла та корекції дефіциту мікроелементів» [2].

Представники всіх експертних організацій є одностайними стосовно того, що призначення ЗФТ в оптимальному дозуванні хворим на рак ПЗ, які перенесли панкреатодуоденектомію, дозволяє

покращити результати лікування [63]. Недостатнє застосування ЗФТ не дозволяє скорегувати порушення травлення, мікро- або макронутрієнтну недостатність, покращити якість життя та вплинути на смертність [63].

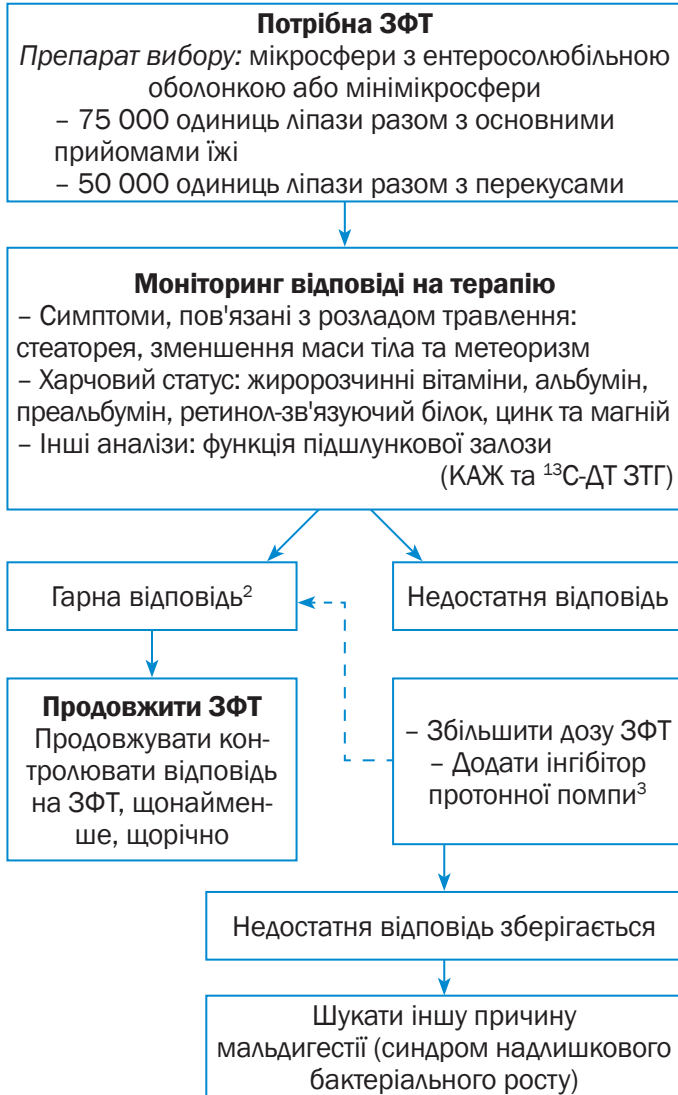
Європейські спеціалісти запропонували наступний алгоритм корекції ЕНПЗ, яка виникла внаслідок оперативних втручань на ШКТ (рис. 4).

**ЗФТ: доведені переваги**

**Покращення нутритивного статусу та збільшення м'язової маси**

**Діагностика ЕНПЗ**

**після оперативного втручання на ШКТ**

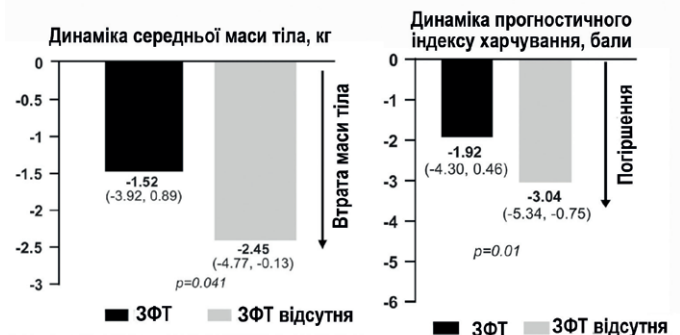


**Рис. 4.** Алгоритм лікування пацієнтів з ЕНПЗ, що виникла внаслідок оперативного втручання на ШКТ, за допомогою ЗФТ [6]

**Примітки:** <sup>1</sup>достатній клінічний критерієм оцінки відповіді на ЗФТ є поліпшення нутритивного статусу; <sup>2</sup>зменшення вираженості симптомів, поліпшення харчового статусу та підвищення якості життя; <sup>3</sup>за умови недостатнього зменшення вираженості симптомів та / або відсутності позитивної динаміки харчового статусу; інгібітори протонної помпи не показані після виконання тотальної гастректомії. КАЖ — коефіцієнт абсорбції жирів; <sup>13</sup>C-ДТ ЗТГ — <sup>13</sup>C-дихальний тест з використанням <sup>13</sup>C-змішаних тригліцеридів.

Низка досліджень, систематичних оглядів та метааналізів продемонструвала позитивний вплив ЗФТ на стан та прогноз для хворих на рак ПЗ. Результати нещодавно опублікованого ретроспективного дослідження свідчать про те, що призначення ЗФТ пацієнтам з прогресуючою протоковою аденокарциномою ПЗ, які отримували хіміотерапію, дозволяло попередити прогресивне зменшення маси тіла: у когорті хворих, які приймали ферментні препарати (38%), зафіксували меншу втрату маси тіла (-1,5 vs -2,5 кг; p=0,04) порівняно з пацієнтами без ЗФТ (62%) (рис. 5). ЗФТ зменшила негативну динаміку значень прогностичного індексу харчування (-1,9 vs -3,0; p=0,01) [49]. Крім того, вчені відзначили вірогідне збільшення загальної виживаності в когорті хворих, які отримували ЗФТ порівняно з пацієнтами без ЗФТ (17,1 міс vs 12,5 міс відповідно; p=0,001) [49]. Слід підкреслити дуже важливий параметр: спостереження за хворими здійснювалося протягом 2010–2019 рр., а тривалість ЗФТ становила в середньому 5 років.

Канадські вчені, ґрунтуючись на результатах проведеного дослідження, звертають увагу на важливий факт: досягнення протективного ефекту щодо саркопенії є можливим лише за умови використання рекомендованих доз ферментних препаратів. Спостерігаючи протягом 7 років за хворими з прогресуючим раком ПЗ, які отримували паліативну хіміотерапію та ЗФТ, вони проаналізували вплив дозування ферментних препаратів на динаміку саркопенії під час хіміотерапії [31]. Визначивши середню добову дозу ферментних препаратів, яку приймали хворі (вона становила 75 000 одиниць ліпази USP), учені використовували її як граничну межу між низьким та високим дозуванням. Необхідно одразу додати, що трактування низьких та високих добових доз, використане в цій роботі, насправді не можна вважати належним, адже згідно з рекомендаціями UEG та EPC (2025) при діагностуванні ЕНПЗ слід призначати мінімікросферичний або мікросферичний ферментний засіб з ентросолубільною оболонкою у стартовій дозі 40 000–50 000 од. ліпази з основним прийом їжі та 25 000 од. ліпази з перекусами (європейські одиниці активності ліпази еквівалентні американським одиницям — USP) [6]. Тобто, з позиції європейських рекомендацій, канадські пацієнти з раком ПЗ та



**Рис. 5.** Динаміка змін середньої маси тіла та прогностичного індексу харчування у хворих на протокову аденокарциному ПЗ з / без ЗФТ [49]

ЕНЗП не отримували оптимальну ЗФТ, а лише приймали мінімальні дози ферментних засобів. Канадські спеціалісти встановили, що застосування низьких добових доз ферментних препаратів (визначені ними як <math><75\ 000\ \text{USP}/\text{добу}</math>) частіше призводить до саркопенії порівняно з високими добовими дозами (>75 000 USP/добу): 88 vs 58% відповідно ( $p < 0,05$ ). У когорті пацієнтів, які не отримували ЗФТ взагалі, м'язову масу втратили 67% хворих. Створивши математичну модель прогнозування саркопенії, вчені встановили, **що використання низьких доз ферментних препаратів достовірно асоційовано з вищою ймовірністю втрати м'язової маси (BP 5,4;  $p=0,004$ ) на відміну від високих доз незалежно від розміру пухлини, стадії захворювання та застосованої хіміотерапії [31].**

Результати проспективного дослідження ( $n=204$ ) свідчать, що ЗФТ з використанням препарату Креон® дозволяє відновити сироватковий рівень вітаміну D у хворих, яким було виконано рукавну гастректомію, та підтримувати його на оптимальному рівні протягом 12 міс від проведення оперативного втручання [30]. В іншому дослідженні також продемонстровано факт здатності ЗФТ вірогідно поліпшувати нутритивний статус, запобігати втраті маси тіла під час хіміотерапії та покращувати загальну виживаність хворих на метастатичний рак ПЗ порівняно з особами, які не приймали ферментні препарати (відповідно, 16,5 міс vs 7,5 міс;  $p < 0,001$ ) [19].

Провідні спеціалісти підкреслюють ефективність ЗФТ у корекції ЕНПЗ незалежно від наявності / відсутності зонда для ентерального живлення у пацієнтів, яким виконано оперативне втручання у зв'язку з раком ПЗ [46]. Введення ферментних препаратів як перорально, так і через зонд сприяло поліпшенню нутритивного статусу, зменшенню діареї, здуття живота, кількості спорожнень кишечника в ранкові години [46]. Також у низці досліджень доведено здатність ЗФТ поліпшувати якість життя хворих із ЕНПЗ [37].

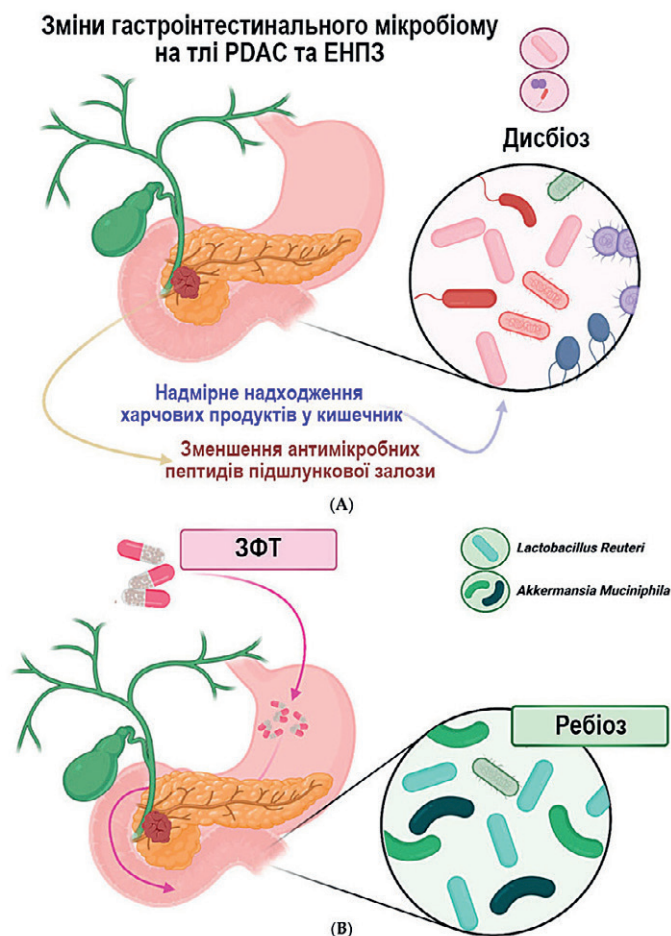
#### Ребіоз за допомогою ЗФТ: відновлення кишкового мікробіому

Багатообіцяльним напрямком у веденні хворих на протокову аденокарциному ПЗ є відновлення нормального мікробіому, адже, як свідчать експериментальні та клінічні дослідження, на тлі раку ПЗ та ЕНПЗ часто виникає дисбіоз внаслідок надмірного росту кишкових бактерій (рис. 6) [20]. Встановлено, що рак головки ПЗ частіше супроводжується домінуванням у фекальній мікробіоті *Escherichia coli*, *Shigella sonnei* та *Shigella flexneri*; тоді як при проведенні хіміотерапії та застосуванні комбінованого оперативно-хіміотерапевтичного лікування в кишковій флорі переважають *Lactobacillus gasseri* та *Streptococcus equinus* [23]. Найбільш інтенсивну колонізацію відзначено у хворих, яким у передопераційний період було імплантовано біліарний стент; мікробна колонізація *E. coli* асоціювалася зі значним зростанням частоти розвитку такого післяопераційного ускладнення, як кровотеча після резекції ПЗ [4]. Нині наявність штамів *Enterococcus* у верхніх відділах ШКТ розглядається в якості достовірного

фактору ризику смерті пацієнтів, які перенесли оперативне втручання з приводу раку ПЗ [59].

Важливе значення відводять мікробіому, який формується в паренхімі ПЗ та в самій пухлині. Сучасні дослідження свідчать про те, що майже у  $1/3$  хворих на протокову аденокарциному ПЗ відмічають надлишкову мікробну колонізацію тканини ПЗ з домінуванням таких штамів, як *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* та *Klebsiella pneumonia* [4]. Є вагомим підставою вважати, що пухлинний мікробіом, який формується на тлі захворювання, здатний впливати на виживаність хворих [44]. Обговорюється також негативний вплив мікробної колонізації та кишкового дисбіозу на розвиток, прогресування протокової аденокарциноми ПЗ [16], виживаність пацієнтів із цією патологією [4], а також ефективність терапевтичних стратегій з корекції дисбіозу як засобу підвищення результативності антинеопластичної терапії (рис. 6) [16]. Водночас відміна ЗФТ супроводжується глибокими змінами бактеріальної спільноти, які відбуваються вже через три дні після припинення прийому ферментних препаратів. Відміна ЗФТ призводить до зниження  $\alpha$ -різноманіття та поглиблення дисбіотичних змін [24].

На думку провідних спеціалістів, ЗФТ здатна забезпечити корекцію дисбіотичних явищ [52], сприяючи відновленню нормальної мікробіоти (тобто, забезпечити ребіоз), [22] та, відповідно, поліпшити прогноз у хворих на рак ПЗ [22].



**Рис. 6.** Механізми дисбіозу (А) та ребіозу (В) на тлі протокової аденокарциноми ПЗ [22]

**Збільшення виживаності**

Поліпшення виживаності на тлі ЗФТ зафіксовано в низці випробувань. Наприклад, ретроспективне дослідження, проведене за участю хворих на протокову аденокарциному ПЗ, що прогресує, довело, що ЗФТ (n=123) дозволила достовірно подовжити медіану загальної виживаності протягом 1-го року майже на 5 міс (ВР 0,73; 95% ДІ 0,561–0,956; p=0,022) порівняно з пацієнтами, які не отримували ЗФТ (n=162) (рис. 7).

Ретроспективний аналіз бази даних пацієнтів з неоперабельним, гістологічно підтвердженим раком ПЗ, довів, що призначення ЗФТ пацієнтам з ЕНПЗ дозволяє збільшити загальну виживаність, особливо в когорті осіб, які до початку лікування втратили значний відсоток маси тіла (>10% маси тіла протягом 6 міс): прийом панкреатичних ферментів сприяв збільшенню тривалості виживаності в 2,52 раза (95% ДІ 1,55–4,11; p <0,001) (рис. 8).

**Обізнаність лікарів щодо основ ЗФТ**

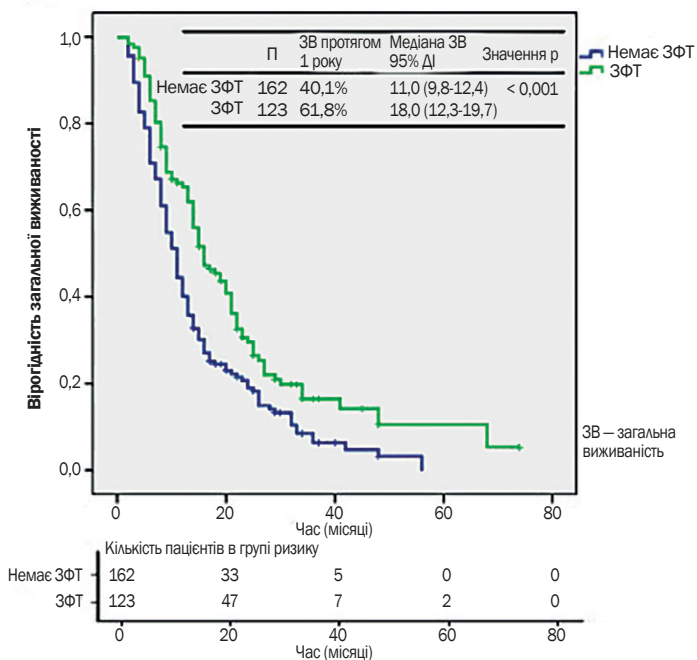
ЗФТ є одним з ключових способів корекції порушень травлення, клінічні переваги та ефективність якого підтверджена численними клінічними дослідженнями, а доцільність та безпеку використання однотайно підкреслюють різноманітні авторитетні міжнародні товариства та в практичних настановах. Водночас, попри широку доказову базу та чіткі показання, в реальній клінічній практиці спостерігаються чисельні факти її недостатнього призначення.

Наприклад, у Великобританії на початку 2023 р. менше 50% хворих на рак ПЗ отримували ЗФТ, лише в деяких регіонах показники становили трохи менше 50%, причому найвищі показники призначення ЗФТ (50–60%) зафіксовано лише в одному регіоні [39].

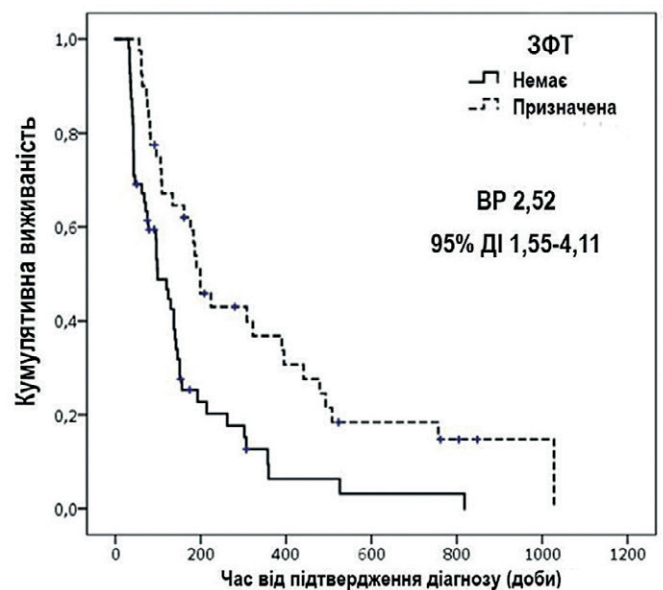
Некоректне призначення ЗФТ відзначають також у Новій Зеландії та Австралії: лише 60% хворих на рак ПЗ в Новій Зеландії чули про ЗФТ, в Австралії кількість пацієнтів, які мають уявлення про ЗФТ, є

трішки більшою — 69,3% [34]. Режими дозування панкреатичних ферментів були різними в обох країнах: тільки 18 і 27% хворих на рак ПЗ, які взяли участь у дослідженні, отримали призначення ЗФТ відповідно до локальних стандартів, які значно відрізняються від світових та, зокрема, європейських. Клініцисти мали тенденцію недооцінювати значення ЗФТ та надавати неправильні рекомендації щодо дозування та часу прийому ферментних препаратів: більшість новозеландських та австралійських лікарів (відповідно, 70% та 77%) не були обізнані з найсучаснішими клінічними рекомендаціями щодо ЗФТ. У переважній більшості випадків новозеландські та австралійські медики призначали капсули ферментних препаратів, які містили 25 000 ОД ліпази, іноді новозеландські лікарі використовували комбінацію двох дозувань — 25 000 та 10 000 ОД, тоді як австралійські медики взагалі не застосовували подібне поєднання. Водночас 25% пацієнтів з Нової Зеландії отримали рекомендацію самостійно коригувати дозу ферментних засобів, залежно від того, що вони їдять. Лікарі обох країн часто формулювали рекомендацію з прийому ферментних препаратів, як «дві капсули з кожним прийомом їжі та одна з кожним перекусом» та застосування «однієї капсули з кожним прийомом їжі», не звертаючи увагу пацієнтів на дозування активних речовин у капсулі. Дослідники підкреслюють, що «Застосування ЗФТ при раку ПЗ в Новій Зеландії та Австралії не відповідає міжнародним рекомендаціям, у яких ЗФТ розглядається як стандартна терапія» [34].

Підвищити якість та ефективність ЗФТ можна за допомогою електронного сповіщення та смарт-наборів, які нагадують лікарям перелік показань до призначення ЗФТ та містять оптимальні дози ферментних препаратів, які доцільно призначити за відповідної патології. Зазначеного висновку дійшли американські клініцисти: впровадження подібних



**Рис. 7.** Вплив ЗФТ на загальну виживаність хворих на протокову аденокарциному ПЗ [42]



**Рис. 8.** Криві виживаності Каплана — Мейєра у пацієнтів з неоперабельним раком ПЗ зі значною втратою маси тіла на момент діагностування залежно від застосування ЗФТ [12]

# Креон®

Панкреатин

## ФЕРМЕНТ №1 У СВІТІ

ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>6</sup>



✓ Містить панкреатин у найефективнішій формі випуску<sup>2-4</sup>

✓ Креон мінімікросфери® допомагає перетравлювати максимальний об'єм їжі<sup>5</sup>



✓ Проявляє максимум ліпазної активності ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН після потрапляння у ДПК (рН 6)<sup>5</sup>

✓ Підтримує власне травлення, не пригнічуючи роботу підшлункової залози<sup>1,5</sup>

ДПК – дванадцятипала кишка  
Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

1. Belmer S.V., Rozumovsky A.Yu., Khavkin A.I., Kornienko E.O., Privorotsky V.F. Diseases of the subcutaneous duct in children. – M.: VD "Medpraktika-M", 2019. – 528 p.
2. Захаренко С.М., Мехтієв С.М. Ферментні препарати у патогенетичній терапії діарейних інфекцій // Дітячі інфекції. 2010. №3.
3. Löhr J.-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.
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®.
5. Маєтсь на увазі максимальна площа контакту ферментів з хімусом. Löhr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.
6. Based on internal analysis by Abbott Products Operations AG using data from the following source: IQVIA MIDAS® for the period Q1 2024 reflecting estimates of real-world activity. Includes the 74 countries in the "Countries Applied" list.

### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.

**Склад:** 1 капсула містить панкреатин у гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

**Лікарська форма.** Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

**Код АТХ A09A A02.** Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

**Показання.** Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більротом II); синдром Шахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

**Особливості застосування.** У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. **Діти.** Креон® можна застосовувати дітям.

**Спосіб застосування та дози.** Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру. **Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози:** дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жиrowого складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці.

**Побічні реакції.** Дуже часто відмічалась біль у животі\*, часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея\*. \*Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину.

Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодії не проводилися.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Виробник.** Абботт Лабораторіс ГмБХ, Німеччина.

Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 06.06.2024 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, 7 поверх.

Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2328098



смарт-наборів дозволило збільшити частку осіб, яким призначали адекватну дозу ЗФТ, серед хворих на рак ПЗ / пацієнтів, що перенесли резекцію ПЗ та приймали мінімальні дози ЗФТ, з 61,9% до 72,9% ( $p \leq 0,001$ ). Використання пам'яток дозволило покращити обізнаність лікарів щодо належної ЗФТ, якою можна вважати призначення ферментних препаратів у дозуванні  $\geq 40\,000$  ОД ліпази з кожним основним прийомом їжі. Завдяки смарт-наборам достовірно збільшилась кількість визначень рівня ФЕ-1 з 20,4% до 29,9% ( $p < 0,001$ ), глікозильованого гемоглобіну з 54,7% до 62,1% ( $p = 0,001$ ), вітаміну D з 30,9% до 48,1% ( $p < 0,001$ ) та проведення подвійної рентгенівської абсорбціометрії з 10% до 18% ( $p < 0,001$ ) відповідно [33].

### Висновки

ЕНПЗ супроводжує перебіг злоякісних уражень ПЗ та верхніх відділів ШКТ, посилюючи ознаки мальабсорбції та дефіциту поживних речовин, що негативно позначається на самопочутті, спричиняє розвиток ускладнень, знижує ефективність проти-пухлинного лікування та підвищує смертність. Перетин клінічних ознак ЕНПЗ з неспецифічними проявами неопластичного процесу, маскування під СС захворювання, тривожно-депресивні стани

ускладнюють своєчасне діагностування цього прогностично значущого синдрому. **У сучасних міжнародних настановах UEG / EPC, AGA, Великобританії підкреслюють важливість призначення оптимальної ЗФТ одразу після діагностування або у разі появи підозри на ЕНПЗ у хворих на рак ПЗ.** ЗФТ заснована на призначенні мінімікросфер, мікросфер з ентросолубільною оболонкою (UEG / EPC, 2025), **оптимальним препаратом для пероральної ЗФТ може бути Креон® (AGA, 2023).** Особливе значення приділяється застосуванню відповідних доз ферментних препаратів, причому у хворих на рак ПЗ вони перевищують стандартне стартове дозування: разова доза, яку потрібно приймати разом з основними прийомами їжі, може становити 70 000 Ph. U. і більше, добова доза — 210 000 Ph. U. і більше. Ранній початок оптимальної ЗФТ, навіть на передопераційному етапі та у схемах паліативної підтримки, допомагає поліпшити самопочуття, нормалізувати нутритивний статус, зберегти м'язову силу, підвищити якість життя та поліпшити прогноз. Належне інформування лікарів та пацієнтів щодо оптимальної корекції ЕНЗП здатне покращити якість та ефективність ЗФТ у хворих на рак ПЗ та з пухлинами верхніх відділів ШКТ.

### Список літератури

- Agawa S., Futagami S., Yamawaki H. et al. State of anxiety may be associated with exocrine pancreatic insufficiency in functional dyspepsia patients with pancreatic enzyme abnormalities. *J Clin Biochem Nutr.* 2022; 70(2): 175–181. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.21-67>.
- Andreyev J., Adams R., Bornschein J. et al. British Society of Gastroenterology practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal symptoms and complications as a result of treatment for cancer. *Gut.* 2025; 74(7): 1040–1067. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333812>.
- Arnold M., Abnet C., Neale R. et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 335–349.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.068>.
- Biesel E., Sundheimer J., Badr M. et al. Microbiological colonization of the pancreatic tumor affects postoperative complications and outcome after pancreatic surgery. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025; 15: 1521952. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1521952>.
- Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Chaudhary A., Domínguez-Muñoz J., Layer P. et al. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis.* 2020; 38(1): 53–68. <https://doi.org/10.1159/000501675>.
- Cheung T., Lee Y., Tang R. et al. The Hong Kong consensus recommendations on the diagnosis and management of pancreatic cystic lesions. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023; 12(5): 715–735. <https://doi.org/10.21037/hbsn-22-471>.
- Dams O., Vijver M., van Veldhuisen C. et al. Heart failure and pancreas exocrine insufficiency: pathophysiological mechanisms and clinical point of view. *J Clin Med.* 2022; 11(14): 4128. <https://doi.org/10.3390/jcm11144128>.
- de la Iglesia D., Vallejo-Senra N., López-López A. et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34(1): 277–283. <https://doi.org/10.1111/jgh.14460>.
- Dengsø K., Thomsen T., Andersen E. et al. The psychological symptom burden in partners of pancreatic cancer patients: a population-based cohort study. *Support Care Cancer.* 2021; 29(11): 6689–6699. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06251-4>.
- Domínguez-Muñoz J., Martínez-Seara X., Hegyi P. et al. Optimal dose of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) for pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in different pancreatic diseases: results of the European PEI Registry. *Pancreatology.* 2024; 24(1): 18. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2024.05.041>.
- Domínguez-Muñoz J., Nieto-García L., López-Díaz J. et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 534. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4439-x>.
- Domínguez-Muñoz J., Vujasinovic M., de la Iglesia D. et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2025; 13(1): 125–172. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12674>.

14. Emori T., Itonaga M., Ashida R. et al. Impact of sarcopenia and changes in skeletal muscle mass on prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma receiving chemotherapy with first-line gemcitabine and nab-paclitaxel: a prospective study. *J Gastroenterol.* 2025. <https://doi.org/10.1007/s00535-025-02283-3>.
15. European Consensus on Malabsorption-UEG & SIGE, LGA, SPG, SRGH, CGS, ESPCG, EAGEN, ESPEN, and ESPGHAN: Part 2: Screening, Special Populations, Nutritional Goals, Supportive Care, Primary Care Perspective. *United European Gastroenterol J.* 2025; 13(5): 773–797. <https://doi.org/10.1002/ueg2.70011>.
16. Fakruddin M., Chowdhury Z., Suprova S. et al. Microbial influences: The microbiome's impact on pancreatic cancer development and progression. *Curr Pharm Biotechnol.* 2025. <https://doi.org/10.2174/0113892010356542250407143257>.
17. Filho A., Laversanne M., Ferlay J. et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer.* 2025; 156(7): 1336–1346. <https://doi.org/10.1002/ijc.35278>.
18. Garcia M., Imam S., Braun U. et al. Rational prescribing of pancreatic enzymes for patients with pancreatic cancer. *Pharmacy (Basel).* 2024; 12(2): 47. <https://doi.org/10.3390/pharmacy12020047>.
19. Giordano G., Cincione R., Losavio F. et al. Pancreatic enzyme replacement and nutritional support with nab-Paclitaxel-based first-line chemotherapy regimens in metastatic pancreatic cancer. *Oncologist.* 2023; 28(9): e793–e800. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad101>.
20. Guo Y., Cao F., Li F. Impacts of pancreatic exocrine insufficiency on gut microbiota. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2024; 25(4): 271–279. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2300070>.
21. Hall L., Powell-Brett S., Halle-Smith J. et al. Pancreatic exocrine insufficiency after non-pancreatic upper gastrointestinal surgery: meta-analysis. *Br J Surg.* 2024; 111(1): znad369. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad369>.
22. Halle-Smith J., Hall L., Powell-Brett S. et al. Pancreatic exocrine insufficiency and the gut microbiome in pancreatic cancer: A target for future diagnostic tests and therapies? *Cancers (Basel).* 2023; 15(21): 5140. <https://doi.org/10.3390/cancers15215140>.
23. Han Y., Cao B., Tang J. et al. A comprehensive multi-omics analysis uncovers the associations between gut microbiota and pancreatic cancer. *Front Microbiol.* 2025; 16: 1592549. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1592549>.
24. Hankel J., Mößeler A., Hartung C. et al. Responses of ileal and fecal microbiota to withdrawal of pancreatic enzyme replacement therapy in a porcine model of exocrine pancreatic insufficiency. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 11700. <https://doi.org/10.3390/ijms231911700>.
25. He D., Qin K., Li J. et al. Increased incidence risks of cardiovascular disease among cancer patients: Evidence from a population-based cohort study in China. *Int J Cardiol.* 2024; 396: 131362. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131362>.
26. Henriquez-Santos G., Kim J., Kumar S. et al. Cardiovascular risk, health metrics, and cancer prediction: A scoping review. *JACC CardioOncol.* 2025: S2666-0873(25)00238-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.05.011>.
27. Iglesia D., Avci B., Kiriukova M. et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8(9): 1115–1125. <https://doi.org/10.1177/2050640620938987>.
28. Javeid J., Mohib K., Hassan W. et al. Trends in cardiovascular disease mortality among pancreatic cancer patients in the US (1999–2023): Uncovering hidden comorbidities and their impact. 2025 ASCO Annual Meeting. *Journal of Clinical Oncology.* 2025; 43(16). [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16\\_suppl.e1640](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e1640).
29. Johnson C., Williamson N., Janssen-van Solingen G. et al. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol.* 2019; 19: 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.013>.
30. Kelter R., Akpınar M., Arns J. et al. Pancreatic enzyme replacement leads to increased vitamin D uptake in patients undergoing sleeve-gastrectomy — a prospective, monocentric trial. *Obes Surg.* 2024; 34(11): 4106–4115. <https://doi.org/10.1007/s11695-024-07526-5>.
31. Klassen P., Mazurak V., Baracos V. et al. Dose optimization of pancreatic enzyme replacement therapy is essential to mitigate muscle loss in patients with advanced pancreatic cancer and exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Nutr.* 2024; 43(8): 1900–1906. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.06.037>.
32. Kunovský L., Dítě P., Jabandžiev P. et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *J Clin Med.* 2021; 10(24): 5779. <https://doi.org/10.3390/jcm10245779>.
33. Ladna M., Madhok I., Bhat A. et al. Impact of order set on exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis, pancreatic cancer, and pancreatic resection. *Gastro Hep Adv.* 2024; 4(1): 100541. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2024.08.019>.
34. Landers A., Brown H., Al Ruheili J. et al. Patient-reported use of pancreatic enzyme replacement treatment (PERT) in pancreatic cancer in New Zealand and Australia: a cross-sectional survey study. *Support Care Cancer.* 2024; 32(6): 402. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08604-1>.
35. Latenstein A., Dijksterhuis W., Mackay T. et al. Cachexia, dietetic consultation, and survival in patients with pancreatic and periampullary cancer: A multicenter cohort study. *Cancer Med.* 2020; 9(24): 9385–9395. <https://doi.org/10.1002/cam4.3556>.
36. Launch of the Pancreatic Cancer Overall Survival Registry EUROPE (PancreOS). 2016. <https://pancreatic-cancereurope.eu/news/launch-of-the-pancreatic-cancer-overall-survival-registry-europe-pancreos>.
37. Layer P., Kashirskaya N., Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to

- survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(20): 2430–2441. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i20.2430>.
38. Lee C., Riya I., Piya I. et al. Immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury (ICI-PI) in adult cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2025; 17(7): 1080. <https://doi.org/10.3390/cancers17071080>.
  39. Lemanska A., Andrews C., Fisher L. et al. A national audit of pancreatic enzyme prescribing in pancreatic cancer from 2015 to 2023 in England using OpenSAFELY-TPP. *Semin Oncol Nurs.* 2023; 39(3): 151439. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2023.151439>.
  40. Lenti M., Hammer H., Tacheci I. et al. European Consensus on Malabsorption-UEG & SIGE, LGA, SPG, SRGH, CGS, ESPCG, EAGEN, ESPEN, and ESPGHAN: Part 2: Screening, special populations, nutritional goals, supportive care, primary care perspective. *United European Gastroenterol J.* 2025; 13(5): 773–797. <https://doi.org/10.1002/ueg2.70011>.
  41. Liyen Cartelle A., Bocchino R., Shah I. et al. Natural history, clinical characteristics, and outcomes in idiopathic chronic pancreatitis. *Gastro Hep Adv.* 2023; 2(4): 449–453. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.01.005>.
  42. Luo Q., Dong Y., Liu P. et al. Inhibition effect of pancreatic exocrine insufficiency on immune checkpoint inhibitor treatment in pancreatic cancer: A retrospective study. *Immunotargets Ther.* 2024; 13: 45–54. doi: 10.2147/ITT.S442247.
  43. Mazur R., Trna J. Principles of palliative and supportive care in pancreatic cancer: A review. *biomedicines.* 2023; 11(10): 2690. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102690>.
  44. Meng Y., Wang C., Usyk M. et al. Association of tumor microbiome with survival in resected early-stage PDAC. *mSystems.* 2025; 10(3): e0122924. <https://doi.org/10.1128/msystems.01229-24>.
  45. Mintziras I., Miligkos M., Wächter S. et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018; 59: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.09.014>.
  46. Moore J., Scoggins C., Philips P. et al. Optimization of exocrine pancreatic insufficiency in pancreatic adenocarcinoma patients. *Nutrients.* 2024; 16(20): 3499. <https://doi.org/10.3390/nu16203499>.
  47. Parker G., Brotchie H. Pancreatic cancer and depression: A narrative review. *J Nerv Ment Dis.* 2017; 205(6): 487–490. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000593>.
  48. Partelli S., Frulloni L., Minniti C. et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig Liver Dis.* 2012; 44(11): 945–51. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.05.017>.
  49. Picozzi V., Mandelson M., Najjar A. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas improved overall survival: a retrospective, single institution study. *Oncologist.* 2025; 30(4): oyaf014. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf014>.
  50. Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol.* 2019; 10(1): 10–27. <https://doi.org/10.14740/wjon1166>.
  51. Rinzivillo M., De Felice I., Magi L. et al. Occurrence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with advanced neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs. *Pancreatol.* 2020; 20(5): 875–879. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.06.007>.
  52. Ritz S., Hahn D., Wami H. et al. Gut microbiome as a response marker for pancreatic enzyme replacement therapy in a porcine model of exocrine pancreas insufficiency. *Microb Cell Fact.* 2020; 19(1): 221. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01482-2>.
  53. Rovesti G., Valoriani F., Rimini M. et al. Clinical implications of malnutrition in the management of patients with pancreatic cancer: introducing the concept of the nutritional oncology board. *Nutrients.* 2021; 13(10): 3522. <https://doi.org/10.3390/nu13103522>.
  54. Sabat Z., Babinets L. Effect of autonomic dysfunction on the exocrine function of the pancreas in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2023; 56(4): 213–219. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.512>.
  55. Sebti J., Desseigne F., Saltel P. Prodromal depression in pancreatic cancer: retrospective evaluation on ten patients. *Palliat Support Care.* 2015; 13(3): 801–7. <https://doi.org/10.1017/S1478951514000728>.
  56. Shobassy M., Husainat N., Tabash A. et al. Endoscopic ultrasound findings in patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency by low fecal elastase-1. *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 2019: 5290642. <https://doi.org/10.1155/2019/5290642>.
  57. Sikkens E., Cahen D., de Wit J. et al. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(5): e43–6. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829f56e7>.
  58. Singh M., Anvekar P., Baraskar B. et al. Prospective of pancreatic cancer diagnosis using cardiac sensing. *Journal of Imaging.* 2023; 9(8): 149. <https://doi.org/10.3390/jimaging9080149>.
  59. Stein-Thoeringer C., Renz B., De Castilhos J. et al. Microbiome dysbiosis with enterococcus presence in the upper gastrointestinal tract is a risk factor for mortality in patients undergoing surgery for pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2025; 281(4): 615–623. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000006210>.
  60. Tang C., Zhou J., Song Y. et al. Etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2025; 13: goaf019. <https://doi.org/10.1093/gastro/goaf019>.
  61. Thormann M., Hinnerichs M., Barajas Ordonez F. et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in patients with pancreatic cancer – a meta-analysis. *Acad Radiol.* 2023; 30(8): 1552–1561. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2022.10.025>.
  62. Watanabe Y., Iida M., Nishiyama M. et al. Preoperative sarcopenia predicts complications and

- non-cancer specific mortality in esophageal cancer surgery. *Dis Esophagus*. 2025; 38(4): doaf056. <https://doi.org/10.1093/dote/doaf056>.
63. Whitcomb D., Buchner A., Forsmark C. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology*. 2023; 165(5): 1292–1301. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.07.007>.
64. Xu Y., Chen Y., Jin G. et al. Integrating body composition and nutritional indices: A novel prognostic tool for survival in pancreatic cancer. *J Cachexia*

*Sarcopenia Muscle*. 2025; 16(4): e70006. <https://doi.org/10.1002/jcsm.70006>.

65. Yang L., Liao X., Xie Z. et al. Prognostic value of pre-treatment skeletal muscle index in pancreatic carcinoma patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(19): e33663. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033663>.
66. Yoo D., Kang M., Jung J. Risk of ischemic heart disease in patients with postpancreatectomy diabetes and pancreatic cancer: A population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12(24): e031321. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031321>.

УДК 616.37-008.6/.8-02 : [616.37-006.6 + 616.31/.342-006.6]  
doi: 10.33149/vkr.2025.04.02

## UA **За лаштунками пухлини: екзокринна панкреатична недостатність при раку підшлункової залози або верхніх відділів шлунково-кишкового тракту**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Н. В. Беляєва<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ТОВ «Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

<sup>3</sup>Чорноморський національний університет ім. П. Могилы, Миколаїв, Україна

**Ключові слова:** екзокринна недостатність підшлункової залози, рак підшлункової залози, пухлини верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, замісна ферментна терапія, разова доза, добове дозування, виживаність.

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) часто супроводжує перебіг неопластичних уражень підшлункової залози (ПЗ) та верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), начебто ховаючись у тіні підтвердженого онкологічного діагнозу. ЕНПЗ посилює ознаки мальабсорбції та дефіциту поживних речовин, які виникають на тлі неопластичного процесу, що негативно позначається на самопочутті, спричиняє розвиток ускладнень, знижує ефективність протипухлинного лікування та підвищує смертність. У статті розглянуто можливий перетин клінічних ознак ЕНПЗ з неспецифічними проявами неопластичного процесу, маскування під серцево-судинні захворювання, тривожно-депресивні стани, що ускладнює своєчасне діагностування цього прогностично значущого синдрому. Наведено положення сучасних міжнародних настанов Європейської спілки з гастроентерології (United European Gastroenterology — UEG), Європейського клубу панкреатологів (European Pancreatic Club — EPC), Американської гастроентерологічної асоціації (American Gastroenterological Association — AGA), Великобританії, присвячені діагностиці та корекції ЕНПЗ, яка виникла та прогресує на тлі злоякісних пухлин ПЗ та верхніх відділів ШКТ. Розглянуто положення, які підкреслюють важливість призначення оптимальної замісної ферментної терапії (ЗФТ) одразу після діагностування або у разі появи підозри на ЕНПЗ у хворих на рак ПЗ. Сучасна ЗФТ заснована на застосуванні мікросфер

з ентеросольюбильною оболонкою (UEG / EPC, 2025), оптимальним препаратом для пероральної ЗФТ визнано Креон® (AGA, 2023). Особливу увагу приділено призначенню відповідних доз ферментних препаратів, стартові дози яких у хворих на рак ПЗ перевищують стандартні ініціальні дози. Наведено дані, які підтверджують, що ранній початок оптимальної ЗФТ, навіть на передопераційному етапі, та включення ЗФТ до схем паліативної підтримки допомагають поліпшити самопочуття, нормалізувати нутритивний статус, зберегти м'язову силу, підвищити якість життя та покращити прогноз. Належне інформування лікарів та пацієнтів щодо оптимальної корекції ЕНЗП здатне покращити якість та ефективність ЗФТ у хворих на рак ПЗ та пухлини верхніх відділів ШКТ.

## EN **Behind the scenes of a tumor: exocrine pancreatic insufficiency in pancreatic cancer or upper gastrointestinal cancer**

**N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, T. L. Mozhyzna<sup>2</sup>, N. V. Bieliciaeva<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Medical Center Medicap LLC, Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>Dr. Krakhmalova Center of Healthy Heart, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

**Key words:** pancreatic exocrine insufficiency, pancreatic cancer, upper gastrointestinal tumors, pancreatic enzyme replacement therapy, single dose, daily dosing, survival.

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) often accompanies the course of neoplastic lesions of the pancreas and upper gastrointestinal tract (UGT), seemingly hiding in the shadow of a confirmed oncological diagnosis. PEI exacerbates the signs of malabsorption and nutrient deficiencies that occur in the setting of a neoplastic process, negatively affecting health, contributing to the development of complications, reducing the effectiveness of anticancer treatment, and increasing mortality. The article discusses the possible overlap of clinical signs of PEI with nonspecific manifestations of the neoplastic process, masquerading as cardiovascular disease, anxiety, and depression, which complicates the timely diagnosis of this prognostically significant syndrome. The provisions of modern international guidelines United European Gastroenterology (UEG), European Pancreatic

Club (EPC), American Gastroenterological Association (AGA), Great Britain on the diagnosis and correction of PEI, which arose and progresses against the background of malignant tumors of the pancreas and UGT, are presented. The article emphasizes the importance of prescribing optimal pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) immediately after diagnosis or in case of suspected PEI in patients with pancreatic cancer. Modern PERT is based on the administration of enterosoluble microspheres (UEG / EPC, 2025), and Creon is recognized as the optimal drug for oral PERT (AGA, 2023). Particular

attention is paid to the prescription of appropriate doses of PERTN, the starting doses of which in patients with pancreatic cancer exceed the standard initial doses. Presented data confirm that early initiation of optimal PERT, even at the preoperative stage, and the inclusion of PERT in palliative care regimens help to improve health, normalize nutritional status, preserve muscle strength, improve quality of life and prognosis. Properly informing physicians and patients about the optimal correction of PEI can improve the quality and effectiveness of PERT in patients with pancreatic cancer and UGT tumors.