

Значення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у перебігу хронічного панкреатиту (з урахуванням положень, викладених у Європейській настанові з діагностики та терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (2024 р.))

Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк, Е. О. Жигульова, Р. Б. Чаплінський, А. В. Заїкін

Кам'янець-Подільський національний університет імені І. Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, хронічний панкреатит, замісна ферментна терапія, мальнутриція, індекс маси тіла, ведення пацієнтів.

Характеристика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози

У Європейській настанові з діагностики та терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ) відображено загальні положення, щодо сучасного погляду на визначення ЗНПЗ, її патогенезу, діагностики та лікування, а також особливості при гострому та хронічному панкреатиті (ХП) (у документі викладено доказові положення Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації (United European Gastroenterology — UEG), Європейського клубу панкреатологів (European Pancreatic Club — EPC), Європейського товариства хірургії органів травлення (European Digestive Surgery — EDS), Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition — ESPGHAN), Європейського товариства онкології органів травлення (European Society of Digestive Oncology — ESDO) та Європейського товариства первинної гастроентерологічної допомоги (European Society For Primary Care Gastroenterology — ESPCG)).

Важливим у вказаній настанові є визначення ЗНПЗ як зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) до рівня, що перешкоджає нормальному перетравленню поживних речовин. Клінічне значення цього положення полягає в тому, що зниження секреції ПЗ не слід вважати синонімом ЗНПЗ (оскільки на порогові значення ЗНПЗ може впливати низка факторів,

характерних для ряду інших станів і захворювань). Часто при цьому навіть знижена секреція ПЗ є достатньою для нормального перетравлення нутрієнтів, а в деяких випадках її функція може відновлюватися. У такому разі ЗНПЗ можна визначити як *зовнішньосекреторну дисфункцію ПЗ*. До речі, у ХХ ст. *короткочасне чи зворотнє* зниження або підвищення активності зовнішньосекреторної функції ПЗ *трактувалося як диспанкреатизм, що розуміли як дисфункцію залози* [3].

Обґрунтовано положення про зовнішньосекреторну дисфункцію ПЗ багатьма клінічними дослідженнями, які свідчать про те, що зовнішньосекреторна функція ПЗ може бути зниженою, а залоза при цьому анатомічно інтактною, однак внутрішньопросвітна активність ферментів ПЗ у таких випадках порушується. Це означає, що *діагностика та лікування при цій патології потрібні не тільки за патологічних станів з боку ПЗ*. Тому змінилася й дефініція ЗНПЗ: *це зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ та / або внутрішньопросвітної активності ферментів ПЗ нижче за рівень, який забезпечує нормальне перетравлення поживних речовин*. ЗНПЗ асоціюється з *малъабсорбцією нутрієнтів і може призвести до появи симптомів з боку кишечника та / або дефіциту поживних речовин*.

Таким чином, проведення скринінгу недоїдання та харчової підтримки на сучасному етапі стає вирішальним у визначенні стану панкреатичного

перетравлення у пацієнтів із ХП. Тим більше, що внаслідок наявності порушень процесів травлення інші віддалені наслідки, такі як остеопороз, саркопенія, часто залишаються без уваги, незважаючи на їх потенційний вплив на якість життя хворих при синдромі мальнутриції (що включає процеси мальабсорбції) [25]. Тому важливо більше уваги приділяти харчовому статусу пацієнтів із ХП. Однак залишається ряд питань стосовно поглядів на трактування перебігу захворювання та порядку ведення хворих із цією патологією.

Раніше ми розглядали недостатність процесів харчування, пов'язану із ХП, як багатофакторний стан, що може бути наслідком сукупності екзокринної, ендокринної недостатності, хронічного абдомінального болю [27, 28]. За механізмом їх часто пов'язували з вживанням алкоголю, затримкою спорожнення шлунка та порушенням метаболічних процесів [4]. Зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ трактувалося як зниження показників ферментів і бікарбонатів залози, а мальабсорбцію розглядали як ускладнення ХП за значно вираженої недостатності ПЗ. При цьому вважали, що як біль, так і втрата функції залози можуть призвести до недоїдання у пацієнтів із ХП [18]. Абдомінальний больовий синдром та симптоми, пов'язані з екзокринною недостатністю ПЗ (стеаторея, втрата маси тіла, здуття живота, метеоризм) та ендокринною (симптоми діабету), приймалися за основні й такі, що належать до диспептичних [29]. Вважалося, що клінічна маніфестація очевидної мальнутриції може запізнюватися на місяці й роки від моменту появи перших симптомів ХП, збігаючись із виснаженням депо нутрієнтів після тривалого періоду субклінічного або асимптомного перебігу хвороби [34]. Багато досліджень вказувало на те, що в середньому від моменту маніфестації симптомів ХП до появи ознак мальдигестії минає приблизно 8–9 років у осіб з алкогольним ХП та більше 15 років — при ідіопатичному неалкогольному панкреатиті [34, 39]. Пов'язували такий стан із фіброзуванням залози (або іншими анатомічними причинами), які призводили до тяжкого перебігу ЗНПЗ і ХП (і у європейській настанові 2024 р. це також підтверджується). Водночас синдром мальнутриції трактувався як дисбаланс між потребами організму та надходженням поживних речовин, що спостерігається у разі недостатнього споживання їх з їжею, за порушення утилізації в організмі, надмірній втраті / витраті, а також комбінації зазначених причин [25]. Тому ХП визначали як хронічне запальне захворювання ПЗ, що призводить до розростання сполучної тканини з прогресуванням втрати екзокринної та ендокринної функцій. Типовим результатом перебігу ХП з тривалим анамнезом будь-якої етіології вважали мальдигестію (абсолютний дефіцит секреції панкреатичних ферментів). Стан недоїдання часто супроводжує перебіг захворювання після перенесеного постнекротичного гострого панкреатиту або резекції ПЗ з подальшим розвитком синдрому трофологічної недостатності (мальнутриції), що негативно впливає не лише на якість життя пацієнтів, а й на прогноз. Враховуючи такі погляди, лікування у першу чергу спрямовувалося на

підтримання процесів травлення при екзокринній недостатності ПЗ, тим більше, що ознаки порушення трофологічного статусу з'являлися значно пізніше.

Зі зміною трактування (яке рекомендується у Європейській настанові з діагностики та терапії ЗНПЗ (2024 р.)) ми маємо прискіпливо вивчати анамnestичні дані щодо підходу хворих до свого харчування (використовуючи відповідні опитувальники, розроблені дієтологами), оскільки значення для організму має не тільки стан недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ у пацієнтів із ХП, а й розлади кишкового перетравлювання харчових продуктів. Виходячи із цього положення, рання діагностика та адекватна терапія з приводу ЗНПЗ (а нині й харчування при ХП) є значущими у клініці, впливаючи на рівень госпіталізації, розвиток ускладнень, загальні витрати та смертність [11, 21].

Для правильного підходу до ведення пацієнтів із ХП і діагностики ранніх проявів недостатності харчування експерти, які брали участь у створенні Європейської настанови з діагностики та терапії ЗНПЗ, розглянули і дали відповідь на ряд питань стосовно патогенезу ХП (Розділ 1, положення 1.2.). Вони вважають, що до механізмів, які формують ЗНПЗ, належить зниження секреції панкреатичних ферментів і бікарбонатів внаслідок захворювання ПЗ або недостатньої постпрандіальної стимуляції екзокринної частини ПЗ (Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 97,59%). У коментарі зауважується, що зниження секреції панкреатичних ферментів є основним механізмом розвитку ЗНПЗ. Поширеними причинами зниження секреції є втрата функціональної тканини екзокринної частини ПЗ (наприклад, при ХП, некротичному панкреатиті або після резекції ПЗ), а також обструкція проток ПЗ внаслідок кальцифікації або стенозу (наприклад, у разі раку ПЗ) [26, 36]. Відповідну роль відіграють зниження постпрандіальної вагусної (вегетативний нервовий відділ) та гормональної регуляції (низький рівень холецистокініну (cholecystokinin — ССК), секретину тощо). Стимуляція секреції ПЗ є додатковим фактором, що призводить до ЗНПЗ у пацієнтів після панкреатодуоденектомії, гастректомії або шунтування шлунка [17].

У цьому положенні викладено відомі нам патогенетичні механізми і рівень згоди експертів був високим. До речі, ще у 1939 р. М. М. Губерґріц у статті «Актуальні питання функціональної діагностики панкреатичної залози» (Вісник клубу панкреатологів. 2023; 4(61): 60–6) відзначив провідну роль секретину у впливі на виділення і вироблення бікарбонатів ПЗ. Крім того, він зазначав, що анатомічні вади можуть і не впливати на функціональні можливості ПЗ, а також на перетравлення харчових продуктів, оскільки заміщення діастатичної функції панкреатичної залози завжди можливе діяльністю інших залоз травного тракту. Процес перетравлення жирів здійснюється переважно за участю панкреатичної ліпази. Тому у разі порушення функції цієї залози нерідко виявляється розлад розкладання та всмоктування жирів та поява їх у неперетравленому вигляді у випорожненнях, писав М. М. Губерґріц. Отже, експерти

підтвердили висновки, зроблені М. М. Губергріцом близько 85 років тому.

У положенні 1.3. дається відповідь експертів на питання про вплив на ЗНПЗ інших факторів, окрім секреції. Вони вважають, що головним чином у клінічній маніфестації ЗНПЗ важлива роль належить анатомії травного тракту і внутрішньопросвітному рН (*Рівень доказовості: 3. Рівень згоди: 97,59%*). У коментарі вказується, що на клінічну маніфестацію ЗНПЗ впливають компенсаторна активність непанкреатичних травних ферментів, функція кишечника, харчові звички та потреби в харчуванні. Зміни у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту внаслідок хірургічного втручання можуть позначатися на внутрішньопросвітній активації протеаз (низька секреція кишкової ендопептидази) та змішуванні панкреатичних ферментів із хімузом (на додаток до зміненої вагусної та гормональної постпрандіальної стимуляції секреції ПЗ) [33]. Однак слід зазначити, що патогенез ЗНПЗ після операцій на шлунково-кишковому тракті є складним. Він включає зміни у фізіології шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК), ПЗ, порушення процесів травлення (внаслідок анатомічної реконструкції виникає асинхронізм між випорожненням шлунка та білопанкреатичною секрецією (у результаті резекції дистальних відділів шлунка у просвіт тонкої кишки можуть потрапляти великі частинки хімузу, що погано піддаються перетравленню).

Підкреслюється, що травна активність секретованих панкреатичних ферментів залежить від внутрішньопросвітнього рівня рН, оскільки панкреатичні ферменти інактивуються при рН, нижчому за 4. Амілаза слини, шлунковий пепсин і ліпаза, а також кишкові дисахариди і пептидази можуть частково компенсувати *панкреатичну мальдигестію*. Вважається, що на розвиток симптомів дефіциту поживних речовин, крім того, можуть впливати функція кишечника, харчові звички та потреби в харчуванні [9, 21].

У положенні 1.4. йдеться про наслідки та клінічне значення ЗНПЗ. Відзначається, що *незалежно від її причини симптоми з боку кишечника і дефіцит поживних речовин є основними клінічними проявами та наслідками ЗНПЗ*. Ці наслідки можуть впливати на якість життя та наражати пацієнтів на ризик розвитку тривалих ускладнень, пов'язаних із неповноцінністю харчування (*Рівень доказовості: 1. Рівень згоди: 97,59%*). Експерти коментують таке положення наступним чином: симптоми з боку кишечника, зокрема діарея, стеаторея, метеоризм, спазми в животі та флатуленція, та дефіцит поживних речовин пов'язані із ЗНПЗ. Дефіцит поживних речовин зазвичай стосується білків, жиророзчинних вітамінів та мікроелементів, що в тяжких випадках ЗНПЗ призводить до втрати маси тіла, остеопенії, остеопорозу та саркопенії.

Пацієнти із ЗНПЗ також схильні до надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику та інших значних порушень кишкового мікріоіому, що вже доведено в багатьох дослідженнях. Серед хворих спостерігається висока варіабельність її симптомів і наслідків стосовно ступеня порушень трофологічного статусу (через різні фактори, які можуть впливати на

поріг і тип клінічних проявів ЗНПЗ). Тому ЗНПЗ має неоднозначний вплив на якість життя та розвиток довгострокових ускладнень у різних пацієнтів (залежить від віку, терміну перебігу, супутньої патології тощо) [7].

Однак розвиток синдромів мальдигестії та мальабсорбції може бути пов'язаний не тільки зі зменшенням продукування панкреатичних ферментів, що також потрібно враховувати. Виникнення розладів травлення пов'язують з інактивацією *панкреатичних ферментів, розведенням їх концентрації у просвіті кишки, швидким транзитом кишкового вмісту, недостатнім змішуванням ферментів із хімузом*. Зниження продукції панкреатичних ферментів може бути зумовлене порушенням регуляції функції ПЗ внаслідок зменшення продукування панкреозиміну, секретину й панкреатичного поліпептиду, адже секреторні функції ПЗ та жовчного міхура (що також важливо для процесу перетравлення жирів панкреатичною та печінковою ліпазою) знаходяться під регульовальним впливом секретину, холецистокініну та панкреозиміну.

Основні причини та механізми формування порушення травлення при ХП

При ХП у розвитку порушень мембранного травлення у тонкій кишці ключову роль відіграє синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР), який, у свою чергу, посилює явища ЗНПЗ, патологічну симптоматику та мальнутрицію [14]. Він формується внаслідок ЗНПЗ, що проявляється діареєю та метеоризмом. СНБР характеризується надмірним зростанням кишкової мікробіоти, помірними бродильними процесами та запаленням у тонкому кишечнику [33]. Згідно з результатами метааналізу 13 досліджень, у яких взяли участь хворі на ХП (n=518), поширеність СНБР у цій популяції становить 38,6% (95% довірчий інтервал (ДІ) 25,5–53,5), при цьому явища ЗНПЗ виявляють у 54% пацієнтів, а наявність супутнього цукрового діабету (відносний ризик (ВР) 2,1; 95% ДІ 1,2–3,5) та ЗНПЗ (ВР 2,5; 95% ДІ 1,3–4,8) підвищує ймовірність розвитку СНБР у осіб із ХП. Ці дані підтверджено в іншому метааналізі: наявність СНБР є типовою для хворих на ХП та асоційована з коморбідним цукровим діабетом, тяжким його перебігом. Важливо пам'ятати, що СНБР частіше діагностують у пацієнтів, які отримують замісну ферментну терапію (p = 0,016), приймають інгібітори протонної помпи (p = 0,022) та зловживають алкоголем (p = 0,009) [7, 24]. Доведено, що корекція явищ СНБР може зменшити вираженість проявів ЗНПЗ та полегшити перебіг цукрового діабету [4].

Отже, висока частота СНБР у хворих на ХП, імовірно, є наслідком зниження перистальтики кишечника, зменшення панкреатичного синтезу аденозинмонофосфату, погіршення формування хімузу в просвіті кишечника, зниження олужнення внаслідок погіршення панкреатичної секреції бікарбонатів і виділення їх у ДПК. Так, атрофія, фіброз ПЗ призводять до зменшення кількості функціонально активних ацинарних клітин, які не можуть забезпечити надходження до ДПК потрібної кількості ферментів для повного гідролізу нутрієнтів при порожнинному

травленні. Негідролізовані нутрієнти затримуються в ДПК, щоб завдяки часу компенсувати нестачу ферментів і забезпечити необхідний гідроліз компонентів хімусу. А при СНБР запально-дистрофічні та атрофічні (морфологічні) зміни слизової оболонки ДПК можуть призвести до недостатньої активації панкреатичних протеаз у зв'язку з дефіцитом утворення ентерокинази, а також обмеженням можливості синтезу холецистокінін-панкреозиміну слизовою оболонкою ДПК. У фізіологічному процесі перетравлювання холецистокінін-панкреозимін має стимулювати вироблення панкреатичних травних ферментів під впливом продуктів гідролізу харчових речовин. У разі недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ і синтезованого холецистокінін-панкреозиміну в ДПК виникає *дуоденогенна панкреатична недостатність* і формується *ентеропанкреатичний синдром* [4, 16].

Внаслідок ентеропанкреатичного синдрому порушується співвідношення основних поживних речовин та бактеріальних метаболітів. При ХП із ЗНПЗ зменшується надходження в кров первинних нутрієнтів, які під час порожнинного травлення недостатньо розщеплюються і перетравлюються (через зменшення продукції ферментів ПЗ). При цьому СНБР спричиняє збільшення бактеріального пулу, кількості бактеріальних метаболітів та вторинних нутрієнтів (які утворюються під дією бактеріальних ферментів у процесі порожнинного та мембранного травлення). З іншого боку, збільшується об'єм недорозщеплених і таких, що не всмокталися, компонентів хімусу. Цим пояснюються такі класичні симптоми ЗНПЗ, як «велике панкреатичне випорожнення», стеаторея, креаторея, амилорея [16]. Крім того, СНБР погіршує якість життя пацієнтів із ЗНПЗ [22], спричиняючи виникнення депресивних станів [30, 31].

Крім СНБР у тонкій кишці, розвивається кишковий дисбактеріоз і в товстій кишці [19, 20]. Потрапляння в товсту кишку залишків недостатньо перетравленої їжі внаслідок дефіциту панкреатичних ферментів стимулює проліферацію в ній бактеріальної флори, за рахунок якої відбувається розщеплення таких залишків з можливим подальшим ретроградним проникненням цієї флори через баугінієву заслінку. Це спричиняє формування *цекоілеального рефлюксу*, підвищення тиску в порожнині товстої кишки у зв'язку зі скупченням у ній газоподібних продуктів розщеплення недостатньо засвоєної їжі та призводить до посилення кишкових симптомів ХП із ЗНПЗ [5].

Однак і екзокринна функція ПЗ може модулювати кишкову мікробіоту через панкреатичну секрецію. При ЗНПЗ знижується секреція й активність антимікробних пептидів та білків, включаючи антимікробний пептид, пов'язаний з кателіцидином (cathelin-related antimicrobial peptide — CRAMP), та літостатин. Важливим є зниження травних ферментів, які мають бактерицидну дію на кишкову мікробіоту (наприклад, фосфоліпаза A2 (phospholipase A2 — PLA2)); ферментів, які можуть активувати або каталізувати протимікробні речовини, такі як трипсин (який каталізує про- α -дефензин та регенерувальний протеїн 3 (Reg3)). Крім того, порушується всмоктування

жовчних солей і змінюється рН у ДПК, що, у свою чергу, може впливати на кишковий імунітет, на продукцію і функцію антимікробних компонентів, а також змінювати різноманітність та склад кишкової мікробіоти [8].

Суттєвою причиною і механізмом порушення *мембранного травлення* при ХП вважається збільшення кількості коротколанцюгових жирних кислот, що викликає кишковий дисбіоз. При цьому підвищується проникність кишкової стінки, зростає рівень ліпополісахаридів у сироватці крові, збільшується кількість CD8⁺ Т-клітин, активованих ліпополісахаридами, викид прозапальних цитокінів. Відбувається подальша активація імунного сигнального шляху в різних тканинах, включаючи β -клітини ПЗ (що зумовлює зниження секреції інсуліну). Інший механізм впливу коротколанцюгових жирних кислот на ПЗ пов'язують зі здатністю метаболітів кишкової мікробіоти генерувати позаклітинні везикули, які є дуже важливим способом комунікації різних тканин організму, включно з такими осями, як «кишечник — головний мозок», «ПЗ — головний мозок» [13].

Для розуміння участі екзокринної функції ПЗ у перетравлюванні харчових продуктів необхідно розглянути й фізіологічні механізми, що забезпечують травлення в кишечнику, оскільки ці процеси пов'язані між собою.

Фізіологічні процеси травлення у кишечнику

Процеси перетравлювання і всмоктування можуть мати *три фази*. Порушення абсорбції можуть відзначатися в кожну із цих фаз. Під час *внутрішньопросвітної фази* харчові вуглеводи, білки та жири гідролізуються й розчиняються в основному під дією панкреатичного соку й жовчі, що секретуються в просвіт кишки. Це відбувається на початковому етапі гідролізу і характеризує значення *порожнинного травлення* в цьому процесі. Продукти неповного гідролізу проникають у щіткову облямівку, де під дією адсорбованих панкреатичних та власне кишкових (мембранних) ферментів гідролізуються до мономерів і всмоктуються [11].

Порожнинне травлення починається у ДПК і забезпечується панкреатичними ферментами. За добу в кишку надходить понад 2 л панкреатичного секрету та жовчі, кількість якої значною мірою пов'язана з наявністю жирів у їжі. Пептиди гідролізуються трипсином, хімотрипсином, карбоксипептидазами та еластазою. Завдяки послідовній дії цих ферментів утворюються низькомолекулярні пептиди та невелика кількість амінокислот. Вуглеводи (крохмаль і глікоген) гідролізуються панкреатичною α -амілазою до дисахаридів і невеликої кількості глюкози [1, 6].

У період *фази слизової оболонки* спостерігається кінцева стадія гідролізу та поглинання сахаридів, білків, жирів і їх підготовка для подальшого транспорту.

Завдяки *пристінковому (мембранному) травленню* забезпечується надійна залежність між наявністю у ДПК нутрієнтів та відповідною зовнішньою секрецією ПЗ. Так, якщо в ДПК знаходяться негідролізовані або недостатньо гідролізовані нутрієнти, які надійшли зі шлунка, то відповідно до фізіологічних процесів ПЗ секретується і виділяється сік з оптимальною

кількістю бікарбонатів і ферментів. Відбувається цей процес через стимуляцію білками, жирами й іонами водню S- та I-клітин слизової оболонки ДПК. Стимуляція ПЗ слабшає за досягнення необхідної кількості ферментів, бікарбонатів, панкреатичного секрету, що надійде в ДПК, і у разі достатнього гідролізу нутрієнтів. Фізіологічно у міжтравний період немає необхідності в ферментах ПЗ або потрібна мінімальна їх кількість для процесу панкреатичного перетравлювання хімусу [6].

Мембранне травлення здійснюється кишковими ферментами, синтезованими в ентероцитах і вбудованими в апікальну мембрану, а також панкреатичними ферментами, адсорбованими з порожнини кишки структурами глікокаліксу. Адсорбовані ферменти реалізують переважно проміжні стадії гідролізу біополімерів, а власне кишкові ферменти задіяні в заключних стадіях розщеплення білків, вуглеводів і жирів. *Відтак, за допомогою мембранного травлення реалізуються останні стадії гідролізу* [7].

Фаза переміщення характеризується переміщенням абсорбованих харчових продуктів у кровоносну або лімфатичну системи. Важливо, що завдяки локалізації ферментів на апікальній мембрані гідролізу доступні лише дрібні молекули, переважно олігомери, оскільки великі молекули не проникають у зону щіткової облямівки. Такий фізіологічний процес відбувається саме у фазу переміщення. Проте ми знаємо, що порушення абсорбції може спостерігатися

в кожному з вказаних трьох фаз, а знання особливостей нормального абсорбційного процесу допомагають зрозуміти причини та наслідки мальабсорбції (у тому числі при ХП). Це дозволяє вибрати оптимальну діагностичну тактику і стратегію при ХП [2, 8].

Що ми вкладаємо у поняття «синдром мальабсорбції»?

Під синдромом мальабсорбції розуміють комплекс порушень, які виникають у результаті розладів у всмоктуванні нутрієнтів, вітамінів і мікроелементів у тонкій кишці. На сучасному етапі в широкому розумінні цей термін включає і синдром порушеного травлення, оскільки різні зміни процесів перетравлювання їжі, що розвиваються при цьому синдромі, вторинно призводять до недостатності всмоктування. Процеси перетравлювання та всмоктування є настільки складними й пов'язаними між собою, що використовується також термін «мальасиміляція», запропонований для відображення цієї ситуації [25]. Для того щоб зрозуміти, які процеси при цьому порушуються, визначимося з відомими механізмами мальабсорбції, що розвиваються не тільки при ХП. Такий механізм може бути задіяний при багатьох захворюваннях: постгастрорезекційному синдромі, екзокринній панкреатичній недостатності (у хворих із ХП, муковісцидозом і раком ПЖ), захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів (частіше в тих випадках, що супроводжуються порушенням виділення жовчі), при синдромі короткої кишки (після резекції тонкої

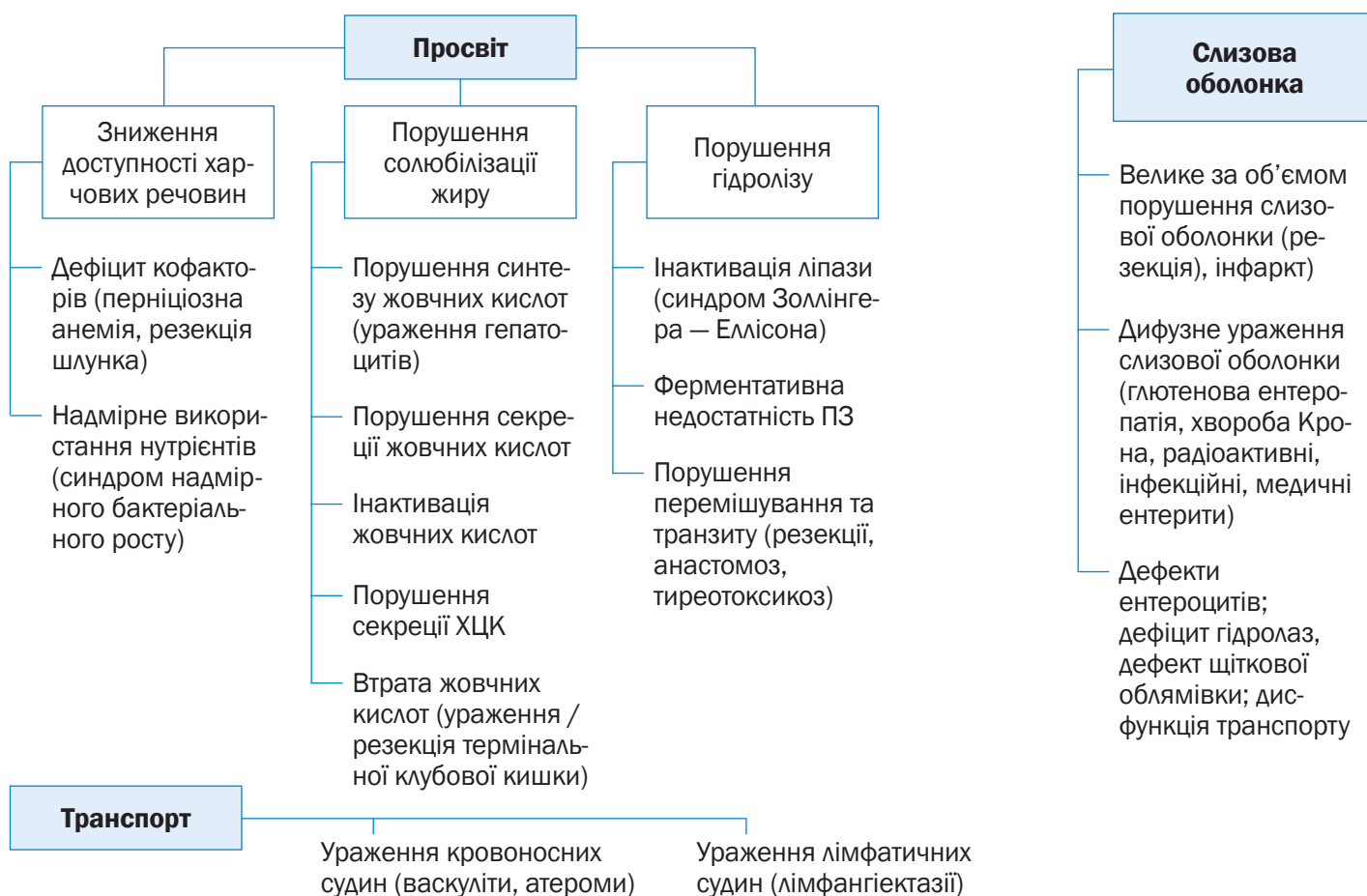


Рисунок. Основні фактори ризику розвитку мальабсорбції (Охлобистін А. В., Букліс Е. Р., 2003)

Примітка: ХЦК — холецистокінін.

кишки (яка виконувалася у зв'язку з тромбозом й емболією мезентеріальних артерій), при травматичних пошкодженнях кишечника, ускладнених формах хвороби Крона), інтестинальних ферментопатіях (наприклад, лактазній недостатності) [15, 35]. Відомо, що порушення процесів всмоктування в кишечнику виникає нерідко при СНБР, що може розвиватися у разі уповільненого пасажу хімусу по тонкій кишці (після резекції шлунка за Більрот I і резекції кишечника з накладанням анастомозу «бік у бік» або «кінець у бік», у разі виникнення післяопераційних ускладнень у кишечнику, міжкишкових нориць, формування стриктур кишечника у пацієнтів із хворобою Крона, пухлин кишечника і мезентеріальних лімфовузлів). Механізм мальабсорбції представлено на рисунку.

Механізми розвитку мальабсорбції

Мальабсорбція виникає серед іншого також внаслідок ретроградного закиду вмісту товстої кишки в тонку після резекції ілеоцекального клапана, при ахлоргідрії.

Виділяють різні прояви мальабсорбції — від тяжкої стеатореї та значної втрати маси тіла до випадково виявлених змін гематологічних і біохімічних показників. З практичної точки зору головною метою проведення діагностичних заходів є виявлення захворювання, його періоду розвитку, а також причин виникнення. Важливим завданням є пошук доказів наявності мальабсорбції.

У зв'язку з деякими змінами в підході до ведення хворих на ХП із ЗНПЗ у розділі 4, зокрема у положенні 4.7., вказується, що у таких пацієнтів пропонується проводити структуровану оцінку, яка включає клінічні симптоми, нутритивний статус та біохімічні показники. *Нутритивний статус* охоплює визначення індексу маси тіла, зменшення маси тіла, антропометричні показники (окружність м'язів у середній частині плеча; кількісне визначення м'язової маси (біоімпедансометрія, комп'ютерна томографія) кожні 2 роки; двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (dual energy X-ray absorptiometry — DEPA) кісткової тканини та складу тіла кожні 2 роки; сила захвату). Проводиться тест на 6-хвилинне ходіння з метою визначення стану витривалості серцево-судинної та бронхолегеневої систем.

Динамічне спостереження за змінами біохімічних показників передбачає визначення рівня заліза, білків у крові з урахуванням ретинолзв'язувального білка, трансферину; мікроелементного статусу (магній, селен, цинк) та концентрації вітамінів (вітаміну B₁₂, фолатів, жиророзчинних вітамінів) [23, 37, 38].

До клінічних показників, на які необхідно звертати увагу у ході динамічного спостереження, віднесено прихильність до терапії, оцінку симптомів з боку кишечника (частота випорожнень, їх колір, наявність здуття живота / бурчання; постпрандіальний біль у животі). За допомогою опитувальників

рекомендується визначати фактори, що впливають на якість життя. Вказується, що за необхідності потрібно змінювати призначення лікарських засобів (особливо опіоїдів та протиблювотних / протидіарейних препаратів), рекомендуючи іншу терапію. Наголошується на впровадженні рекомендацій щодо зміни способу життя (відмова від куріння, вживання алкоголю, виконання фізичних вправ з обтяженням, попередження про негативний вплив тривалого перебування на сонці тощо).

Рекомендується визначати дієтичні показники (уникнення їжі через абдомінальні симптоми, за необхідності відмова від жиромісних продуктів з дотриманням поживної достатності раціону). Також слід проводити структуроване опитування для оцінки споживання їжі, напоїв упродовж 24 год з відповідною дозою замісної ферментної терапії для оцінки прихильності до лікування та балансу між терапією і харчуванням.

Експерти відзначають, що частота оцінки є варіабельною і залежить від клінічної ситуації пацієнта, тяжкості захворювання і недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ (*Рівень доказовості: 4. Рівень згоди: 91,05%*). У коментарях вказується, що у хворих із ЗНПЗ, спричиненою ХП, рекомендується проводити регулярний харчовий, клінічний та біохімічний моніторинг [11, 12, 28, 29]. Такий моніторинг має щонайменше включати харчовий скринінг за допомогою наступних інструментів: Індексу харчового ризику (Nutritional Risk Index — NRI), Універсального скринінгового інструмента для виявлення неповноцінності харчування (Malnutrition Universal Screening Tool — MUST) [10]. До того ж рекомендується проводити визначення маси тіла, симптомів, пов'язаних з мальдігестією [32].

Крім того, слід регулярно аналізувати показники ключових біохімічних маркерів, таких як загальний аналіз крові, рівень глюкози, білків та жиророзчинних вітамінів у плазмі. Інші дослідження потрібно проводити відповідно до індивідуальних потреб [23].

Щоб запобігти значному клінічному та харчовому погіршенню, рекомендується проводити оцінку раз на 6 міс, приділяючи особливу увагу знеболюванню та правильному використанню замісної ферментної терапії.

Висновки

Необхідно звернути увагу на те, що в Європейській настанові з діагностики та терапії ЗНПЗ (2024 р.) експертами вказано на ряд невирішених питань, які потребують вивчення. Ці питання мають значення як для медичних працівників, так і для пацієнтів з різними захворюваннями та оперативними втручаннями на ПЗ. Серед них стандартизація методів діагностики, оцінка наявних методів лікування з відповідними критеріями включення та кінцевими точками, розробка опитувальників для оцінки результатів терапії, нутритивних маркерів тощо.

Список використаної літератури

1. Гонцарюк Д. О., Христич Т. М. Про особливості харчування пацієнтів із хронічним панкреатитом у ремісії. Вісник клубу панкреатологів. 2019; 1(42): 36–40.
2. Гонцарюк Д. О. Особливості харчування при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози та метаболічному синдромі. Вісник клубу панкреатологів. 2023; 3: 31–6. <https://doi.org/10.33149/vkr.2023.03.02>.
3. Губергріц М. М. Актуальні питання функціональної діагностики панкреатичної залози. Вісник клубу панкреатологів. 2023; 4(61): 60–6.
4. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Можина Т. А. та ін. Первинна та вторинна зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози. Вісник клубу панкреатологів. 2022; 4(57): 46–54.
5. Губергріц Н. Б., Можина Т. А., Беляєва Н. В. Кишкова мікробіота та захворювання підшлункової залози: мікробіом-асоційований підхід у лікуванні хронічного панкреатиту. Вісник клубу панкреатологів. 2023; 3(60): 17–30.
6. Коротько Г. Ф. Постпрандиальна секреція піджелудочної залози. Краснодар: ЭДВи; 2017. 115 с.
7. Христич Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О. та ін. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції (друге видання, перероблене та доповнене). Чернівці; 2022. 584 с.
8. Христич Т. М., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: значення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, мальдигестії й мальабсорбції у перебігу захворювання. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2024; 3(73): 1–4.
9. Патратій М. В., Гонцарюк Д. О. Функціональні гастроінтестинальні розлади: роль замісної ферментної терапії. Вісник клубу панкреатологів. 2025; 2(67): 8–15. <https://doi.org/10.33149/vkr.2025.02.03>.
10. Al-Najjar Y., Clark A. L. Predicting outcome in patients with left ventricular systolic chronic heart failure using a nutritional risk index. Am J Cardiol. 2012; 109(9): 1315–20.
11. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clin Nutr. 2020; 39(3): 612–31.
12. Beyer G., Hoffmeister A., Michl P. et al. S3-Leitlinie Pankreatitis — Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) — September 2021 — AWMF Registernummer 021-003. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2022; 60(3): 419–521.
13. Bjorkhaug S. T., Skar V., Medhus A. W. et al. Chronic alcohol overconsumption may alter gut microbial metabolism: a retrospective study of 719 (13)C-D-xylose breath test results. Microb Ecol Health Dis. 2017; 28(1): 1301725.
14. Capurso G., Archibugi L., Pasquali P. et al. Prevalence of chronic pancreatitis: Results of a primary care physician-based population study. Dig Liver Dis. 2017; 49(5): 535–9.
15. 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.
16. De la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J. et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol. 2018; 52(8): e63–e72.
17. Del Rosario M. A., Fitzgerald J. F., Gupta S. K., Croffie J. M. Direct measurement of pancreatic enzymes after stimulation with secretin versus secretin plus cholecystokinin. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 31(1): 28–32.
18. Dumonceau J. M., Delhaye M., Tringali A. et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline — updated August 2018. Endoscopy. 2019; 51: 179–93.
19. El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M. et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Clin Transl Gastroenterol. 2019; 10(9): e00072.
20. Frost F., Kacprowski T., Ruhlemann M. et al. Long-term instability of the intestinal microbiome is associated with metabolic liver disease, low microbiota diversity, diabetes mellitus and impaired exocrine pancreatic function. Gut. 2021; 70(3): 522–30.
21. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. Dig Liver Dis. 2010; 42(6): S381–S406.
22. Gopi S., Qamar S., Singh N. et al. Malnutrition by GLIM criteria in chronic pancreatitis: Prevalence, predictors, and its impact on quality of life. Pancreatol. 2022; 22(3): 367–73.
23. Jalal M., Campbell J. A., Tesfaye S. et al. Yield of testing for micronutrient deficiencies associated with pancreatic exocrine insufficiency in a clinical setting: An observational study. World J Clin Cases. 2021; 9(36): 11320–9.
24. Khan M., Rutkowski W., Vujasinovic M., Löhr J. M. Adherence to European guidelines for treatment and management of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis patients. J Clin Med. 2021; 10: 2737.
25. Kucheryavyi Y. A., Andreev D. N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. J Nutr Ther. 2014; 3: 122–32.
26. Kuan L. L., Dennison A. R., Garcea G. Prevalence and impact of sarcopenia in chronic pancreatitis: A review of the literature. World J Surg. 2021; 45(2): 590–7.
27. Leeds J. S., Hopper A. D., Sidhu R. et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(5): 433–8.
28. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol. 2013; 19(42): 7258–66.
29. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). UEG J. 2017; 5(2): 153–99.

30. Makar M., Vodusek Z., Xia W. et al. Rising prevalence of anxiety and depression in chronic pancreatitis: a nationwide analysis. *Pancreas*. 2022; 51(4): 325–9.
31. Martínezmoneo E., Stigliano S., Hedström A. et al. Rising prevalence of anxiety and depression in chronic pancreatitis: a nationwide analysis. *Pancreas*. 2022; 51(4): 325–9.
32. Mascarenhas M. R., Mondick J., Barrett J. S. et al. Malabsorption blood test: Assessing fat absorption in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55(8): 854–65.
33. Phillips M. E., Hopper A. D., Leeds J. S. et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021; 8(1).
34. Rasmussen H. H., Irtun O., Olesen S. S. et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(42): 7267–75.
35. Scholten L., Stoop T. F., Del Chiaro M. et al. Systematic review of functional outcome and quality of life after total pancreatectomy. *Br J Surg*. 2019; 106(13): 1735–46.
36. Straatman J., Wiegel J., van der Wielen N. et al. Systematic review of exocrine pancreatic insufficiency after gastrectomy for cancer. *Dig Surg*. 2017; 34(5): 364–70.
37. Vujasinovic M., Hedström A., Maisonneuve P. et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(5): 600–7.
38. Vujasinovic M., Nezirevic Dobrijevic L., Asplund E. et al. Low bone mineral density and risk for osteoporotic fractures in patients with chronic pancreatitis. *Nutrients*. 2021; 13(7): 2386.
39. Werner J., Dumonceau J. M., Fockens P. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *UEG J*. 2017; 5(2): 153–99.

УДК 616.37-008.64-002.2

doi: 10.33149/vkrp.2026.03.03

UA Значення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози в перебігу хронічного панкреатиту (з урахуванням положень, викладених у Європейській настанові з діагностики та лікування недостатності підшлункової залози (2024 р.))

Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк, Е. О. Жигульова, Р. Б. Чаплінський, А. В. Заїкін

Кам'янець-Подільський національний університет імені І. Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, хронічний панкреатит, замісна ферментна терапія, мальнутриція, індекс маси тіла, ведення пацієнтів.

Відповідно до концепції Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації (United European Gastroenterology — UEG) щодо розробки високоякісних клінічних настанов було розроблено Європейську настанову з діагностики та терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ) (2024 р.). Вона засвідчує підхід до визначення хронічного панкреатиту не тільки з точки зору процесу запалення, зниження зовнішньосекреторної функції залози, а й з точки зору стану перетравлення поживних речовин. Важливим є визначення експертами ЗНПЗ як зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози до рівня, що перешкоджає нормальному перетравленню поживних речовин. Як підкреслюють автори, клінічне значення цього положення полягає в тому, що зниження секреції підшлункової залози не слід вважати синонімом ЗНПЗ (оскільки на порогові значення ЗНПЗ може впливати низка факторів, характерних для ряду інших станів і захворювань). Часто при цьому знижена секреція підшлункової залози може бути достатньою для нормального перетравлення поживних речовин, а в деяких

випадках це зниження може мати зворотній характер. У такому разі ЗНПЗ можна визначити як зовнішньосекреторну дисфункцію підшлункової залози. Автори розглядають причини зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, а також ряд патогенетичних моментів.

Підкреслюється, що в європейській настанові ЗНПЗ у тому числі розглядається як синдром мальдигестії, а не як ізольований органний дефект. Крім того, експерти трактують її не тільки як недостатність секреції ферментів, а й як порушення панкреатичного травлення, включаючи й мальнутрицію. Крім того, ЗНПЗ може спричиняти симптоми мальабсорбції й дефіциту поживних речовин, які впливають на якість життя та підвищують захворюваність і смертність.

З метою розуміння участі екзокринної функції ПЗ у панкреатичному й кишковому перетравлюванні авторами представлено фізіологічні й патофізіологічні механізми таких процесів, оскільки вони пов'язані між собою. Більше уваги приділено причинам та механізмам формування порушення травлення за недостатності екзокринної функції підшлункової залози.

Акцентовується увага на тому, що експерти у Європейській настанові з діагностики та терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (2024 р.) відзначають можливість діагностувати недостатність зовнішньої секреції підшлункової залози на основі загальної оцінки симптомів, харчового статусу та дослідження її секреції (наприклад, визначення рівня фекальної еластази-1). Авторами розглядаються представлені у вказаній настанові рекомендації, у яких пропонується проводити структуровану оцінку, що включає клінічні симптоми, нутритивний статус та біохімічні показники (за рекомендованими параметрами довгострокового подальшого спостереження за пацієнтами з недостатністю зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та хворими на хронічний панкреатит (згідно з настановами Великої Британії, Європейського товариства клінічного харчування та метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism — ESPEN), Німеч-

кого товариства гастроентерології, хвороб органів травлення і порушень обміну речовин (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten — DGVS) та UEG). Експерти вважають, що замісна ферментна терапія разом з дієтичними порадами та підтримкою є наріжними каменями терапії за такого стану.

EN The clinical significance of pancreatic exocrine insufficiency in the course of chronic pancreatitis (Considering the Provisions of the European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Insufficiency, 2024)

T. M. Hristich, D. O. Hontsariuk, E. O. Zhygulova, R. B. Chaplinskyi, A. V. Zaikin

Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine

Key words: pancreatic exocrine insufficiency, chronic pancreatitis, pancreatic enzyme replacement therapy, malnutrition, body mass index, patient management.

In accordance with the United European Gastroenterology concept for the development of high-quality clinical guidelines, the European multidisciplinary guideline on the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) (2024) has been developed. This guideline validates an approach to defining chronic pancreatitis not only in terms of inflammation and the decline in the gland's exocrine function but also from the perspective of nutrient digestion.

Experts emphasize the definition of PEI as a reduction in pancreatic exocrine function to a level that prevents normal nutrient digestion. The authors highlight a crucial clinical distinction: reduced pancreatic secretion should not be considered synonymous with PEI, as threshold

values for PEI can be influenced by factors characteristic of other conditions and diseases. In many cases, reduced secretion may remain sufficient for normal digestion or may even be reversible. In such instances, the condition can be defined as pancreatic exocrine dysfunction.

The authors review the causative factors of decreased pancreatic exocrine function and several pathogenetic aspects. It is underscored that the European guideline views PEI as a maldigestion syndrome rather than an isolated organ defect. Furthermore, experts believe that PEI should be regarded not only as enzyme secretion deficiency but also as a failure of pancreatic digestion, including malnutrition. PEI can lead to malabsorption symptoms and nutrient deficiencies, which negatively impact the quality of life and increase morbidity and mortality.

To clarify the role of pancreatic exocrine function in pancreatic and intestinal digestion, the authors present the interrelated physiological and pathophysiological mechanisms of these processes. Significant attention is paid to the causes and mechanisms of digestive disorders resulting from PEI.

The study highlights that experts in the European guideline (2024) acknowledge the possibility of diagnosing PEI based on a comprehensive assessment of symptoms, nutritional status, and secretion studies (e. g., fecal elastase-1). The authors discuss the expert group's recommendations for a structured assessment, including clinical symptoms, nutritional status, and biochemical parameters (in accordance with the recommended parameters for long-term follow-up of patients with PEI and chronic pancreatitis, as per the guidelines of the UK, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, DGVS, and United European Gastroenterology). Experts maintain that pancreatic enzyme replacement therapy, combined with dietary advice and support, remains the cornerstone of management for this condition.