

Наслідки хронічного панкреатиту, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, або Коли з дерев опадає листя

Н. Б. Губерґріц¹, Н. В. Бєляєва¹, Т. Л. Можина², О. А. Гомозова³

¹Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

³Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ускладнення, серцево-судинна патологія, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, якість життя, замісна ферментна терапія

Щороку в тобі щось вмирає, коли з дерев опадає листя... а їхні голі гілки беззахисно гойдаються на вітру в холодному зимовому світлі. Але ти знаєш, що весна обов'язково прийде, так само як ти впевнений, що річка, яка замерзла, знову звільниться від льоду...
Ернест Гемінґвей

Перебіг хронічного панкреатиту (ХП) з приєднанням явищ зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ) можна порівняти з неспішним осіннім в'яненням, а поступову втрату основних функцій підшлункової залози (ПЗ), розвиток різноманітних ускладнень, трофологічних дефектів — з листопадом.

Наше порівняння неголослівне, виявляється, сама наявність ХП асоційована зі зростанням ризику летального результату. Такі дані наводяться в данському національному ретроспективному когортному дослідженні, у якому аналізувалася поширеність летальних наслідків, раку та інших супутніх захворювань у хворих на ХП (11 972 випадки; 71 814 людино-років) порівняно з контролем (n=119 720; 917 436 людино-років) [2]. Протягом 1995–2010 рр. померло 46% хворих на ХП, тоді як у контрольній групі померло всього 13% пацієнтів (відношення ризиків (ВР) 5,0; 95% довірчий інтервал (ДІ) 4,8–5,2). Одне з основних місць серед найбільш поширених причин смерті хворих на ХП посів рак, переважно рак ПЗ (10,2%), порівняно з контролем (3,3%) (ВР 6,9; 95% ДІ 7,5–11,8) [2].

В іншому проспективному когортному дослідженні вивчалася смертність хворих на ХП залежно від наявності або відсутності ЗНПЗ [9]. Поширеність ЗНПЗ у когорті хворих на ХП (n=430) становила 29,3%, рівень смертності — 10,9%. Найчастішими причинами смерті виявилися рак (40,4%), інфекції (21,3%), гострі серцево-судинні події (14,9%) [9]. Дослідники встановили пряму залежність між рівнем смертності та

наявністю ЗНПЗ: розвиток ЗНПЗ підвищує ризик смертельного результату (ВР 2,59; 95% ДІ 1,42–4,71; p<0,003). Імовірність смерті у хворих на ХП зростає за наявності цирозу печінки (ВР 3,87; 95% ДІ 1,95–7,69; p<0,001), токсичної етіології ХП (ВР 3,11; 95% ДІ 1,11–8,70; p<0,05), за наявності супутньої респіраторної патології (ВР 2,19; 95% ДІ 1,12–4,31; p<0,003) [9]. Показники нутритивного статусу у пацієнтів із ЗНПЗ виявилися вірогідно нижчими за такі у хворих на ХП без ЗНПЗ (p<0,001), а також у померлих порівняно з тими, хто вижив (p<0,001) [9]. **ЗНПЗ є вірогідним незалежним фактором ризику смерті хворих на ХП, ці результати демонструють необхідність оптимальної корекції ЗНПЗ з метою зниження смертності у цій популяції.**

Згідно з результатами багатоцентрового дослідження, ЗНПЗ розвивається у 50% хворих на ХП через 10 років від моменту підтвердження діагнозу ХП, при цьому наявність ЗНПЗ асоційована з виникненням симптомів мальабсорбції, низьким значенням індексу маси тіла (ІМТ) [21].

На сьогодні виділяють три кластери ускладнень, що виникають при ХП:

- запалення (псевдокіста, асцит, плевральний випіт, нориця ПЗ, тромбоз ворітної або селезінкової вени, псевдоаневризма);
- фіброз (оклюзія протоки ПЗ, стеноз загальної жовчної протоки, стеноз дванадцятипалої кишки);
- панкреатична недостатність (ЗНПЗ, цукровий діабет (ЦД)) [35].

Проведений аналіз етіологічних факторів показав, що запальні ускладнення переважно розвиваються при алкогольній етіології захворювання (відношення шансів (ВШ) 2,0; 95% ДІ 1,38–2,90; $p < 0,001$), тоді як куріння провокує розвиток фіброзу (ВШ 2,23; 95% ДІ 1,56–2,30; $p < 0,001$) і панкреатичної недостатності (ВШ 1,42; 95% ДІ 1,00–2,00; $p = 0,046$) [35].

Згідно з даними ще одного великого мультицентрового дослідження, ЗНПЗ діагностують у 45,4% хворих на ХП (n=1869), при цьому розвиток ЗНПЗ асоційований з курінням (ВШ 1,47; 95% ДІ 1,20–1,79; $p < 0,001$), метаболічною природою ХП (ВШ 0,52; 95% ДІ 0,31–0,87; $p = 0,01$) [12]. Виконання таких оперативних втручань, як стентування панкреатичної або загальної жовчної протоки (ВШ 1,44; 95% ДІ 1,15–1,80; $p = 0,002$), резекція ПЗ (ВШ 1,54; 95% ДІ 1,02–2,33; $p < 0,004$), провокує виникнення ЗНПЗ. Наявність ЦД (ВШ 2,45; 95% ДІ 1,92–3,15; $p < 0,001$), стенозу жовчних проток (ВШ 1,48; 95% ДІ 1,09–2,00; $p < 0,02$), низька маса тіла (ВШ 2,05; 95% ДІ 1,40–3,02; $p < 0,001$) також асоційовані з розвитком ЗНПЗ [12].

ЗНПЗ зумовлює не тільки зростання смертності хворих на ХП, але також сприяє розвитку різних трофологічних дефектів. Установлено, що низький середній рівень альбуміну та висока частота гіпоальбумінемії у групі ЗНПЗ у хворих на ХП пов'язані з високою захворюваністю цих пацієнтів [35]. Діагностувати мальабсорбцію жиророзчинних вітамінів за концентрацією вітаміну D небажано, тому що низький рівень вітаміну D властивий не лише хворим на ХП, а також реєструється у здорових людей. Висловлюється припущення, що вміст вітамінів А, Е, можливо, є найкращим маркером мальабсорбції жиророзчинних вітамінів у хворих на ХП. Крім того, перебіг ЗНПЗ пов'язаний з розвитком остеопорозу; ЦД тісно пов'язаний із ЗНПЗ, ймовірно, відбиваючи той факт, що обидва ускладнення часто розвиваються на пізній стадії ХП [35].

ХП, ЗНПЗ та серцево-судинна система

Раніше зв'язок між ХП та розвитком, прогресуванням кардіоваскулярної патології вважався сумнівним; проте зараз відомо, що хворим на ХП властивий високий серцево-судинний ризик [7]. Основні патофізіологічні механізми виникнення серцево-судинних подій при ХП пов'язують із ЦД, токсичною дією алкоголю, куріння, а також з наслідками ЗНПЗ у вигляді трофологічної недостатності (дефіцит ліпопротеїнів високої щільності, аполіпопротеїну А, гіповітаміноз D, дефіцит мікронутрієнтів), мальнутриції (рис. 1) [7].

Водночас наголошується, що перебіг хронічної серцевої недостатності (ХСН) та ХП супроводжується розвитком таких клінічно значущих станів, як саркопенія, кахексія, мальнутриція внаслідок прогресування власне серцевої недостатності та розвитку ЗНПЗ.

У нещодавно опублікованому проспективному дослідженні аналізувалася залежність між наявністю ЗНПЗ та кардіоваскулярними факторами ризику. У дослідженні взяли участь хворі на ХП (n=430) переважно токсичної (алкоголь та/або куріння) етіології (n=290), при цьому ЗНПЗ та панкреатогенний ЦД діагностували, відповідно, у 29,3% та 29,5% пацієнтів [8]. Діагноз ХП підтверджували ендосонографічно, за необхідності проводили магнітно-резонансну томографію, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію із секретинном, явища ЗНПЗ підтверджували за допомогою тригліцеридного дихального тесту, нутритивний статус оцінювали, визначаючи концентрацію гемоглобіну, магнію, альбуміну, преальбуміну, ретинол-зв'язуючого білка, глікозильованого гемоглобіну. Під великими кардіоваскулярними подіями розуміли інфаркт міокарда та інсульт, до периферичних кардіоваскулярних подій віднесли артеріальний тромбоз, переміжну кульгавість. Протягом 8 років спостереження у 23,09% хворих на ХП розвинулася ЗНПЗ, при цьому у них вірогідно частіше виникали кардіоваскулярні події (ВШ 3,67; 95% ДІ 1,92–7,24; $p < 0,001$) порівняно з хворими без ЗНПЗ, у яких серцево-судинні ускладнення розвинулися лише у 5,6% випадків [8]. Дослідники встановили, що ЗНПЗ без ЦД (ВШ 4,96; 95% ДІ 1,68–14,64), а також наявність одночасно ЗНПЗ та ЦД (ВШ 6,54; 95% ДІ 2,71–15,77), наявність коморбідної артеріальної

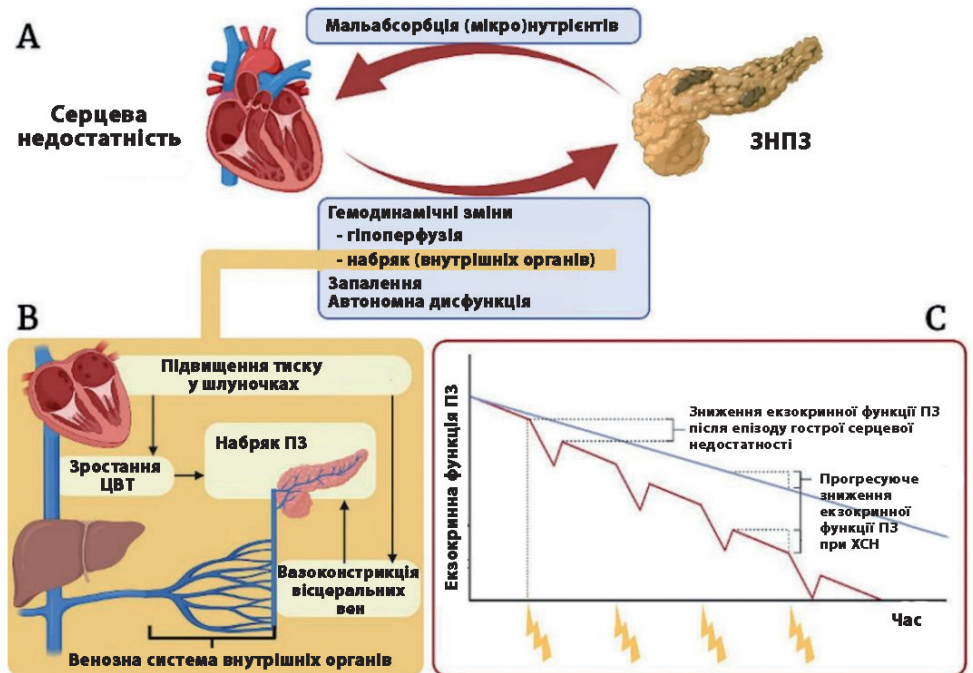


Рис. 1. Можливі патофізіологічні взаємозв'язки між серцем та ПЗ (за O. Dams et al., 2022 [7]). Основними загальними патогенетичними факторами є ішемічне ушкодження та набряк, що призводять до набряку ацинарних клітин. Зниження екзокринної функції ПЗ призводить до мальабсорбції нутрієнтів, сприяючи розвитку серцевої недостатності. ЦВТ — центральний венозний тиск.

гіпертензії (ВШ 3,40; 95% ДІ 1,50–7,72), куріння (ВШ 2,91; 95% ДІ 1,07–7,97) є незалежними факторами зростання кардіоваскулярного ризику [8].

Імовірний взаємозв'язок між ХП та кардіальною патологією, зокрема серцево-судинними захворюваннями та ХСН, наведений на рис. 1, а також розглядався у систематичному огляді, виконаному провідними дослідниками [33]. Як первинні кінцеві точки вибрано поширеність гострого коронарного синдрому, хронічних ішемічних захворювань, патології периферичних артерій, а також поширеність ЗНПЗ у хворих на ХП. Згідно з отриманими даними, прояви ЗНПЗ, асоційовані з мальабсорбцією важливих нутритивних компонентів (вітамін D, селен, фосфор, цинк, фолієва кислота, преальбумін), у хворих на ХСН нівелюються на фоні прийому ферментних препаратів. У когорті хворих на ХП зафіксовано 2,5-кратне збільшення поширеності гострого коронарного синдрому [33]. У деяких дослідженнях у хворих на алкоголь-індукований ХП та супутній ЦД 3-го типу відзначено значну поширеність каротидних атеросклеротичних бляшок порівняно з хворими на ЦД іншої етіології [33]. **Таким чином, наявні докази констатують можливий взаємозв'язок між ЗНПЗ та мальнутрицією у хворих на ХП. ХП гіпоксичної етіології посилює гіперперфузію внутрішніх органів, що, ймовірно, посилює мальнутрицію та кахексію при ХСН, а ХП та ЗНПЗ є незалежними факторами ризику кардіоваскулярних подій [33].**

Кісткова система при ХП

Відомо, що ХП провокує розвиток мальнутриції, яка є вірогідним фактором ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та виникнення переломів. Ретроспективний аналіз даних подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на ХП (n=118) дозволив встановити, що 53,4% з них мали ознаки зниження МЩКТ (рис. 2) [41]. Середній вік діагностування ХП становив 53,1 року і був вірогідно нижчим у хворих на ХП з незміненою МЩКТ порівняно з пацієнтами з низькою МЩКТ (45,5 vs 59,8; $p < 0,001$). Переважна більшість хворих з низькою МЩКТ курили раніше і були курцями в даний час, при цьому нікотин і алкоголь виявилися найбільш ймовірною причиною ХП ($p < 0,05$). Протягом усього періоду спостереження, який становив 898 людино-років, діагностовано 33 (28,0%) переломи: у 16,7% хворих з незміненою МЩКТ та у 44,4% пацієнтів з низькою МЩКТ (скориговане ВР 3,4; 95% ДІ 1,2–9,6; рис. 3) [41]. Медіана часу до розвитку переломів у пацієнтів з ХП, які протягом 3 місяців приймали замісну ферментну терапію (ЗФТ) чи вітамін D, вірогідно подовжувалась. Частота переломів у хворих з низькою МЩКТ була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів з нормальною МЩКТ [41].

Згідно з результатами іншого ретроспективного обсерваційного дослідження, 37–55% хворих на ХП мають низьку МЩКТ [18]. Вчені констатували, що ХП асоційований зі зниженням МЩКТ, зокрема МЩКТ поперекового відділу хребта, особливо в осіб віком від 30 років [18].

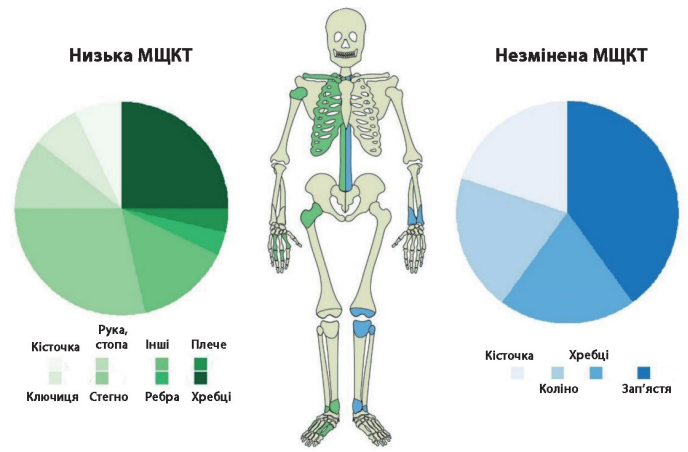


Рис. 2. Поширеність та локалізація переломів залежно від МЩКТ у хворих на ХП (за М. Vujasinovic et al., 2021) [41].

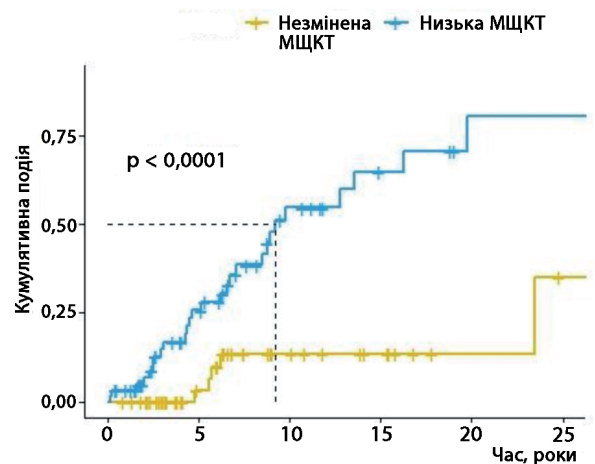


Рис. 3. Крива Каплана — Мейєра розвитку переломів у хворих на ХП залежно від МЩКТ (за М. Vujasinovic et al., 2021) [41].

У ще одному ретроспективному дослідженні, у якому дані індивідуальних карт ветеранів, які страждали на ХП (n=3257), порівнювалися з такими пацієнтів, які не мали ХП та увійшли до складу контрольної групи (n=450 655), отримані цікаві результати [32]. Хворі на ХП мали високий ризик виникнення переломів будь-якої локалізації (ВШ 2,35; 95% ДІ 2,00–2,77), зокрема переломів хребта (ВШ 2,11; 95% ДІ 1,44–3,01), стегна (ВШ 3,49; 95% ДІ 2,78–4,38), зап'ястя (ВШ 1,68; 95% ДІ 1,29–2,18) проти контролю. Ризик переломів стегна у чоловіків, які страждають на ХП, майже в 3,5 раза перевищує такий у представників контрольної групи. Отримавши такі дані, автори дослідження рекомендують контролювати МЩКТ у всіх пацієнтів з ХП віком від 45 років [32].

Слід згадати про невелике ірландське дослідження, у якому констатовано частіший розвиток остеопорозу та остеопенії: відповідно у 31% та 44,8% хворих на ХП порівняно з контролем ($p=0,019$), що супроводжувалося вірогідним зниженням МЩКТ у поперековому відділі хребта ($p=0,014$), шийці стегнової кістки ($p=0,029$) [10]. Одночасно зафіксовано зростання маркерів формування кісткового матриксу (P1NP; $p=0,0068$), остеокальцину ($p=0,033$), маркерів запалення (високочутливий С-протеїн; $p=0,0013$) та

зниження рівня вітаміну D ($p=0,0126$) проти контролю. Дослідники констатували взаємозв'язок між наявністю ХП, низьким рівнем вітаміну D, курінням, системним запальним процесом [10].

ХП: виникнення судинних ускладнень

Ретроспективний аналіз, виконаний упродовж 2003–2018 рр. за участю 394 хворих із безперечним ХП, зокрема 33 пацієнтів із судинними ускладненнями, продемонстрував високу частоту розвитку тромбозу селезінкової вени (53,3%) у хворих на ХП та більш рідкісне виникнення артеріальної псевдоаневризми селезінкової артерії або лівої шлункової артерії, варикозного розширення вен. Слід зазначити, що наявність судинних ускладнень у жодному разі не супроводжувалася розвитком кровотечі [40]. Кумулятивна поширеність судинних ускладнень становила 3,2% протягом 5 років [40].

Систематичний огляд та метааналіз, що вивчав ймовірність розвитку судинних ускладнень у хворих на панкреатит, констатував високу ймовірність розвитку панкреатит-індукованого тромбозу селезінкової вени (ПІТСВ; рис. 4) [5].

Метааналіз 47 досліджень, 52 клінічних випадків показав, що середня частота розвитку ПІТСВ у сформованій когорті ($n=805$) становить 14,1%, у хворих на гострий панкреатит – 22,6%, у пацієнтів з ХП – 12,4%. Частота асоційованої спленомегалії у цих пацієнтів становила лише 51,9%, при цьому варикозно розширені вени виявлено у 53,0% хворих, максимально часто відзначали зміни вен шлунка (77,3%); загальна частота шлунково-кишкових кровотеч становила 12,3% [5]. Автори метааналізу наголосили, що, незважаючи на значні відмінності у частоті виявлення ПІТСВ за даними різних досліджень, показники узагальненої поширеності становлять 14,1%. Спленомегалію не можна вважати вірогідною ознакою ПІТСВ: слід очікувати виникнення асоційованих шлунково-кишкових кровотеч у 12,3% хворих [5].

Нестача мікронутрієнтів при ХП

У низці робіт вивчалися зміни мікронутритивного статусу при ХП. В одному з таких досліджень

визначали плазмову концентрацію жиророзчинних вітамінів (А, D, Е) та макро- і мікроелементів (магній, цинк) [20]. Для характеристики макронутритивного статусу використовували тести біоелектричного статусу імпедансу та оцінки м'язової функції. Найбільш поширеним гіповітамінозом виявився дефіцит вітаміну D (22%), за яким слідували дефіцит цинку (20%), магнію (17%). Гіповітаміноз А (10%) та нестачу вітаміну Е (7%) діагностували тільки у пацієнтів із ЗНПЗ ($p<0,03$), тоді як дефіцит мікроелементів виявився пов'язаним з рівнем альбуміну в плазмі крові ($p\leq 0,006$). У пацієнтів із саркопенією на фоні ХП констатували низький уміст цинку в плазмі крові ($p<0,001$) [20]. З огляду на отримані дані дослідники наголосили на важливості одночасного визначення рівня білків у плазмі крові, запальної активності та макронутрієнтного статусу.

В іншій роботі аналізували вміст каротиноїдів (бета-каротину, лікопену, криптотаксину, зеаксантину), альфа-токоферолу, вітаміну D, фолатів, інтерлейкіну 6, фактора некрозу пухлини альфа у хворих на ранній і безперечний ХП ($n=53$) порівняно з контролем ($n=52$) [43]. Учені зафіксували низький рівень усіх вищенаведених мікронутрієнтів, за винятком фолієвої кислоти, у хворих на ХП порівняно з контролем. Прогресивне зниження концентрації мікронутрієнтів, що вивчаються, відзначено як при ранньому, так і при безперечному ХП (лікопен відповідно 21,5 і 14,5 мкг/дл; у всіх випадках $p\leq 0,0012$) порівняно з контролем (36,6 мкг/дл). Дослідники виявили зворотний кореляційний зв'язок між умістом усіх мікронутрієнтів, за винятком фолієвої кислоти, і ХП (для лікопену: ВШ 0,10; 95% ДІ 0,04–0,27; для альфа-токоферолу: ВШ 0,15; 95% ДІ 0,05–0,38; для вітаміну D: ВШ 0,24; 95% ДІ 0,09–0,64) [43]. Таким чином, при ХП має місце зниження циркулюючих рівнів деяких каротиноїдів, зокрема α -токоферолу та вітаміну D, яке більш виражене при безперечному ХП, ніж при ранньому ХП [43].

У ще одній роботі, проведеній за участю 40 хворих на ХП з переважно алкогольною етіологією захворювання (50%), встановлено, що у 70% пацієнтів

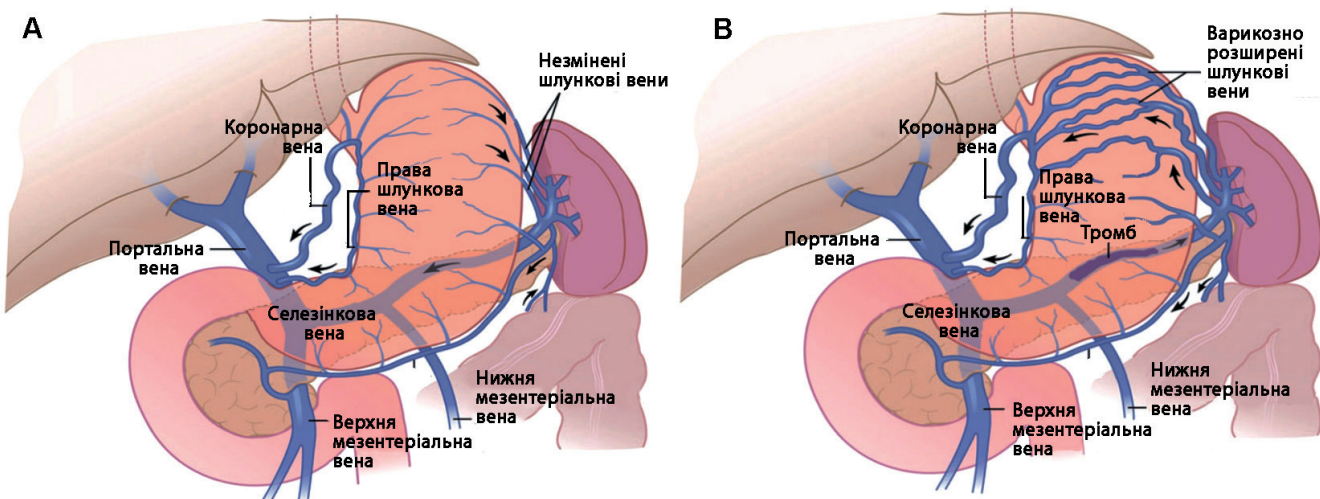


Рис. 4. Механізм розвитку тромбозу селезінкової вени у хворих на ХП (за J. Bundred et al., 2022 [5]). А — норма; В — ПІТСВ.

розвивається ЗНПЗ [38]. При цьому у 3%, 53%, 10% та 63% пацієнтів із ЗНПЗ має місце дефіцит вітамінів А, D, Е та К відповідно; 45% і 10% хворих на ХП страждають на остеопенію та остеопороз, що супроводжується зниженням МЩКТ [38]. Дефіцит жиророзчинних вітамінів, зниження МЩКТ часто ускладнюють перебіг ХП, особливо у пацієнтів із ЗНПЗ. З огляду на це дослідники рекомендують усім хворим на ХП регулярно проводити скринінг дефіциту жиророзчинних вітамінів, МЩКТ [38].

Варто згадати результати багатоцентрового (n=8) проспективного дослідження P-BONE Study, у якому взяли участь хворі на ХП (n=211; 67% чоловіків), при цьому 56% страждали на ЗНПЗ, у 43% випадків констатовано алкогольну етіологію захворювання [39]. Дефіцит вітаміну D і К діагностований у 56 та 32% хворих відповідно; остеопенія та остеопороз — у 42% та 22% пацієнтів відповідно [39]. Факторами ризику розвитку остеопорозу у жінок виявилися вік (ВШ 1,07 випадку/рік), високий індекс маси тіла (ВШ 0,84), у чоловіків — дефіцит вітаміну К (ВШ 4,23) [39].

За даними M. Min et al. [31], ЗНПЗ розвивається у 84,6% хворих на ХП, при цьому у 35,2% з них має місце дефіцит вітаміну А, у 62,5% — гіповітаміноз D, у 17,7% — дефіцит вітаміну Е; остеопенію або остеопороз діагностують у 68,9% пацієнтів [31]. «Існує значна поширеність дефіциту жиророзчинних вітамінів, остеопатії та мальнутриції у пацієнтів з ХП, що недооцінюється через відсутність ефективної діагностики та неоптимальну терапію ЗНПЗ», — констатували вчені [31].

Згідно з даними систематичного огляду 12 досліджень, у яких взяли участь хворі на ХП (n=548), узгальнена поширеність дефіциту вітамінів А, D та Е у цій когорті становить відповідно 16,8% (95% ДІ 6,9–35,7), 57,6% (95% ДІ 43,9–70,4) та 29,2% (95% ДІ 8,6–64,5) зі значною гетерогенністю між дослідженнями [30]. Дефіцит жиророзчинних вітамінів характерний для ХП; однак необхідні більш масштабні дослідження для точної оцінки поширеності дефіциту жиророзчинних вітамінів [30].

В одному з нещодавно опублікованих оглядів підкреслюється можлива роль дефіциту вітаміну D у розвитку ХП у зв'язку з наявністю у цього вітаміну протизапальної та антифібротичної дії та розглядається доцільність додавання вітаміну D у схему лікування хворих на ХП з метою полегшення стану та прискорення стабілізації хворих [6].

Саркопенія як ускладнення ХП

Протягом кількох десятиліть опублікована достатня кількість досліджень, які висвітлюють асоціацію саркопенії та ХП. Систематичний огляд 9 досліджень (n=977) демонструє значну поширеність саркопенії у хворих на ХП — 32,3% (95% ДІ 22,9–42,6%), при цьому щорічна смертність пацієнтів з ХП та саркопенією вірогідно вища порівняно з хворими без саркопенії (16% vs 3%; ВР 6,69; 95% ДІ 1,79–24,9; p<0,001) [4]. За даними іншого метааналізу, поширеність саркопенії при ХП становить 42,09% (95% ДІ 27,84–57,05) [27].

Слід зазначити, що саркопенія частіше виникає при тривалому перебігу ХП, її часто діагностують у пацієнтів із нормальним чи підвищеним ІМТ, що зумовлює несвоєчасну діагностику цього стану [4]. За даними проспективного контрольованого когортного дослідження (n=128), саркопенія асоціюється з проявами мальнутриції: майже 50% хворих на ХП мають надмірну масу тіла або ожиріння, при цьому середні значення ІМТ у пацієнтів з ХП нижче за такі у контрольній групі (p=0,007), так само як сила стиснення кисті (p=0,048), запаси жирової тканини (p=0,000), запаси м'язової тканини (p=0,001) [11]. У 14,5% та 24,2% пацієнтів діагностовано дефіцит вітамінів А та Е відповідно [11]. З огляду на отримані дані дослідники рекомендують проводити детальну оцінку нутритивного статусу, включно з антропометрією та показниками вітамінів, у всіх хворих на ХП [11].

Незважаючи на те, що деякі клінічні результати щодо саркопенії при ХП вже відомі, є значна нестача знань про патофізіологію, наслідки, оптимальне лікування цього стану [14]. ЗНПЗ при ХП визнана незалежним фактором ризику саркопенії [37]. Саркопенія є поширеним ускладненням ХП [27], вона асоціюється зі зниженням якості життя хворих на ХП, тенденцією до зростання частоти госпіталізації (ВШ 2,2; 95% ДІ 0,9–5,0; p=0,07), збільшенням тривалості перебування у стаціонарі (p<0,001) та зниженням виживаності (ВР 6,7; 95% ДІ 1,8–25,0; p=0,005) [23, 34]. Беручи до уваги високу частоту несприятливих наслідків, асоційованих із саркопенією, необхідно своєчасно діагностувати цей патологічний стан у хворих на ХП [27].

ХП: вплив на імунітет

Існують дані, що дозволяють припустити зниження протибактеріального імунітету у хворих на ХП. Наприклад, за даними румунського дослідження, захворюваність на туберкульоз хворих на ХП у 4 рази перевищує таку в загальній популяції [26]. Туберкульоз частіше діагностують у пацієнтів з тяжким ХП, перебіг якого супроводжується розвитком стеатореї, мальнутриції, кальцифікацією ПЗ, ЦД, імунодепресією [26]. На туберкульоз частіше страждають хворі на ХП, які зловживають алкоголем, нікотиним [26]. «Запобігання розвитку туберкульозу у хворих на ХП містить адекватну ЗФТ, контроль глікемії, а подальше спостереження за такими пацієнтами має включати скринінг туберкульозу за наявності факторів ризику», — вважають дослідники [26].

ХП і нервова система

Біль істотно погіршує самопочуття, впливаючи на різні компоненти здоров'я, зокрема фізичне і психічне. Доведено, що виражений і постійний біль при ХП асоційований зі зростанням депресії, тривоги, безсоння та зниженням фізичної працездатності (ВШ 2,11–4,74) [41]. Ретроспективний аналіз канадської національної бази даних показав, що з 75 744 хворих на ХП відчувають тривогу та/або страждають на депресію 23 323 (31%) пацієнти [29]. Поширеність тривоги у цій когорті зросла з 7,33% у 2007 р. до 20,02% у 2014 р.; подібна динаміка зафіксована щодо депресії: її поширеність за цей час збільшилася з 18,49% до 23,89% [29]. Незалежними факторами ризику розвитку тривоги та депресії у хворих на ХП

виявилися молодий або середній вік, жіноча стать, наявність супутньої коморбідної патології [29].

Подібні дані отримані в широкомасштабному американському популяційному дослідженні, у якому аналізувалася багатоцентрова база даних Exporlys, а тривалість спостереження за хворими на ХП (n=67 260) становила 5 років. Доведено, що при ХП вірогідно частіше розвивається тривога (ВШ 6,94; 95% ДІ 6,85–7,04) та депресія (ВШ 5,09; 95% ДІ 5,01–5,17) [1]. Хворі на ХП із супутньою депресією мають високий ризик суїцидальних думок, частіше зловживають наркотиками, гірше відповідають на терапію, що проводиться, частіше потребують госпіталізації, мають високий ризик мальнутриції та переломів порівняно з контролем [1].

Злоякісні пухлини у хворих на ХП

Метааналіз 25 когортних досліджень та досліджень «випадок – контроль» зафіксував високий ризик розвитку панкреатичної протокової аденокарциноми (ППА) у хворих на ХП (стандартизований коефіцієнт захворюваності (СКЗ) 22,61, 95% ДІ 14,42–35,44) (рис. 5) [15]. Зазначене підвищення ризику виникнення ППА зберігалось навіть після виключення з аналізу пацієнтів, у яких ППА розвинулася протягом 2 років після діагностики ХП (СКЗ 21,77, 95% ДІ 14,43–32,720). Найбільш високий ризик ППА зафіксований у хворих на спадковий панкреатит (СКЗ 63,36, 95% ДІ 45,39–88,46); відзначено зростання показників захворюваності на ППА зі збільшенням тривалості ХП [15].

За даними національного південнокорейського когортного дослідження, хворим на ХП властивий розвиток різних неоплазій шлунково-кишкового тракту. Зі всієї когорти пацієнтів, які на момент проведення дослідження не мали будь-якого пухлинного захворювання протягом 2002–2010 рр. (n=8 317 616), відібрали 10 899 пацієнтів, які страждали на ХП, і 32 697 пацієнтів без ХП, порівнянних за статтю та віком [19]. Порівняно з контрольною групою хворі на ХП мали більш високий ризик виникнення будь-якого виду раку (ВР 1,2; 95% ДІ 1,1–1,3). ХП асоційований з високим ризиком розвитку раку стравоходу (ВР 3,9, 95% ДІ 1,8–8,5), раку ПЗ (ВР 3,9, 95% ДІ 2,7–5,5), але ймовірність формування колоректального раку у цих хворих виявилася досить низькою (ВР 0,7, 95% ДІ 0,5–0,9). Крім того, ймовірність смерті хворих на ХП від будь-якої неоплазії в 1,2 раза перевищувала таку в контрольній групі (95% ДІ 1,1–1,4), пацієнти з ХП частіше вмирили від раку стравоходу (ВР 3,5, 95% ДІ 1,5–8,0), раку ПЗ (ВР 3,3, 95% ДІ 2,3–4,7), але вкрай рідко від раку шлунка (ВР 0,4, 95% ДІ 0,2–0,8) [19].

Якість життя хворих на ХП

У ретроспективному дослідженні, проведеному для оцінки поширеності мальнутриції у хворих на ХП відповідно до критеріїв Глобальної ініціативи лідерів з мальнутриції (GLIM), додатково аналізували якість життя пацієнтів (n=287) [16]. Мальнутриція виявилася асоційованою зі зниженням якості життя (50,0 vs 66,7; p<0,001), дефіцитом енергії (50,0 vs 58,3; p=0,003) порівняно з контролем. Усі три компоненти фенотипових критеріїв GLIM (низький ІМТ (50,0 vs

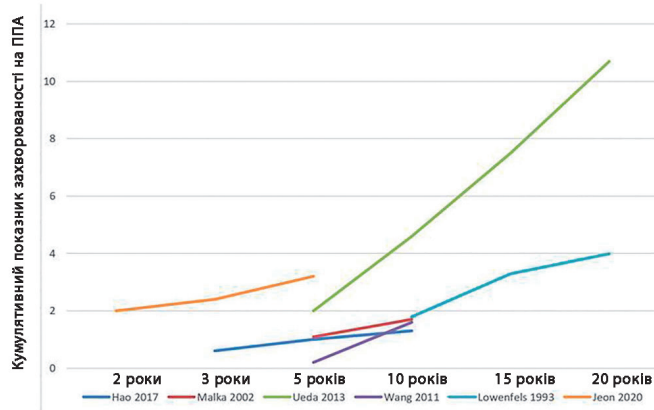


Рис. 5. Кумулятивний показник захворюваності на ППА у хворих на ХП залежно від тривалості перебування на ХП (за S. Gandhi et al., 2022 [15]).

66,7; p=0,003), втрата маси тіла >5% за останні 6 місяців (41,7 vs 58,3; p=0,002), низька маса жирової тканини (50,0 vs 66,7; p=0,004)) виявилися пов'язаними з нижчою якістю життя [16]. Багатофакторний аналіз підтвердив, що низька якість життя незалежно пов'язана з мальнутрицією (p=0,015), більшою тривалістю болювого абдомінального синдрому протягом останніх 6 місяців (p<0,001) [16].

ЗФТ та відновлення якості життя

Згідно з чинними Європейськими рекомендаціями, діагностика ЗНПЗ потребує призначення ЗФТ. Однак не всі гастроентерологи, панкреатологи дотримуються високої прихильності до виконання положень Європейських рекомендацій з діагностики, лікування та ведення хворих на ХП із ЗНПЗ. Згідно з результатами перехресного обсерваційного дослідження, у якому взяли участь 1006 хворих на ймовірний або безперечний ХП (8 клінічних центрів, 5 країн), 64% пацієнтів отримують лікування згідно з Європейськими рекомендаціями [13]. Однак 25% хворих на ЗНПЗ ферментні препарати не призначені, 20% пацієнтів приймають недостатні дози ЗФТ, а 14% хворих отримують ЗФТ, незважаючи на збережену зовнішньосекреторну функцію ПЗ [13]. Прихильність до дотримання рекомендацій щодо призначення ЗФТ є недостатньою [13]. Водночас, за даними M. Khan, чітке виконання рекомендацій НаPanEU [25] дозволяє стабілізувати стан хворих та підвищити ефективність лікування завдяки поліпшенню всмоктування жиророзчинного вітаміну D (p=0,02), а також заліза (p=0,02) [22].

Ефективність та безпека використання Креон мінімікросфери® у хворих на ХП та ЗНПЗ аналізувалися у різних дослідженнях. В одному з них, виконаному під керівництвом Н. Ramesh [36], тривалість ЗФТ становила 51 тиждень, в іншому рандомізованому контрольованому дослідженні, очолюваному N. Gubergrits, ЗФТ проводили протягом 24 тижнів (в обох дослідженнях ЗФТ проводили препаратом Креон®) [17]. В індійському (першому) дослідженні використовували вищі дози ферментного препарату — 80 000 USP з основним прийомом їжі, 40 000 USP з проміжними

прийомами їжі; у другій роботі — 72 000 USP 3 рази на добу з основними прийомами їжі, 36 000 USP 2 рази на добу — при перекусах. В обох дослідженнях були отримані подібні дані щодо впливу ЗФТ на ІМТ, усунення абдомінального болю, нормалізацію консистенції випорожнень, нівелювання флатуленції порівняно з вихідними показниками (рис. 6). Індійські дослідники показали, що проведення ЗФТ асоційовано з підвищенням якості життя (оціненим за допомогою шкали SF-36), вірогідним поліпшенням психічного здоров'я, рольового емоційного функціонування, життєздатності, загального здоров'я, зменшення фізичного болю [36]. У роботі N. Gubergrits et al. був зафіксований вірогідний вплив ЗФТ на якість життя [17]. Найбільш імовірним поясненням цього факту може бути різна тривалість застосування ЗФТ та дози ферментного препарату — в індійському дослідженні пацієнти більш тривало приймали високі дози ферментів (51 тиждень), що дозволило досягти позитивного впливу на якість життя та психоемоційний стан.

Спочатку для проведення ЗФТ використовували ферментні препарати у вигляді гранул, потім — у порошках, таблетках, таблетках з кислотостійкою оболонкою, мікротаблетках, сьогодні перевагу віддають Креон міні-мікросфери®, що мають кислотостійку оболонку, рівномірно розподіляються в хімусі і добре евакууються зі шлунка.

Необхідно навести результати одного дослідження *in vitro*, у якому порівнювалися фізико-хімічні властивості ферментних препаратів, доступних у країнах колишнього СНД [28]. Серед інших препаратів привертає увагу препарат Креон®: розмір його частинок мінімальний порівняно з іншими ферментними препаратами, що дозволяє збільшити площу їхнього дотику з хімусом, забезпечити своєчасну евакуацію до

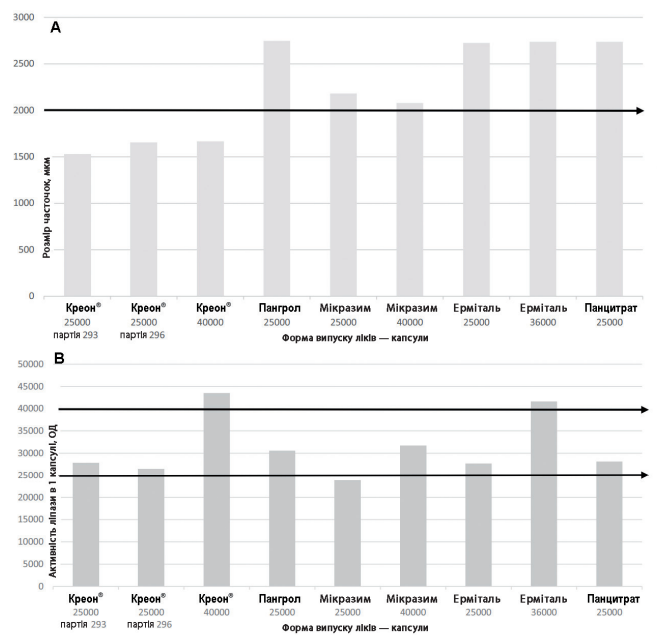


Рис. 7. Порівняння *in vitro* властивостей різних ферментних препаратів, доступних на теренах колишнього СНД [28].

відділів кишечника, які знаходяться нижче. Активність ліпази в препараті Креон® повністю відповідає заявленій на відміну від деяких інших медикаментів (рис. 7).

ЗФТ необхідно проводити довгостроково, у більшості випадків — довічно [25].

ЗФТ може бути ефективним засобом нівелювання наслідків ЗНПЗ, зокрема деяких трофологічних дефектів. Такого висновку дійшли дослідники, які аналізували динаміку рівня вітаміну D у хворих на ХП на тлі ЗФТ [3]. Хворих на ХП (n=58), які мали клінічні маркери ЗНПЗ та показники ФЕ-1 менше ніж 200 мкг/г, розділили на дві групи залежно від результатів лабораторної оцінки показників нутритивного статусу [3]. Остання містила аналіз наступних маркерів: загальний білок, альбумін, вітаміни D і B₁₂, трансферин, залізо, магній. До першої групи увійшли пацієнти з ХП та ЗНПЗ без відхилень у нутритивному статусі, до другої групи включили хворих на ХП із ЗНПЗ та аномальним нутритивним статусом [3].

Зафіксовано зворотну кореляцію між тривалістю анамнезу та вмістом вітаміну D (p=0,0147), а також між рівнем ФЕ-1 та вітаміном D (p<0,0001) у групі з аномальним нутритивним статусом, тобто чим більш вираженою і тривалою є ЗНПЗ при ХП, тим вищий ризик формування дефіциту вітаміну D [3]. З метою проведення ЗФТ у цьому дослідженні використовували Креон®, його дозу коригували з урахуванням ступеня тяжкості ЗНПЗ: пацієнти з помірною ЗНПЗ (ФЕ-1 — 100–200 мкг/г) отримували 75–100 тис. Од ліпази на добу, поділені на декілька прийомів, пацієнти із вираженою ЗНПЗ (ФЕ-1 — менше ніж 100 мкг/г) отримували не менше 150 тис. Од ліпази на добу [3]. Довгострокова ЗФТ, яку проводили протягом 8–12 місяців, сприяла вірогідному підвищенню рівня вітаміну D у групі осіб з аномальним нутритивним

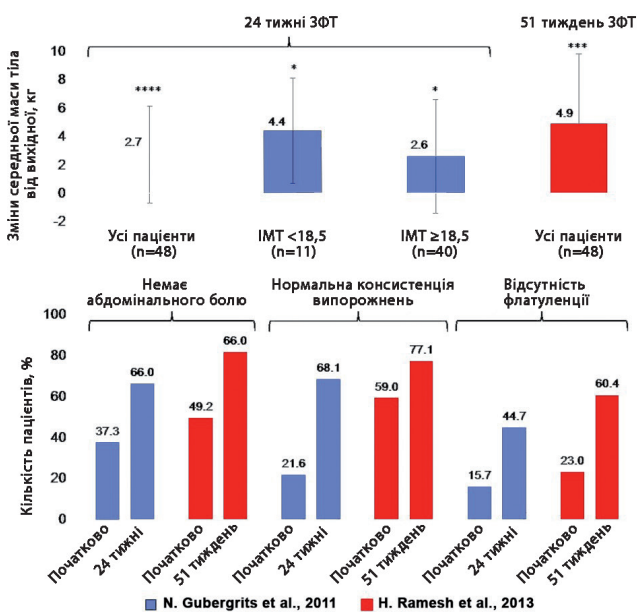


Рис. 6. Порівняння результатів двох досліджень, що аналізували вплив ЗФТ на стан хворих на ХП [17, 36]. Порівняно з вихідним показником: *p<0,05; *** p<0,001; **** p<0,0001.



Креон

МІНІМІКРОСФЕРИ®

Містить панкреатин у
найефективнішій²
формі випуску²⁻⁴

Досягає максимальної
активності в кишечнику
вже через 15 хвилин³

Креон мінімікросфери®
допомагають перетравлювати
максимальний обсяг їжі⁵

Підтримує власне
травлення, не пригнічуючи
підшлункову залозу^{1,6}

UKR2263886



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000, КРЕОН® 40000

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 в 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 накладанням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастростомія за Більротом II); синдром Швахмана-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 незвичайних 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 (pH<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (pH<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з pH<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 жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закускі. **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 Лабораторі ГмБХ, Німеччина. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 16.05.2022 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ / ДІЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, МЕДИЧНИХ УСТАНОВ.

1. Бельмер, С.В., Рауковський А.Ю., Хавкин А.И., Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: ИД «Медпрактика - М», 2019, 528с. 2. Lohr JM 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. 3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. с соавт. Рекомендации Российского гастроэнтерологического ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. РЭГТК, 2018; 28(2): 72-100. 4. Инструкция для медичного застосування лікарського засобу Креон®. 5. Lohr Johannes-Matthias, et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21(9):1024-31. 6. Бельмер С.В. Гасилина Т.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход // Гастро News Лайн. 2008; №3- с.7-11.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися до
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


Панкреатин

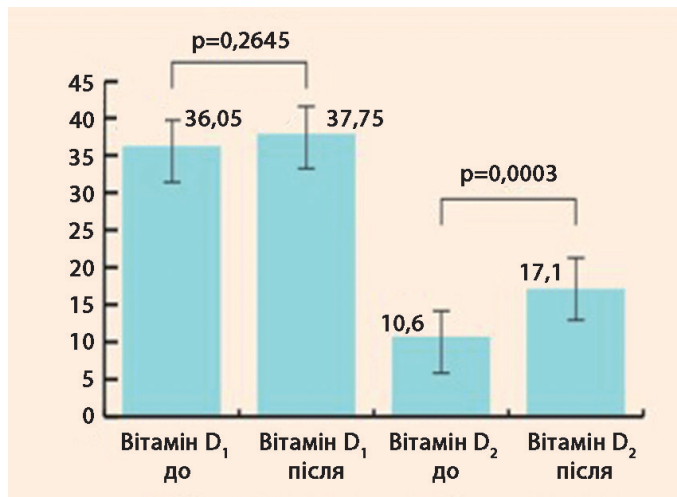


Рис. 8. Рівні вітаміну D на тлі ЗФТ у пацієнтів із нормальним (1-ша група) та аномальним (2-га група) нутритивним статусом (за Т. Videyeva et al., 2019 [3]).

статусом. Незважаючи на позитивну динаміку, зафіксовану у другій групі, медіана рівня вітаміну D залишилася у референтному інтервалі, характерному для його дефіциту, хоча й наблизилася до нижньої межі норми (рис. 8) [3].

Таким чином, сучасна ЗФТ дозволяє компенсувати деякі наслідки хронічної ЗНПЗ, пом'якшити численні прояви трофологічної недостатності, нормалізувати ІМТ, поліпшити якість життя хворих на ХП із ЗНПЗ.

Література:

- Alkhayyat M., Abou Saleh M., Coronado W., Abureesh M., Al-Otoom O., Qaraja T., Mansoor E., Simons-Linares C. R., Stevens T., Chahal P. Increasing prevalence of anxiety and depression disorders after diagnosis of chronic pancreatitis: a 5-year population-based study. *Pancreas*. 2021. Vol. 50, No 2. P. 153–159.
- Bang U. C., Benfield T., Hyldstrup L., Bendtsen F., Jensen J. E. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, No 4. P. 989–994.
- Bideyeva T. V., Andreyev D. N., Kucheryavy Yu. A., Maev I. V. Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019. No 3. P. 156–160. (In Russ.)
- Bundred J., Thakkar R. G., Pandanaboyana S. Systematic review of sarcopenia in chronic pancreatitis: prevalence, impact on surgical outcomes, and survival. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2022. Vol. 16, No 7. P. 665–672.
- Butler J. R., Eckert G. J., Zyromski N. J., Leonardi M. J., Lillemo K. D., Howard T. J. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford)*. 2011. Vol. 13, No 12. P. 839–845.
- Cai F., Hu C., Chen C. J., Han Y. P., Lin Z. Q., Deng L. H., Xia Q. Vitamin D and pancreatitis: a narrative review of current evidence. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No 10. P. 2113.
- Dams O. C., Vijver M. A. T., van Veldhuisen C. L., Verdonk R. C., Besselink M. G., van Veldhuisen D. J. Heart failure and pancreas exocrine insufficiency: pathophysiological mechanisms and clinical point of view. *J. Clin. Med*. 2022. Vol. 11, No 14. P. 4128.
- de la Iglesia D., Vallejo-Sendra N., López-López A., Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Nieto-García L., Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 34, No 1. P. 277–283.
- de la Iglesia-García D., Vallejo-Sendra N., Iglesias-García J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J. E. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018. Vol. 52, No 8. P. e63–e72.
- Duggan S. N., Purcell C., Kilbane M., O'keane M., McKenna M., Gaffney P., Ridgway P. F., Boran G., Conlon K. C. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am. J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 110, No 2. P. 336–345.
- Duggan S. N., Smyth N. D., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P. F., Conlon K. C. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr. Clin. Pract*. 2014. Vol. 29, No 3. P. 348–354.
- Erchinger F., Engjom T., Dimcevski G., Drewes A. M., Olesen S. S., Vujasinovic M., Löhr J. M., Nøjgaard C., Novovic S., Laukkarinen J., Parhiala M. Exocrine pancreas insufficiency in chronic pancreatitis — Risk factors and associations with complications. A multicentre study of 1869 patients. *Pancreatol*. 2022. Vol. 22, No 3. P. 374–380.
- Erchinger F., Tjora E., Nordaas I. K., Dimcevski G., Olesen S. S., Jensen N., Dahl E. E., Borch A., Nøjgaard C., Novovic S., Barauskas G. Pancreatic enzyme treatment in chronic pancreatitis: Quality of management and adherence to guidelines—A cross-sectional observational study. *United European Gastroenterol. J*. 2022. Vol. 10, No 8. P. 844–853.
- Fasullo M., Omer E., Kaspar M. Sarcopenia in chronic pancreatitis — prevalence, diagnosis, mechanisms and potential therapies. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2022. Vol. 24, No 4. P. 53–63.
- Gandhi S., de la Fuente J., Murad M. H., Majumder S. Chronic pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer, and incidence increases with duration of disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2022. Vol. 13, No 3. P. e00463.
- Gopi S., Qamar S., Singh N., Agarwal S., Yegurla J., Rana A., Gunjan D., Saraya A. Malnutrition by GLIM criteria in chronic pancreatitis: Prevalence, predictors, and its impact on quality of life. *Pancreatol*. 2022. Vol. 22, No 3. P. 367–373.
- Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G. A., Vasileva G., Shen Y., Sander-Struckmeier S., Caras S.,

- Whitcomb D. C. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33, No 10. P. 1152–1161.
18. Gupta N., Singh S., Vargas L., Moore T. E., Shostrom V. K., Boerner B. P. Prevalence of low bone density and comorbid hypogonadism in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2019. Vol. 48, No 3. P. 387–395.
 19. Han M., Tran T. P.T., Oh J. K. Chronic pancreatitis and cancer risk in a matched cohort study using national claims data in South Korea. *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, No 1. P. 5545.
 20. Jøker-Jensen H., Mathiasen A. S., Køhler M., Rasmussen H. H., Drewes A. M., Olesen S. S. Micronutrient deficits in patients with chronic pancreatitis: prevalence, risk factors and pitfalls. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 32, No 10. P. 1328–1334.
 21. Kempeneers M. A., Ahmed Ali U., Issa Y., van Goor H., Drenth J. P., van Dullemen H. M., van Hooft J. E., Poen A. C., Van Veldhuisen S. L., Besselink M. G., van Santvoort H. C. Natural course and treatment of pancreatic exocrine insufficiency in a nationwide cohort of chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2020. Vol. 49, No 2. P. 242–248.
 22. 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. Vol. 10, No 12. P. 2737.
 23. 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. Vol. 45, No 2. P. 590–597.
 24. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, No 42. P. 7258–7266.
 25. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
 26. Machicado J. D., Papachristou G. I. Pancreatogenic diabetes, acute pancreatitis management, and pancreatic tuberculosis: Appraising the present and setting goals for the future. *United European Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8, No 4. P. 365–368.
 27. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavyy Y. A., Levchenko A. I. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Ter. Arkh.* 2020. Vol. 92, No 12. P. 43–47.
 28. Maev I. V., Kucheryavyy Y. A., Gubergrits N. B., Bonnacker I., Shelest E. A., Janssen-van Solingen G. P., Domínguez-Muñoz J. E. Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs R&D.* 2020. Vol. 20, No 4. P. 369–376.
 29. Makar M., Vodusek Z., Xia W., Greenberg P., Abdelsayed G. G. Rising prevalence of anxiety and depression in chronic pancreatitis: a nationwide analysis. *Pancreas.* 2022. Vol. 51, No 4. P. 325–329.
 30. Martínez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A., Kaczka A., Malvik M., Waldthaler A., Maisonneuve P., Simon P., Capurso G. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016. Vol. 16, No 6. P. 988–994.
 31. Min M., Patel B., Han S., Bocelli L., Kheder J., Vaze A., Wassef W. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: identification, treatment, and consequences. *Pancreas.* 2018. Vol. 47, No 8. P. 1015–1018.
 32. Munigala S., Agarwal B., Gelrud A., Conwell D. L. Chronic pancreatitis and fracture: a retrospective, population-based veterans administration study. *Pancreas.* 2016. Vol. 45, No 3. P. 355–361.
 33. Nikolic S., Dugic A., Steiner C., Tsolakis A. V., Löfman I. M., Löhr J. M., Vujasinovic M. Chronic pancreatitis and the heart disease: Still terra incognita? *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 44. P. 6561–6570.
 34. Olesen S. S., Büyüksulu A., Køhler M., Rasmussen H. H., Drewes A. M. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2019. Vol. 19, No 2. P. 245–251.
 35. Olesen S. S., Nøjgaard C., Poulsen J. L., Haas S. L., Vujasinovic M., Löhr M., Lindkvist B., Bexander L., Gulbinas A., Kalaitzakis E., Ebrahim M. Chronic pancreatitis is characterized by distinct complication clusters that associate with etiological risk factors. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, No 4. P. 656–664.
 36. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J. S., Bapaye A., Kini D., Kalla M., Thorat V. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40 000 enteric-coated mini-microspheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2013. Vol. 13, No 2. P. 133–139.
 37. Shintakuya R., Uemura K., Murakami Y., Kondo N., Nakagawa N., Urabe K., Okano K., Awai K., Higaki T., Sueda T. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology.* 2017. Vol. 17, No 1. P. 70–75.
 38. Sikkens E. C., Cahen D. L., Koch A. D., Braat H., Poley J. W., Kuipers E. J., Bruno M. J. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2013. Vol. 13, No 3. P. 238–242.
 39. Stigliano S., Waldthaler A., Martinez-Moneo E., Lionetto L., Robinson S., Malvik M., Hedstrom A., Kaczka A., Scholdei M., Haas S., Simmaco M. Vitamins D and K as factors associated with osteopathy in chronic pancreatitis: a prospective multicentre study (P-BONE Study). *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2018. Vol. 9, No 10. P. 197.
 40. Vujasinovic M., Dugic A., Nouri A., Brismar T. B., Baldaque-Silva F., Asplund E., Rutkowski W., Ghorbani P., Sparrelid E., Hagström H., Löhr J. M. Vascular

complications in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No 16. P. 3720.

41. Vujasinovic M., Nezirevic Dobrijevic L., Asplund E., Rutkowski W., Dugic A., Kahn M., Dahlman I., Sääf M., Hagström H., Löhr J. M. Low bone mineral density and risk for osteoporotic fractures in patients with chronic pancreatitis. *Nutrients.* 2021. Vol. 13, No 7. P. 2386.
42. Yadav D., Askew R. L., Palermo T., Li L., Andersen D. K., Chen M., Fisher W. E., Fogel E. L., Forsmark C. E.,

Hart P. A., Othman M. O. Association of chronic pancreatitis pain features with physical, mental and social health. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. S1542-3565(22)00924-7.

43. Zhang J., Fan H., Gross M., Liu N., Carlson H., Wood A., Hoffman K., Petrosino J., Pankratz N., Thyagarajan B., Fisher W. Progressive reduction in circulating levels of carotenoids and other micronutrients in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2022. Vol. 22, No 8. P. 1126–1133.

УДК 616.37-002.2-008.64-036.1-06

doi: 10.33149/vkr.2023.01.03

UA Наслідки хронічного панкреатиту, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, або Коли з дерев опадає листя

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беяєва¹, Т. Л. Можина², О. А. Гомозова³

¹Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

³Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ускладнення, серцево-судинна патологія, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, якість життя, замісна ферментна терапія

Ціль. Проаналізувати сучасні літературні дані щодо ускладнень хронічного панкреатиту (ХП), які обумовлені зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗНПЗ).

Головні тези. Статистичні дані стверджують, що наявність ХП асоційована зі зростанням ризику смерті, а супутня ЗНПЗ достовірно підвищує ризик смерті. ЗНПЗ є достовірним незалежним фактором ризику смерті хворих на ХП; цей факт підкреслює необхідність оптимальної корекції ЗНПЗ з метою зниження смертності у цій популяції.

ЗНПЗ асоційована не лише зі зростанням смертності хворих на ХП, але також з розвитком різних трофологічних дефектів. Встановлено, що перебіг ХП супроводжується зниженням рівня альбуміну, мальабсорбцією жиророзчинних вітамінів А, Е, D і каротиноїдів (бета-каротину, лікопена, криптотаксину, зеаксантину), розвитком остеопенії та остеопорозу. Перебіг ХП асоційований з виникненням тривоги, депресії, пухлин (панкреатичної протокової аденокарциноми, рака стравоходу та шлунка), ураженням серцево-судинної системи, зростанням кардіоваскулярного ризику та високою ймовірністю розвитку інфаркту міокарда, інсульту, панкреатит-індукованого тромбозу селезінкової вени. Сучасна замісна ферментна терапія дозволяє компенсувати деякі наслідки хронічної ЗНПЗ, пом'якшити численні прояви трофологічної недостатності, нормалізувати індекс маси тіла, покращити якість життя хворих на ХП з ЗНПЗ.

УДК 616.37-002.2-008.64-036.1-06

doi: 10.33149/vkr.2023.01.03

RU Последствия хронического панкреатита, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, или Когда с деревьев опадают листья

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беяева¹, Т. Л. Можина², Е. А. Гомозова³

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца доктора Крахмаловой, Харьков, Украина

³Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, осложнения, сердечно-сосудистая патология, снижение минеральной плотности костной ткани, качество жизни, заместительная ферментная терапия

Цель. Проанализировать современные литературные данные об осложнениях хронического панкреатита (ХП), обусловленных внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ).

Основные положения. Статистические данные утверждают, что само наличие ХП ассоциировано с возрастанием риска летального исхода, а сопутствующая ВНПЖ достоверно повышает риск смертельного исхода. ВНПЖ является достоверным независимым фактором риска смерти больных ХП, что подчеркивает необходимость оптимальной коррекции ВНПЖ с целью снижения смертности в этой популяции.

ВНПЖ ассоциирована не только с ростом смертности больных ХП, но также развитием различных трофологических дефектов. Установлено, что течение ХП сопровождается снижением уровня альбумина, мальабсорбцией жирорастворимых витаминов А, Е, D, каротиноидов (бета-каротина, ликопена, криптотаксина, зеаксантина), развитием остеопении и остеопороза. Течение ХП ассоциировано с возникновением тревоги, депрессии, опухолевой патологии (панкреатической протоковой аденокарциномой, раком пищевода и желудка), поражением сердечно-сосудистой системы, возрастанием кардиоваскулярного риска и высокой вероятностью развития инфаркта миокарда, инсульта, панкреатит-индуцированного тромбоза селезеночной вены. Современная заместительная ферментная терапия позволяет компенсировать некоторые последствия хрониче-

скої ВПЖ, смягчить многочисленные проявления трофологической недостаточности, нормализовать значения индекса массы тела, улучшить качество жизни больных ХП с ВПЖ.

EN Consequences of chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency, or When leaves fall from trees

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, T. L. Mozhyna², E. A. Gomozova³

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

²Dr. Krakhmalova Center of the Healthy Heart, Kharkiv, Ukraine

³Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, complications, cardiovascular pathology, decreased bone mineral density, quality of life, enzyme replacement therapy

Aim. To analyze current literature data on the complications of chronic pancreatitis (CP) with exocrine pancreatic insufficiency (EPI).

Main statements. According to statistical evidence, the presence of CP is associated with an increased risk of death, while the concomitant EPI significantly increases the risk of death. EPI is a big independent risk factor for death in patients with CP, which emphasizes the need for adequate correction of EPI in order to reduce mortality in this group.

EPI is associated not only with an increase in mortality in CP patients but also with the development of various trophological defects. It has been stated that CP course is accompanied by a decrease in the level of albumin, malabsorption of fat-soluble vitamins (A, E, and D), carotenoids (beta-carotene, lycopene, cryptotaxin, and zeaxanthin), and the development of osteopenia and osteoporosis. CP course is linked to anxiety, depression, tumor pathology (pancreatic ductal adenocarcinoma, esophageal cancer, and stomach cancer), damage to the cardiovascular system, an increase in cardiovascular risk, and a high chance of myocardial infarction, stroke, and pancreatitis-induced thrombosis of the splenic vein. Modern enzyme replacement therapy makes it possible to compensate for some of the consequences of chronic EPI, reduce numerous signs of malnutrition, normalize the body mass index, and improve the quality of life of CP patients with EPI.