

РОЛЬ ЕКЗОКРИННОЇ ПАНКРЕАТИЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЕТІОЛОГІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ, РЕЗИСТЕНТНОЇ ДО СТАНДАРТНОГО ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала Ганна Гаврюшенко

Функціональна диспепсія (ФД) визначається як наявність стійких симптомів з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за відсутності структурної патології. Екзокринна панкреатична недостатність (ЕПН) є недооціненим етіологічним чинником у пацієнтів з ФД, резистентних до традиційної терапії. Її врахування в диференційній діагностиці може підвищити точність і швидкість установа діагнозу та забезпечити своєчасне призначення замісної ферментної терапії. У цьому матеріалі представлено огляд результатів дослідження, метою якого було оцінювання поширеності ЕПН у пацієнтів з ФД, що не відповідають на стандартне лікування, а також визначення клінічних і біохімічних предикторів цього стану й узагальнення літературних даних щодо коморбідних станів ФД.

Диспепсія проявляється болем в епігастральній ділянці, печією, відчуттям здуття після їди, раннім відчуттям насичення, нудотою та блюванням. Поширеність диспепсії становить близько 16-20% у загальній популяції; приблизно у 80% пацієнтів органічної патології ШКТ не виявляється, і в таких випадках установається діагноз ФД [1, 2]. ФД – це хронічний стан з рецидивним перебігом, який істотно знижує якість життя пацієнтів. Етіологія та патогенез ФД залишаються невизначеними, універсального підходу до лікування не існує, а симптоматична терапія (антациди, інгібітори протонної помпи (ІПП), прокінетики й антидепресанти) є ефективною лише в 40-50% випадків [3]. Через високу поширеність, негативний вплив на повсякденне функціонування та вартість лікування ФД є вагомим соціально-економічним тягарем для пацієнтів.

ЕПН визначається як знижена активність ферментів підшлункової залози (ПЗ) у просвіті кишечника, недостатня для нормального травлення [4]. Її причини поділяють на внутрішньопанкреатичні (хронічний панкреатит, муковісцидоз, новоутворення, резекція, стеатоз ПЗ) й екстрапанкреатичні (целіакія, цукровий діабет (ЦД), резекція шлунка, хвороба Крона тощо) [5, 6]. Надійних даних щодо поширеності ЕПН немає, а клінічні прояви є варіабельними: легкі форми часто імітують диспепсію (біль, здуття живота), а тяжкі супроводжуються стеатореєю, дефіцитом жиророзчинних вітамінів,

втратою ваги та метаболічними ураженнями кісток [7, 8]. Визначення рівня фекальної еластази-1 є ефективним і доступним методом діагностики ЕПН [9, 10]. Через неспецифічність симптомів ЕПН часто не враховується в диференційній діагностиці, що зумовлює затримку встановлення діагнозу. Вчасне виявлення ЕПН і призначення замісної ферментної терапії покращують перебіг захворювань і дають змогу запобігти розвитку серйозних ускладнень.

У цьому дослідженні, проведеному з метою визначення клінічного значення ЕПН у пацієнтів з ФД, резистентних до стандартного лікування, оцінювалася поширеність ЕПН у пацієнтів з ФД та досліджувалися прогностичні клінічні й біохімічні параметри, які можуть допомогти лікарям у діагностиці ЕПН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 154 пацієнти зі встановленим діагнозом ФД, серед яких 66 не демонстрували клінічної відповіді після щонайменше 4 тижнів стандартної терапії (ІПП, прокінетики й антидепресанти). До контрольної групи було залучено 34 здорових добровольців. У всіх 66 пацієнтів з резистентною ФД органічна патологія ШКТ була виключена за допомогою ендоскопії, біопсії та візуалізаційних методів (ультразвукове дослідження, комп'ютерна й магнітно-резонансна томографія).

Усі учасники дослідження відповідали Римським критеріям IV щодо діагностики ФД [11]. Вираженість симптомів оцінювали за короткою формою Лідського опитувальника диспепсії (SF-LDQ) [12]. Пацієнти отримували стандартне лікування щонайменше 4 тижні перед залученням у дослідження; в дослідження потрапили лише ті, хто не відповідав на терапію. Жоден з добровольців не мав шлунково-кишкових симптомів.

Для діагностики ЕПН в обох групах вимірювали рівень фекальної еластази-1: значення >200 мкг/г трактували як нормальну екзокринну функцію ПЗ, 100-199 мкг/г – як легку/помірну ЕПН, <100 мкг/г – як тяжку ЕПН. Схеми лікування ФД ґрунтувалися на чинних клінічних рекомендаціях: відповідно до клінічних потреб пацієнтів використовували ІПП (20-40 мг на добу), прокінетики (10 мг тричі на день) і за потреби антидепресанти (амітриптилін 10-50 мг).

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження було залучено 66 пацієнтів з ФД та 34 здорових добровольців, зіставних за віком і статтю (P=0,76 і P=0,79). Індекс маси тіла в групі ФД був вищим, але різниця не була значущою (P=0,17). Супутні хвороби мали 45,4% пацієнтів з ФД (n=30), у 19,7% (n=13) було діагностовано ЦД. Серед контрольної групи супутні хвороби було відзначено в 14,7% (n=5), але жодного випадку ЦД не було зафіксовано. Середня тривалість симптомів з боку ШКТ становила 27,4±23,7 місяця (діапазон – 7-124). Основні симптоми пацієнтів з резистентною ФД наведено на рисунку 1.

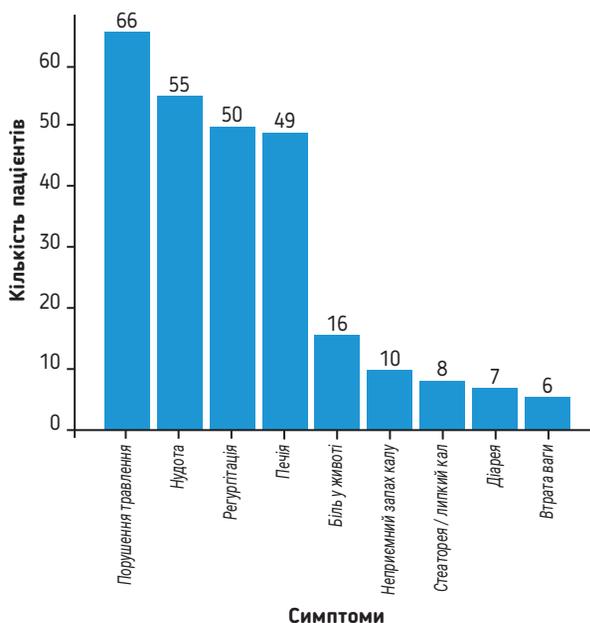


Рис. 1. Частота гастроінтестинальних симптомів у групі пацієнтів з ФД

Серед 66 пацієнтів з резистентною ФД у 5 (7,57%) було виявлено ЕПН: 1 випадок тяжкої та 4 – легкої/помірної. У контрольній групі ЕПН не було виявлено. Серед 13 пацієнтів з коморбідними ФД та ЦД ЕПН спостерігалася в 3 (23,1%), водночас лише у 2 з 53 пацієнтів без ЦД (3,8%) (рис. 2). Частота ЦД у групі ФД з ЕПН була істотно вищою, ніж у групі без ЕПН (P=0,048). ЦД виявився незалежним предиктором розвитку ЕПН у пацієнтів з ФД (P=0,037). *Helicobacter pylori* було виявлено в 15 (22,7%) пацієнтів з ФД, але жоден із хворих на ЕПН не мав гелікобактерної інфекції.

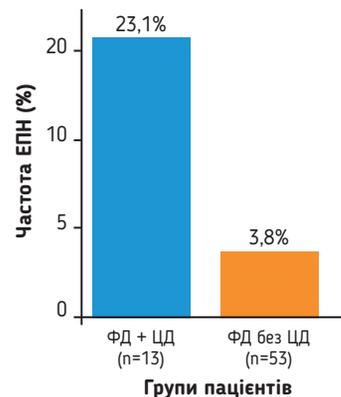


Рис. 2. Частота ЕПН у пацієнтів з ФД (із ЦД та без)

У пацієнтів з ФД й ЕПН діарея відзначалася в 60% (n=3), стеаторея / липкий кал – у 80% (n=4), неприємний запах випорожнень/газів – у 80% (n=4). Ці показники були значно вищими, ніж у пацієнтів без ЕПН (P=0,022; P=0,001; P=0,004 відповідно) (табл.).

ТАБЛИЦЯ. Клінічні характеристики пацієнтів з ФД

Симптоми	Пацієнти з ЕПН (n=5)	Пацієнти без ЕПН (n=61)	P
Діарея	3 (60%)	7 (11,47%)	0,022
Липкий кал / стеаторея	4 (80%)	6 (9,83%)	0,001
Неприємний запах випорожнень/газів	4 (80%)	9 (14,75%)	0,004
Втрата ваги	1 (20%)	5 (8,19%)	0,389
Біль у животі	3 (60%)	13 (21,31%)	0,087

Примітка. Жирним виділено статистично значущі відмінності (P<0,05).

У пацієнтів з ФД й ЕПН рівні кальцію, фосфору та магнію сироватки були достовірно нижчими, ніж у контрольній групі (P=0,018; P=0,011; P=0,001). Рівні вітаміну D у пацієнтів з ЕПН були нижчими, ніж у контрольній групі (17,20 проти 26,67 нг/мл; P=0,085).

ОБГОВОРЕННЯ

Диспепсія є поширеною медичною проблемою та, за даними літератури, є причиною 2-5% усіх госпіталізацій [14]. Коли органічні причини

Креон®

Панкреатин

ФЕРМЕНТ №1 У СВІТІ

ДЛЯ ЗВІСНІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ⁶



Містить панкреатин у найефективнішій формі випуску²⁻⁴



Креон мінімікросфери® допомагає перетравлювати максимальний об'єм їжі⁵



Проявляє максимум ліпазної активності ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН після потрапляння у ДПК (рН 6)⁵



Підтримує власне травлення, не пригнічуючи роботу підшлункової залози^{1,5}

ДПК – дванадцятипала кишка

Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

1. Belmer S.V., Rozumovsky A.Yu., Khavkin A.I., Kornienko E.O., Privorotsky V.F. Diseases of the subcutaneous duct in children. – M.: VD "Medpraktika-M", 2019. – 528 p.

2. Захаренко С.М., Мехтієв С.М. Ферментні препарати у патогенетичній терапії діарейних інфекцій // Дитячі інфекції. 2010. №3.

3. Löhr J.-M. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar; 5 (2): 153–199.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®.

5. Мається на увазі максимальна площа контакту ферментів з їмусом. Löhr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.

6. Based on internal analysis by Abbott Products Operations AG using data from the following source: IQVIA MIDAS® for the period Q1 2024 reflecting estimates of real-world activity. Includes the 74 countries in the "Countries Applied" list.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

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

Склад: 1 капсула містить панкреатин 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 накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

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

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

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

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

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

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.

Нечасті були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звування 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. Abbott Laboratoris GmbH, Німеччина.

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

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

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

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

UKR2328098



виникнення диспепсії за допомогою лабораторних й інструментальних методів дослідження не виявляються, встановлюється діагноз ФД [15]. ФД уражає 16-20% населення та є найчастішим функціональним розладом ШКТ [1, 2, 16]. Попри численні дослідження, проведені за останні десятиліття, етіологія та патогенез цього стану не є остаточно визначеними [17].

Згідно з даними літератури патологія ПЗ може бути асоційована з диспепсією в близько 30% випадків [18]; у дослідженні Worning і співавторів. ЕПН була виявлена в 13,8% пацієнтів з ФД [19]. У нещодавньому подвійно сліпому рандомізованому дослідженні за участю 40 пацієнтів з ФД, серед яких половина отримувала мультиферментний комплекс, а половина – плацебо протягом 2 місяців, у групі ферментної терапії відзначалися значне зниження симптомів і клінічне покращення [20]. У консенсусі Турецької гастроентерологічної асоціації від 2020 року підкреслюється визначна роль патології ПЗ, що призводить до ЕПН, у виникненні диспептичних проявів [21].

Носійство *H. pylori* є однією з найпоширеніших бактерійних інфекцій, її поширеність у популяції становить близько 44,3% [23, 24]. Багато досліджень підтверджують зв'язок між *H. pylori* та диспепсією [25], а проведення ерадикаційної терапії може зменшувати симптоматику в деяких пацієнтів [26, 27]. Якщо в пацієнта з ФД, резистентною до стандартної терапії, відсутня гелікобактерна інфекція, слід розглянути ЕПН як диференційний діагноз.

Найчастішими симптомами ФД є здуття живота після їди, раннє насичення, біль в епігастрії та печія [28]. Водночас у пацієнтів з ЕПН частіше можуть траплятися діарея, липкий кал / стеаторея та неприємний запах випорожнень чи газів, що підтверджується вищенаведеними даними (табл.). Отже, ретельне опитування пацієнтів з ФД з акцентом на порушення випорожнення може допомогти в діагностиці ЕПН.

Недостатність панкреатичних ферментів є частим коморбідним станом у разі ЦД: частота ЕПН серед пацієнтів із ЦД значно вища, ніж у загальній популяції, і залежить від типу діабету, його тривалості, потреби в інсуліні, рівня контролю глікемії та наявності діабетичних ускладнень [29, 30]. У цьому дослідженні ЦД був значно поширеніший

у пацієнтів з резистентною ФД й ЕПН; окрім того, діабет у пацієнтів з резистентною ФД виявився незалежним фактором ризику ЕПН, що підкреслює його роль у формуванні екзокринної недостатності ПЗ. Отже, при резистентній ФД у пацієнтів із ЦД варто розглядати діагноз супутньої ЕПН.

При ЕПН часто виникає дефіцит жиророзчинних вітамінів, зокрема вітаміну D. У цьому дослідженні рівні кальцію, фосфору та магнію були значно нижчими в пацієнтів з ЕПН порівняно з групою контролю. Хоча відмінності в рівні вітаміну D між групами не досягли статистичної значущості, його нижчі показники в групі ЕПН можуть свідчити про прихований дефіцит; зниження рівнів кальцію та фосфору сироватки в групі ЕПН, імовірно, пов'язане з цим станом. Згідно з літературними даними зниження рівнів вітаміну E, магнію та деяких сироваткових білків (як-от ретинолозв'язувальний білок, преальбумін) може слугувати діагностичним маркером ЕПН і використовуватися в моніторингу функції ПЗ для призначення та корекції ферментозамісної терапії. Рівні магнію в сироватці пацієнтів з ФД й ЕПН були зниженими, що узгоджується з вищенаведеними спостереженнями.

Отже, в пацієнтів з ФД, резистентною до стандартного лікування, після виключення органічних причин варто враховувати ЕПН як можливий етіологічний фактор. Наявність діареї, липкого калу, неприємного запаху випорожнень і супутнього ЦД є ключовими клінічними орієнтирами. Біохімічні відхилення, зокрема зниження кальцію, фосфору, магнію та ймовірний дефіцит жиророзчинних вітамінів, можуть допомогти в діагностиці цього стану.

ВИСНОВКИ

- ЕПН має розглядатися в диференційній діагностиці пацієнтів з ФД, резистентною до стандартного лікування.
- Клінічно ЕПН слід підозрювати в пацієнтів зі скаргами на діарею, стеаторею / липкий кал, неприємний запах випорожнень і газів, а також у пацієнтів із ЦД.
- Зниження рівнів жиророзчинних вітамінів (зокрема вітаміну D), кальцію, фосфору та магнію в сироватці крові є важливими діагностичними маркерами ЕПН.

Література

Melik F., Ceylan G., Aydin A.F., et al. The role of pancreatic enzyme insufficiency in the etiology of functional dyspepsia resistant to standard treatment. *Turk. J. Gastroenterol.* 2025 Jun 16; 36 (7): 467-473. doi: 10.5152/tjg.2025.24729.