

СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Хронічний панкреатит (ХП) – це довготривалий запальний процес, що призводить до фіброзу та незворотного пошкодження тканин підшлункової залози (ПЗ).

Це прогресивний стан, для котрого наразі не існує лікування, здатного зупинити процес або викликати регрес змін.

Попри постійний розвиток медичних технологій, ведення пацієнтів з ХП залишається складним завданням.

ХП охоплює широкий спектр екзокринних порушень ПЗ, у тому числі кальцифікувальні, обструктивні та стероїдочутливі форми. Для класифікації основних факторів ризику й етіологічних чинників рецидивного гострого панкреатиту, ХП та перехресних форм хвороби використовується система TIGAR-O (Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent and severe acute pancreatitis, Obstructive Pancreatitis Risk/Etiology Checklist), оновлена у 2019 р. зі створенням короткої та розширеної форм.

Найпоширенішою причиною ХП залишається хронічне вживання алкоголю. Іншими чинниками, що зумовлюють розвиток хвороби, є генетична схильність, паління, рецидивний гострий панкреатит і метаболічні розлади.

Одним з найчастіших наслідків ХП виступає екзокринна недостатність ПЗ (ЕНПЗ), що проявляється порушенням травлення, мальабсорбцією поживних речовин, а згодом – розвитком мальнутриції. Основною клінічною ознакою ЕНПЗ є стеаторея, особливо на пізніх стадіях, хоча її відсутність не виключає діагнозу.

Частими наслідками мальнутриції у хворих на ХП є остеопенія й остеопороз, зумовлені порушенням усмоктуванням і надходженням вітаміну D. Ці стани підвищують ризик переломів. Для оцінювання нутритивного статусу та виявлення мальнутриції в пацієнтів з ХП рекомендовано визначати індекс маси тіла (ІМТ), а також проводити скринінг за допомогою шкали MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) або NRS-2002 (Nutritional Risk Screening-2002). Крім того, рекомендовано проводити скринінг на дефіцит жиророзчинних вітамінів (A, D, E, K), а також визначати вміст цинку, магнію та глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Найсерйознішим довгостроковим ускладненням ХП є восьмиразове зростання ризику розвитку раку ПЗ.

ДІАГНОСТИКА ХП

Для встановлення остаточного діагнозу ХП необхідне поєднання даних клінічного анамнезу, методів візуалізації та функціональних тестів. На пізніх стадіях діагностика зазвичай не викликає труднощів через наявність характерних симптомів і типових змін – дилатації панкреатичної протоки, атрофії ПЗ та кальцинатів, які можна виявити за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії й ендоскопічного ультразвукового дослідження (УЗД).

Щоби стандартизувати інтерпретації результатів візуалізації ПЗ, було розроблено Кембриджські критерії, які спочатку ґрунтувалися на даних ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ), УЗД та КТ. Проте ЕРХПГ вже не використовується для діагностики ХП, а виступає переважно інтервенційним методом лікування. КТ й УЗД дають змогу виявити ХП за такими ознаками, як розширення головної панкреатичної протоки (>4 мм); збільшення розмірів ПЗ (до 2 разів більше за норму); наявність невеликих порожнин (<10 мм); нерівномірність проток; локальні прояви гострого панкреатиту; неоднорідність паренхіми; підвищена ехогенність стінки проток; нерівномірність контурів головки/тіла залози. Ці ознаки класифікують як сумнівні (наявність 1 ознаки), легкі/помірні (≥2 ознаки) та тяжкі (наявність великих порожнин >10 мм, значне збільшення залози [більш ніж удвічі], внутрішньопротокові дефекти наповнення або конкременти, обструкція чи стриктури проток, грубі деформації, інвазія в суміжні органи).

У 2019 р. запропоновано модифіковану Кембриджську класифікацію, яка виключає суб'єктивні параметри (як-от неоднорідність паренхіми чи нерівномірність контурів головки/тіла ПЗ), натомість включаючи протокові та паренхіматозні ознаки, зокрема атрофію залози. За цією класифікацією визначають морфологічні стадії тяжкості (сумнівна,

легка, помірна, тяжка) та підтипи (некальцифікувальна й необструктивна форма; кальцифікувальна, проте необструктивна форма; обструктивна форма з/без кальцинатів).

Для покращення інтерпретації результатів ендоскопічного УЗД у пацієнтів з ХП було розроблено Роузмонтські критерії, котрі класифікують діагноз як узгоджений, імовірний або невизначений. Ці критерії поділяються на основні (типів А та В) й додаткові. Основними критеріями типу А виступають наявність гіперехогенних вогнищ з акустичною тінню та конкрементів у головній панкреатичній протоці, а типу В – часточкова структура зі стільниковим візерунком. Додатковими критеріями є дилатація головної панкреатичної протоки (>3,5 мм), наявність кіст, нерівна головна протока, дилатація її бічних гілок (>1 мм), гіперехогенна стінка протоки, наявність гіперехогенних тяжів і гіперехогенних вогнищ без акустичної тіні, часточкова структура з несучільними часточками.

ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СПОСОБУ ЖИТТЯ ПРИ ХП

Згідно з клінічними настановами пацієнтам з ХП рекомендовано збалансоване та здорове харчування без обмеження жирів. У разі незадовільного нутритивного статусу рекомендовано дієту з високим умістом білка. Пацієнтам із супутніми хворобами нирок білкову дієту варто призначати з обережністю й обов'язковим моніторингом показників функції нирок. Доцільним є харчування з низьким або помірним умістом клітковини, оскільки надмірна кількість клітковини може знижувати ефективність замісної ферментної терапії (ЗФТ) та спричиняти мальабсорбцію.

Більшість настанов рекомендують пацієнтам з ХП повну відмову від алкоголю, однак питання про те, чи змінює це природний перебіг хвороби, досі залишається відкритим. Деякі докази свідчать, що припинення вживання алкоголю зменшує больовий синдром, але не завжди впливає на прогресування хвороби. Відмова від куріння також рекомендована всім пацієнтам з ХП, оскільки куріння є незалежним фактором ризику розвитку цієї хвороби. Припинення куріння на момент установлення діагнозу ХП може сповільнити прогресування кальцифікації ПЗ.

ЗФТ ПРИ ЕНПЗ

Згідно з європейськими настановами 2024 р. ЗФТ показана всім пацієнтам з підтвердженою ЕНПЗ. Симптоми та нутритивні порушення при ЕНПЗ є неспецифічними, тому для діагностики рекомендовано комплексне оцінювання симптомів,

нутритивного статусу й функції ПЗ з урахуванням клінічного контексту. Нутритивний статус оцінюють за допомогою антропометричних показників і лабораторних маркерів. Разове оцінювання маси тіла, ІМТ, втрати ваги, безжирової маси тіла та м'язової маси не є достатньо чутливим, натомість багаторазові вимірювання дають змогу краще виявляти динаміку.

Потенційну діагностичну цінність можуть мати такі маркери, як жиророзчинні вітаміни (А, D, Е, К), мікроелементи (магній, селен, цинк), плазмові білки (ретинолозв'язувальний білок, альбумін, преальбумін), але через низьку якість доказів немає чітких рекомендацій щодо їх рутинного застосування.

Неінвазивні методи оцінювання екзокринної функції ПЗ охоплюють визначення фекальної еластази-1 (ФЕ-1) і дихальний тест з міченими змішаними тригліцеридами. Обмеженням визначення ФЕ-1, яке є найпоширенішим діагностичним тестом, є низька чутливість до легкої ЕНПЗ. Вміст ФЕ-1 <100 мкг/г калу виступає достовірною ознакою ЕНПЗ, натомість результат 100-200 мкг/г вважається неоднозначним.

Стандартом лікування ЕНПЗ є ЗФТ; як терапія першої лінії рекомендовано препарати панкреатину. Початкове дозування ЗФТ залежить від тяжкості ЕНПЗ, віку пацієнта (дорослий чи дитина) та вмісту жиру в їжі. Доза визначається за активністю ліпази. Рекомендовані мінімальні дози для дорослих становлять 40 000-50 000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 20 000-25 000 ОД ліпази на перекус. Пацієнтам з тяжкою ЕНПЗ (наприклад, після панкреатодуоденектомії) може бути потрібна вища початкова доза. Для досягнення максимальної ефективності препарати ЗФТ варто приймати під час їди або відразу після, щоб забезпечити належне змішування з хімузом у шлунку.

Численні дослідження продемонстрували значні переваги застосування ЗФТ, зокрема покращення маси тіла й ІМТ, зменшення частоти випорожнень, загальне поліпшення якості життя. Крім того, ЗФТ є безпечною та добре переноситься. Основними побічними реакціями ЗФТ є розлади з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, метеоризм, біль у животі); також можливі алергічні шкірні реакції (висип, кропив'янка). Пацієнтів, які не відповідають або лише частково відповідають на лікування, слід ретельно обстежити щодо недостатньої прихильності до лікування та неправильного застосування ферментних препаратів.

КОРЕКЦІЯ РІВНІВ ЖИРОРОЗЧИННИХ ВІТАМІНІВ

Пацієнти з ХП не здатні ефективно засвоювати жири, що, своєю чергою, призводить до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К),

а також вітаміну В₁₂, фолатів, заліза, кальцію, цинку, селену, магнію. Симптомами дефіциту вітаміну К є петехіальні крововиливи, вітаміну Е – периферична нейропатія, вітаміну А – порушення сутінкового зору, вітаміну D – м'язові судоми, остеомаліяція, остеопороз.

Скринінг на вітамінну й мінеральну недостатність потрібно проводити при встановленні діагнозу ХП та надалі щороку. Слід оцінювати такі ключові лабораторні параметри нутритивного статусу, як преальбумін, ретинолозв'язувальний білок, 25-гідроксихолекальциферол (вітамін D), основні мікроелементи (сироваткове залізо, цинк, магній). У разі виявлення дефіцитів вітамінів рекомендовано проводити рутинну корекцію.

ЗНЕБОЛЕННЯ ПРИ ХП

Біль у животі є найчастішим симптомом ХП, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів. Варіанти лікування охоплюють застосування медикаментів, ендоскопічні втручання та хірургічні методи. Фармакологічне знеболення при ХП ґрунтується на анальгетичній драбині, запропонованій Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Відповідно до цього підходу препаратами першої лінії є неопіоїдні анальгетики. Парацетамол є знеболювальним препаратом вибору через свій профіль безпеки, проте його застосування потребує обережності, оскільки передозування пов'язане зі значним ризиком гепатотоксичності. Максимальна рекомендована доза для дорослих становить 4 г/добу. Нестероїдних протизапальних препаратів слід уникати через їхню шлунково-кишкову токсичність, яка здатна посилити абдомінальний біль. За неефективності препаратів першої лінії застосовуються слабкі пероральні опіоїди; перевага віддається трамадолу. Було показано, що в пацієнтів з ХП трамадол кращий за морфін, оскільки забезпечує подібний рівень знеболення з меншою кількістю шлунково-кишкових побічних ефектів. Препаратами третьої лінії є сильні опіоїди (морфін). Слід застосовувати найменші ефективні дози опіоїдів і призначати їх перорально, щоб запобігти ескалації дози та знизити ризик залежності. Іншим варіантом терапії болю при ХП є допоміжні анальгетики, як-от прегабалін.

ВЕДЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 3-ГО ТИПУ ПРИ ХП

Цукровий діабет (ЦД) типу 3с, також відомий як панкреатогенний діабет, виникає внаслідок ураження острівців Ланґерганса ПЗ, передусім через ХП. Цей тип діабету часто помилково діагностується як ЦД 2-го типу, однак відрізняється

за етіологією, клінічними проявами та лікуванням. Пацієнти із ЦД типу 3с стикаються з такими труднощами, як діарея та мальабсорбція, що ускладнює контроль глікемії. Цей тип діабету часто вражає людей з анамнезом алкоголізму, що асоціюється з низькою прихильністю до лікування й ускладнює подальше ведення. Основним методом лікування є інсулінотерапія для контролю глікемії та ЗФТ для корекції ЕНПЗ. Інсулінотерапію треба проводити з обережністю через ризик гіпоглікемії, пов'язаний з порушеною функцією глюкагону, властивою ЦД типу 3с. Для ефективного контролю та поліпшення прогнозу потрібні багатодисциплінарний підхід і навчання пацієнтів.

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ПРИ ХП

Фіброз ПЗ зумовлений активацією зірчастих клітин, які проліферують і синтезують компоненти позаклітинного матриксу, зокрема колаген I типу, а також продукують цитокіни та хемокіни. Фіброз у разі ХП призводить до атрофії ацинарних структур і накопичення позаклітинного матриксу, що порушує як екзокринну, так і ендокринну функцію ПЗ. На жаль, сучасні стандартні методи лікування ХП не запобігають розвитку фіброзу, тому нові й експериментальні методи терапії спрямовані на зменшення фіброзу та запалення. Більшість нових методів спрямовані на пригнічення проліферації й активації зірчастих клітин ПЗ, інгібування поляризації макрофагів типу M1 і M2 та запобігання інфільтрації макрофагів у ПЗ.

АВТОІМУННИЙ ПАНКРЕАТИТ

Автоімунний панкреатит (АІП) являє собою специфічну форму панкреатиту, що характеризується обструктивною жовтяницею з або без збільшення ПЗ, лімфоплазмоцитарною інфільтрацією, фіброзом і вираженою відповіддю на лікування глюкокортикостероїдами (ГКС). Виокремлюють два типи АІП: тип 1 (АІП-1) і тип 2 (АІП-2).

АІП-1 є панкреатичним проявом системного фіброзно-запального захворювання – хвороби, асоційованої з імуноглобулінами G₄. Гістологічно АІП-1 являє собою лімфоплазмоцитарний склерозивний панкреатит. Хоча АІП-1 зазвичай не супроводжується болем, деякі пацієнти можуть відзначати біль у животі, втрату ваги, загальну слабкість і в рідкісних випадках епізоди гострого панкреатиту.

АІП-2 обмежується ПЗ й асоціюється із запальними хворобами кишківника, передусім з виразковим колітом. Симптоми охоплюють біль у животі, прояви гострого панкреатиту та безболісну

жовтяницю. Патогенез АІП-2 не відомий, але роль можуть відігравати Т-хелпери-17, які проникають у перидуктальну тканину ПЗ і виділяють запальні цитокіни. АІП-2 також може бути пов'язаний з мутаціями гена PKHD1 і синдромом множинної ендокринної неоплазії 1-го типу.

Міжнародні консенсусні критерії рекомендують розпочинати терапію АІП у симптомних пацієнтів з болем у животі або спині, лихоманкою, обструктивною жовтяницею чи залученням до патологічного процесу інших органів. Також терапію можуть починати в безсимптомних пацієнтів зі стійким збільшенням ПЗ за даними візуалізації або зі змінами результатів печінкових проб. Приблизно в 10-25% випадків АІП-1 симптоми можуть спонтанно регресувати без медикаментозного лікування.

Препаратами першої лінії для пацієнтів з активним АІП є ГКС. Вони пригнічують експресію багатьох прозапальних цитокінів, залучених у патогенез АІП, а також інгібують дозрівання дендритних клітин і сигнальні шляхи, що відіграють роль у розвитку АІП. Початкова доза перорального преднізону становить 0,6-0,8 мг/кг на добу (зазвичай 30-40 мг/добу) протягом 1 місяця. У разі високої агресивності хвороби доза може перевищувати 40 мг/добу, а в пацієнтів похилого віку з дуже легкими симптомами – бути нижчою за 20 мг/добу. Відповідь на лікування слід оцінювати через 2-4 тижні, враховуючи біохімічні та морфологічні маркери (печінкові ферменти, рівні IgG або IgG₄), а також повторні візуалізаційні дослідження. Далі дозу преднізону слід поступово знижувати на 5 мг що 2 тижні та припинити лікування після 3-6 місяців залежно від клінічної динаміки. Більшість пацієнтів з АІП-1 добре відповідають на стероїдну терапію; це проявляється зникненням клінічних симптомів, нормалізацією рівня IgG₄ у сироватці та зникненням типових ознак АІП при візуалізаційних обстеженнях. Пацієнти з неповною відповіддю або рецидивом симптомів можуть потребувати підтримувальної терапії. Чітких рекомендацій щодо тривалості підтримувальної терапії немає, хоча деякі експерти рекомендують продовжувати приймання ГКС у дозі 2,5-10 мг преднізолону на добу протягом 12 місяців.

У лікуванні АІП також можуть використовуватися імуносупресори, зокрема тіопурини (азатиоприн і 6-меркаптопурин). Додавання імуносупресивних засобів слід розглядати в пацієнтів, які мають рецидив упродовж перших 3 місяців стандартної стероїдної терапії (на етапі зниження дози або після скасування), а також у пацієнтів з високим ризиком рецидиву. Рекомендована пероральна

доза азатиоприну становить 2-2,5 мг/кг маси тіла. Під час лікування потрібний ретельний клінічний і лабораторний моніторинг. Оскільки тіопурини можуть спричинити серйозні побічні ефекти, як-от мієлосупресія, гепатотоксичність і шлунково-кишкова непереносимість (нудота та блювання), їх слід застосовувати з обережністю.

Хлорохін і гідроксихлорохін теж мають потенціал у лікуванні АІП, оскільки впливають на запальні сигнальні шляхи.

Ритуксимаб, який є терапією другої лінії при гострому АІП-1, являє собою моноклональне антитіло, що діє на специфічний для В-клітин антиген CD20. Ритуксимаб ефективно знищує CD20⁺ В-клітини-попередники, що відповідають за формування специфічних для АІП клональних плазмобластів. Цей препарат слід розглядати за неефективності або непереносимості високих доз ГКС. Схема дозування ритуксимабу передбачає введення 375 мг/м² площі поверхні тіла щотижнево протягом 4 тижнів з подальшими інфузіями що 2-3 місяці або проведення двох інфузій по 1000 мг з інтервалом 15 днів що 6 місяців.

Обговорюється також потенційне застосування біологічних препаратів у лікуванні АІП-2. Зокрема, описано успішне застосування адалімумабу (три індукційні дози без подальшої підтримувальної терапії), а також істотне покращення картини ПЗ на ендоскопічному УЗД після лікування устекінумабом.

ВИСНОВКИ

ХП – це складна хвороба, яка погіршує якість життя та підвищує ризик ускладнень, пов'язаних з порушенням харчування. Діагностика ЕНПЗ потребує оцінювання симптомів, нутритивного статусу та функції ПЗ. Усі пацієнти з підтвердженою ЕНПЗ потребують лікування, при цьому засобами першої лінії є препарати панкреатичних ферментів. ЗФТ покращує масу тіла, нутритивний статус, симптоми та якість життя, проте не зменшує запалення й фіброзу ПЗ.

Знеболення при ХП ґрунтується на драбині аналгезії. Препаратами першої лінії є неопіоїдні аналгетики, до яких можуть додаватися ад'ювантні препарати, наприклад прегабалін.

АІП зазвичай добре відповідає на терапію ГКС. У разі непереносимості або рецидиву на тлі стероїдної терапії ефективно застосовуються альтернативні методи лікування, зокрема ритуксимаб та інші імуномодулятори. Перспективні результати демонструють нові біологічні препарати, зокрема адалімумаб та устекінумаб.

Література

Hustochowicz K., Krajewska A., Kowalik A., Małeczka-Wojcieszko E. Treatment strategies for chronic pancreatitis (CP). *Pharmaceuticals*. 2025; 18 (3): 311. doi: 10.3390/ph18030311.