

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Apžvalga: kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas sergant pankreatologinėmis ligomis

Review: Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatological Diseases

Ugnė Klimavičiūtė VI kursas, 8 gr.

**Klinikinės medicinos institutas – Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos
klinika**

Darbo vadovas

Asist. dr. Benediktas Kurlinkus

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. (HP) dr. Kęstutis Strupas

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas ugne.klimaviciute.2@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
SUMMARY	5
1. ĮVADAS	6
2. MEDŽIAGA IR METODAI	6
3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	7
3.1 ETIOLOGIJA IR EPIDEMIOLOGIJA	7
3.2 PATOFIZIOLOGIJA	8
3.3 SIMPTOMAI	10
3.4 DIAGNOSTIKA	11
3.5 GYDYMAS	14
4. APTARIMAS	16
5. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	17
LITERATŪROS SĄRAŠAS	18

SANTRUMPOS

mėn. – mėnesiai

pan. – panašiai

PhU – farmakologiniai vienetai

proc. – procentai

t. y. – tai yra

SANTRAUKA

Darbo tikslas – apžvelgti bei išnagrinėti moksliniais įrodymais pagrįstą literatūrą, aprašančią kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo etiologiją, epidemiologiją, patofiziologiją, simptomatiką, diagnostiką bei gydymą, sergant pankreatologinėmis ligomis, ja remiantis suformuluoti išvadas, pasiūlymus.

Darbo medžiaga ir metodai. Rengiant mokslinės literatūros apžvalgą, publikacijų paieška anglų kalba buvo vykdoma „PubMed“, „ScienceDirect“ duomenų bazėse ir specializuotoje informacijos paieškos sistemoje „Google Scholar“. Išanalizuoti 58 straipsniai anglų kalba pagal reikšminius žodžius. Straipsnių publikavimo laikotarpis nebuvo ribojamas. Šaltiniams nagrinėti taikyta aprašomoji analizė.

Rezultatai. Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas dažniausiai išsivysto sergant lėtiniu bei ūminiu pankreatitu, kasos onkologinėmis ligomis. Lėtinio pankreatito atveju kasos egzokrininė funkcija sutrinka dėl pasikartojančių uždegimų, kasos audinio peraugimo jungiamuoju audiniu, ūminio pankreatito atveju – dėl intraacinarinės fermentų aktyvacijos, sukeliančios nekrozę, sergant kasos vėžiu – dėl kasos audinio peraugimo navikinėmis masėmis, kasos latako obstrukcijos, taikomo operacinio gydymo. Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas pasireiškia steatorėja, viduriavimu, svorio kritimu, meteorizmu, pilvo skausmu, kraujyje nustatoma riebaluose tirpių vitaminų stoka. Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo diagnostikai taikomas tiesioginis kasos funkcijos testas, magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija po sekretino injekcijos, riebalų absorbcijos koeficiento skaičiavimas, netiesioginis ^{13}C žymėtų trigliceridų iškvėpimo testas, išmatų elastazės-1 testas. Efektyviausias šio sutrikimo gydymas yra pakaitinė kasos fermentų terapija, kuri palengvina simptomus, gerina pacientų gyvenimo kokybę, išgyvenamumą.

Išvados. Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas išsivysto sergant lėtiniu bei ūminiu pankreatitu, kasos vėžiu. Dažniausi simptomai: steatorėja, svorio kritimas, pilvo skausmas. Pagrindinis diagnostikai naudojamas tyrimas – išmatų elastazė-1. Efektyviausias gydymas – pakaitinė kasos fermentų terapija.

Raktažodžiai ir jų junginiai: egzokrininis kasos funkcijos nepakankamumas, lėtinis pankreatitas, ūminis pankreatitas, kasos vėžys, pakaitinė kasos fermentų terapija.

SUMMARY

Objective – to analyze, review and present evidence-based data on pancreatic exocrine insufficiency etiology, epidemiology, pathophysiology, symptoms, diagnosis, treatment in pancreatic diseases.

Material and methods. During the preparation of the review of scientific literature, the search for publications in English language was carried out in the databases of “PubMed“, “ScienceDirect“ and in the specialized information search system “Google Scholar“. 58 articles were analyzed according to significant words. The period of publication was not limited. Descriptive analysis was used to examine the sources.

Results. Exocrine pancreatic insufficiency occurs in chronic or acute pancreatitis, pancreatic cancer. In chronic pancreatitis exocrine insufficiency is caused by inflammation and replacement of the parenchyma by connective tissue. In acute pancreatitis parenchyma is damaged by necrosis. In pancreatic cancer exocrine insufficiency occurs because of destruction or surgical loss of pancreatic tissue, ductal obstruction. Exocrine insufficiency symptoms are steatorrhea, diarrhea, weight loss, flatulence, abdominal pain, deficiency of lipid soluble vitamins. Direct pancreatic function test, secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography, coefficient of fat absorption, ¹³C-mixed triglyceride breath test, fecal elastase-1 test can be used to diagnose exocrine insufficiency. Most effective treatment is pancreatic enzyme replacement therapy, which reduces symptoms, improves quality of life, survival rate.

Conclusion. Exocrine pancreatic insufficiency is caused by chronic or acute pancreatitis, pancreatic cancer. Most common symptoms are steatorrhea, weight loss, abdominal pain. Most widely used diagnostic test is fecal elastase-1 and the most effective treatment is pancreatic enzyme replacement therapy.

Key words: Exocrine Pancreatic Insufficiency, Chronic Pancreatitis, Acute Pancreatitis, Pancreatic Cancer, Pancreatic Enzyme Replacement Therapy.

1. ĮVADAS

Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas – būklė, kurios metu sumažėja arba sutrinka kasos virškinamųjų fermentų gamyba, transportas ar sąveika su maistinėmis medžiagomis, esančiomis dvilykapiirštėje žarnoje. Šis sutrikimas ženkliai blogina pacientų gyvenimo kokybę, dėl jam būdingų simptomų, tokių kaip steatorėja, meteorizmas, svorio kritimas bei įvairios lokalizacijos ir stiprumo pilvo skausmai, pasireiškimo, taip pat didina įvairių su malnutricija susijusių komplikacijų riziką (1). Literatūros duomenimis dažniausiai kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą sukelia pankreatologinės ligos: suaugusiųjų tarpe kasos egzokrininė funkcija dažniausiai sutrinka sergant lėtiniu ar ūminiu pankreatitu, taip pat išsivysto progresuojant įvairioms kasos vėžio formoms (2). Nepaisant to, kad literatūroje tikslūs duomenis apie kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo paplitimą rasti gana sudėtinga, žinoma, kad žmonių, sergančių dažniausiai šį sutrikimą sukeliančiomis ligomis, skaičius yra didelis ir kasdien vis auga (3, 4). Remiantis Jungtinės Europos gastroenterologų organizacijos gairėmis, lėtinio pankreatito dažnis yra 120 atvejų 100 000 europiečių, išgyvenamumo mediana siekia 20 metų (5). Kasos vėžio statistika taip pat nedžiugina, remiantis Ferley ir bendraautorių atliktu tyrimu, tikėtina, jog nuo kasos vėžio iki 2025 metų mirs daugiau nei 111 000 Europos Sąjungos gyventojų ir šis susirgimas taps trečiu pagal mirštamumą vėžiu, nusileidžiantis tik plaučių bei kolorektaliniam vėžiui (6). Svarbu paminėti, jog kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas ne tik blogina pacientų gyvenimo kokybę, bet ir yra siejamas su mažesniu išgyvenamumu. Tai puikiai atspindi 2018 metais atliktas tyrimas, kuriame pastebėta, jog kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas yra vienas iš esminių faktorių, didinančių pacientų, sergančių lėtiniu pankreatitu, mirties riziką (7). Dėl visų šių priežasčių, labai svarbu gebėti atpažinti šį sutrikimą bei teisingai parinkti efektyvų gydymą, galintį ne tik pagerinti pacientų gyvenimo kokybę, bet ir jį prailginti. Taigi, šio darbo tikslas, apžvelgti moksliniais tyrimais pagrįstą literatūrą, aprašančią kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo etiologiją, epidemiologiją, patogenezę, diagnostiką bei gydymą, sergant pankreatologinėmis ligomis.

2. MEDŽIAGA IR METODAI

Rengiant mokslinės literatūros apžvalgą, publikacijų paieška anglų kalba buvo vykdoma „PubMed“, „ScienceDirect“ duomenų bazėse ir specializuotoje informacijos paieškos sistemoje „Google Scholar“. Paskutinė paieškos data 2024 metų kovo mėnesio 4 diena. Išanalizuoti straipsniai pagal raktinius žodžius ir jų junginius anglų kalba: „*Exocrine Pancreatic Insufficiency*“, „*Chronic Pancreatitis*“, „*Acute Pancreatitis*“, „*Pancreatic Cancer*“, „*Pancreatic Enzyme Replacement Therapy*“. Į analizę įtraukti 58 straipsniai anglų kalba, naudoti viso teksto straipsniai, išanalizuoti klinikiniai ir eksperimentiniai tyrimai, naratyvinės apžvalgos, sisteminės apžvalgos bei metaanalizės.

Straipsnių publikavimo laikotarpis nebuvo ribojamas. Šaltinių rezultatai buvo apžvelgti juos suskirsčius į pagrindines grupes: etiologija ir epidemiologija, patofiziologija, simptomai, diagnostika, gydymas. Šaltiniams nagrinėti taikyta aprašomoji analizė.

3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1 ETIOLOGIJA IR EPIDEMIOLOGIJA

Literatūros duomenimis, lėtinis pankreatitas yra dažniausia kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo priežastis, pasireiškianti net iki 60 – 90 proc. pacientų, sergančių lėtiniu pankreatitu, praėjus 10 – 12 metų nuo pradinės ligos diagnozės (2). Svarbu paminėti, kad kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymo tikimybė, sergant lėtiniu pankreatitu, yra glaudžiai susijusi su ligos etiologija. 2014 metais atliktoje pjūvinėje studijoje nustatyta, jog didžiausią riziką kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymui lėtinio pankreatito fone turi tie pacientai, kurių lėtinio kasos uždegimo etiologija siejama su rūkymu (8). Panašūs duomenys gauti ir Erchinger ir bendraautorių atliktame tyrime, kuriame nurodoma, jog rūkymas siejamas su kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymu lėtiniu pankreatitu sergantiems pacientams (9). Svarbu paminėti, jog nei vienas iš šių tyrimų nenurodė ryšio tarp alkoholio vartojimo ir kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymo, tačiau remiantis 2017 metais publikuotu Machicado ir bendraautorių tyrimu, alkoholinio lėtinio pankreatito atveju, kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas stebėtas 41 proc. pacientų, o sergant ne alkoholio sukeltu lėtiniu pankreatitu tik 19 proc. Taip pat pastebėta, kad sergant alkoholio sukeltu lėtiniu pankreatitu, kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas pasireiškia anksčiau nei sergant idiopatinio lėtinio kasos uždegimu (10). Svarbu paminėti ir tai, jog kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymas, nepriklausomai nuo pankreatito etiologijos, yra glaudžiai susijęs su ligos trukme: kuo ilgesnis laikotarpis praeina nuo susirgimo pradžios, tuo didesnė tikimybė, kad pacientui sutriks kasos egzokrininė funkcija (11).

Kita pankreatologinė liga, kurios fone taip pat išsivysto kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas yra ūminis pankreatitas. Sisteminiame apžvalgoje bei metaanalizėje nurodoma, jog kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas išsivystė 27,1 proc. pacientų, kurie buvo sekami po ūminio pankreatito epizodo (12). Dar didesni skaičiai gauti 2015 metais atliktame tyrime, kuriame teigiama, jog net 45,7 proc. pacientų, sergančių ūminiu pankreatitu, kenčia nuo kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo (13). Panašiai kaip ir lėtinio pankreatito atveju, tikimybė, jog sergant ūminiu pankreatitu išsivystys kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas yra didesnė pacientams, kurių ūminio pankreatito priežastimi laikomas alkoholis (12, 13). Svarbu paminėti, kad kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymo rizika siejama ir su ūminio pankreatito sunkumo laipsniu.

Sergant lengva šios ligos forma, tikimybė, jog sutriks kasos sulčių išsiskyrimas yra mažesnė nei sergant sunkiu ūminiu kasos uždegimu (12).

Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas dažnai lydi ir kasos onkologines ligas. Jo išsivystymas priklauso nuo keletos su navikiniu procesu susijusių veiksnių, tokių kaip auglio lokalizacija bei dydis, ar yra navikinės masės sukelta kasos latako obstrukcija (14). Svarbu paminėti ir tai, jog sergant kasos vėžiu, didelę reikšmę kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymui turi taikomas operacinis gydymas. Sisteminiėje apžvalgoje, publikuotoje 2016 metais, lyginta kaip pakinta kasos egzokrininė funkcija prieš ir po operacinio kasos vėžio gydymo. Remiantis šios apžvalgos duomenimis, kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas nustatytas 44 proc. pacientų, prieš atliekant pankreatoduodenektomiją ir 20 proc. pacientų, prieš distalinę pankreatektomiją dėl kasos ar periampulinio naviko. Po atliktos operacijos kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo pasireiškimas varijuoja priklausomai nuo atliktos intervencijos: po pankreatoduodenektomijos praėjus 6 mėn. kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas nustatytas 74 proc. pacientų, po distalinės pankreatektomijos priklausomai nuo laiko praėjusio po operacijos, kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo pasireiškimas varijuoja nuo 67 proc. iki 80 proc. (15). Svarbu paminėti ir tai, kad progresuojant kasos vėžiui kasos egzokrininė funkcija sparčiai blogėja. 2014 metais Sikkens ir bendraautorijų atliktame tyrime nustatyta, jog nerezektabilus kasos vėžio diagnozės metu kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas fiksuotas 66 proc. pacientų, o stebėjimo pabaigoje šis skaičius išaugo iki 92 proc. Tame pačiame tyrime analizuota kaip ligos eigoje kinta išmatų elastazės-1 kiekis, nustatyta, jog sergant nerezektabiliu vėžiu išmatų elastazės-1 kiekis mažėja po 10 proc. kiekvieną mėnesį (16).

Svarbu paminėti, jog kasos gebėjimas gaminti virškinamuosius fermentus gali sutrikti ir sergant įvairiomis paveldimomis ligomis, kurios pažeidžia kasą. Viena tokių patologijų – cistinė fibrozė, kurios diagnostikos metu vidutiniškai 75 proc. pacientų jau turi kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą, o štai Švachmano ir Diamondo sindromo atveju kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas fiksuotas net 80 proc. pacientų (2).

3.2 PATOFIZIOLOGIJA

Sveikame organizme egzokrininę funkciją atliekanti kasos dalis sudaryta iš acinusių, kuriuose pagaminti baltymai, profermentai bei fermentai sekretuojami į kasos latakus. Juose esančiose epitelinėse ląstelėse gaminamas bikarbonatas, kuris praskiedžia iš acinusių gautas medžiagas, tokiu būdu susidaro šarminės kasos sultys, kurios teka kasos lataku, susijungiančiu su bendroju tulžies lataku, pastarasis galų gale atsiveria į dvylikapirštės žarnos ertmę. Kasos sekretuojami fermentai yra atsakingi už visų

pagrindinių maisto medžiagų virškinimą: tripsinas, chimotripsinas, karboksipeptidazė bei elastazė priklauso proteolitiniams fermentams, kurie skaido baltymus, lipazė, fosfolipazė ir esterazė – riebalus, o laktazė bei amilazė – angliavandenius (17, 18). Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas pasireiškia, kai kasa dėl tam tikrų priežasčių negeba išskirti pakankamai fermentų, reikalingų maistinių medžiagų virškinimui. Šio proceso patofiziologija skiriasi, priklausomai nuo pirminės ligos, sukėlusios kasos audinio pažeidimą arba latako obstrukciją.

Sergant lėtiniu pankreatitu kasoje kartojasi uždegiminiai procesai, kurie sukelia kasos parenchimos, įskaitant ir acinusų, atsakingų už fermentų sekreciją į kasos latakus, peraugimą jungiamuoju audiniu. Šis procesas yra negrįžtamas ir ilgai, ligai progresuojant bei pažeidimo laipsniui vis didėjant, tokie morfologiniai organo pokyčiai sutrikdo kasos egzokrininę funkciją (5, 19).

Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas gali pasireikšti ir sergant ūminiu pankreatitu, kai acinusai yra pažeidžiami uždegiminio proceso bei nekrozės. Pagrindinis kasos audinio pažeidimo mechanizmas šios ligos atveju yra intraacinarinė fermentų aktyvacija, sukianti autologinį kasos audinio virškinimą, nes fermentai pradeda veikti dar prieš išsiskirdami į dvylikapirštę žarną. Prasidėjus autologiniam virškinimui, užsiveda uždegiminė kaskada, organizme pradedami gaminti citokinai, kurie sukelia kasos uždegimą bei edemą. Negydomas ir progresuojantis šis procesas gali baigtis sisteminiu uždegimu, kasos nekroze bei visišku kasos audinio praradimu (20).

Onkologiniai kasos susirgimai – dar viena pankreatologinių ligų grupė, galinti sukelti kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą. Nors kasos vėžio atveju egzokrininė funkcija gali sutrikti dėl parenchimos peraugimo navikinėmis masėmis bei audinio fibrozės (14), dažniausia sutrikusio kasos fermentų ir bikarbonatų išsiskyrimo priežastimi tampa pagrindinio kasos latako obstrukcija, nes kasos vėžys dažniausiai (Park ir bendraautorių duomenimis net apie 70 proc. visų vėžio atvejų (21)) lokalizuojasi kasos galvoje. Dėl šios priežasties sutrinka kasos fermentų išsiskyrimas į dvylikapirštę žarną bei maisto medžiagų virškinimas (14, 22). Svarbu atkreipti dėmesį ir į tai, jog kasos vėžio vienas iš gydymo metodų yra naviko rezekcija. Onkologinį procesą gydant tokiu būdu, neišvengiamai pažeidžiama ir funkcionuojanti kasos parenchima, sumažėja kasos fermentus gaminančių acinusų kiekis, taigi, tai taip pat gali lemti įvairaus laipsnio kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą (14). Tai, kad kasos gebėjimas išskirti virškinamąsias sultis suprastėja po atliktos naviko rezekcijos operacijos pagrindžia ir 2013 metais Sikkens bei bendraautorių atliktas kohortinis tyrimas, kurio duomenimis prieš operaciją kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas nustatytas 45 proc. pacientų, po operacijos praėjus mėnesiui šis skaičius išaugo iki 74 proc., o stebėjimo pabaigoje – pakilo net iki 89 proc. (23).

3.3 SIMPTOMAI

Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo sukeliama simptomai dažnai yra nespecifiški bei varijuoja priklausomai nuo individualių paciento savybių. Nepaisant to, kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas turi būti diagnozuotas bei pradėtas gydyti kuo anksčiau, nes ilgai progresuojanti, su kasos sulčių išsiskyrimo sutrikimu susijusi malabsorbcija, neigiamai veikia žmogaus gyvenimo kokybę, bendrą savijautą ir gali pažeisti kitas organų sistemas (24). Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas dažniausiai pasireiškia steatorėja, t. y., gausiomis, itin nemalonaus kvapo, riebalinių intarpų turinčiomis išmatomis bei viduriavimu, svorio kritimu, meteorizmu ir pilvo skausmu. Svarbu paminėti, jog kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo pradžioje, kai šis sutrikimas dar nėra pažengęs, pacientai dažniausiai geba prisitaikyti prie malabsorbcijos sumažindami suvartojamų riebalų kiekį, todėl simptomai, sutrikus egzokrininei kasos funkcijai daugumai pacientų pasireiškia ne iš karto (24, 25). Kadangi kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas dažniausiai išsivysto jau esančių pankreatologinių ligų fone, siekiant kuo efektyviau diagnozuoti šį sutrikimą, labai svarbu atkreipti dėmesį į pirminės ligos simptomatiką.

Lėtiniam pankreatitui būdingiausias simptomas yra skausmas, pasireiškiantis 85 – 90 proc. visų pacientų. Likę 15 – 10 proc. pacientų dažniausiai yra vyresnio amžiaus, kurių ligos kilmė idiopatinė arba pacientai, sergantys autoimuniniu pankreatitu (26). Skausmas kaip pagrindinis lėtinio pankreatito simptomas išskiriamas ir 2022 metais Thompson bei kitų autorių atliktoje sisteminėje apžvalgoje, kurioje teigiama, jog pilvo skausmai pasireiškia net 76 proc. pacientų, sergančių šia liga (27). Skausmo pobūdis gali skirtis priklausomai nuo individualių paciento savybių, tačiau dažniausiai pasireiškia epizodiškai, vienas paūmėjimo periodas paprastai trunka apie savaitę. Skausmas dažniausiai prasideda epigastriume, migruoja dorsaliai, jį lydi pykinimas bei vėmimas. Svarbus skiriamasis pankreatinio skausmo aspektas yra tas, kad pacientui sėdint pasilenkus į priekį, skausmas palengvėja (26, 28). Dėl ligos sukeliama skausmo bei pykinimo pacientai neretai ima mažiau valgyti, todėl ilgai fiksuojamas svorio kritimas (26). Kad svorio mažėjimas yra dažna lėtinio pankreatito sergančių pacientų problema patvirtina ir jau minėta Thompson su bendraautorais atlikta sisteminė apžvalga, kurios duomenimis, svorio mažėjimas yra antras pagal dažnį lėtinio pankreatito simptomas, pasireiškiantis 22 proc. pacientų (27).

Ūminio pankreatito metu dažniausias simptomas taip pat būna pilvo skausmas, kurio pobūdis gali varijuoti, priklausomai nuo etiologijos: sergant kasos lataku obstrukcijos sukeltu ūminiu kasos uždegimu, skausmas būna aštresnis ir prasideda staigiau, nei tada, kai ligos priežastimi laikomas alkoholis ar metabolinės priežastys (29). Greta pilvo skausmo neretai stebimas ir pykinimas bei vėmimas, taip pat gali pasireikšti karščiavimas, oro trūkumas (20). Tai, kad pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas yra

dažniausi ūminio pankreatito simptomai patvirtina ir 2016 metais Parniczky ir bendraautorių atliktas tyrimas, kurio duomenimis, pilvo skausmas nustatytas net 95 proc. pacientų, sergančių ūminiu kasos uždegimu, pykinimas ir/ar vėmimas – 74,9 proc. pacientų (30).

Kitas pankreatologinis susirgimas, dažnai lemiantis kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymą, yra kasos onkologinės ligos. Kasos vėžys dažniausiai pasireiškia nespecifiniais simptomais, tokiais kaip epigastriumo ar nugaros srities skausmais, pykinimu, pilvo pūtimu ar pilnumo jausmu pilvo ertmėje, svorio kritimu. Svarbu paminėti, jog kasos vėžio simptomatika glaudžiai koreliuoja su naviko lokalizacija, kadangi dažniausiai onkologinis procesas vyksta kasos galvoje, greta jau minėtų simptomų daliai pacientų stebima gelta (31).

Esant kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui sutrinka riebalų absorbcija žarnyne, dėl šios priežasties, be jau minėtų malabsorbcijos sukeltų simptomų bei svorio mažėjimo, organizme ima trūkti ir riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E, K), kurių deficitas pasireiškia specifiniais simptomais: vitamino A trūkumą išduoda suprastėjusi paciento rega tamsoje, vitamino D – dažnesni griuvimai bei kaulų lūžiai, vitamino E trūkumas pasireiškia ataksija bei periferinėmis neuropatijomis, o vitamino K stokai būdingi krešėjimo sutrikimai, dažnos hemoragijos bei echimozės (25, 32).

3.4 DIAGNOSTIKA

Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui vertinti galima pasitelkti daugybę diagnostinių tyrimų, tarpusavyje besiskiriančių prieinamumu, kaina, jautrumu ir specifiškumu. Vienas iš jų yra tiesioginis kasos funkcijos testas, kurio metu kasa stimuliuojama sekreciją skatinančiais sekretogogais, dažniausiai intraveniniu sekretinu ar ceruleinu. Testo rezultatai interpretuojami pagal gautą aukščiausią bikarbonato koncentraciją valandos bėgyje. Jei ji yra mažesnė nei 80 mmol/l, galima įtarti, jog kasos egzokrininė funkcija yra sutrikusi. Pagrindinis šio tyrimo trūkumas yra tas, jog visos procedūros metu dvylikapirštėje žarnoje turi būti įvestas zondas, kurio didžioji dauguma pacientų netoleruoja (33). Tačiau, svarbu paminėti, kad atlikta tyrimų, kurie pagrindžia, jog kasos sulčių rinkimas endoskopu pasižymi panašiu tikslumu kaip ir tradicinis kasos funkcijos testas pasitelkiant zondą, tik yra modernesnis ir patogesnis (34).

Dar vienas tyrimas, tinkamas kasos egzokrininei funkcijai vertinti yra magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija po sekretino injekcijos. Šio tyrimo metu suleidus sekretiną žiūrima kiek kasos sulčių išsiskiria į dvylikapirštę žarną ir pagal tai vertinama ar kasa funkcionuoja įprastai. Svarbu paminėti, jog tyrimo metu vertinama ne tik kasos funkcija, bet ir jos anatomija, gerai vizualizuojami kasos latakai (35).

Riebalų absorbcijos koeficiento skaičiavimo metu lyginamas suvartotame maiste bei išmatose esantis riebalų kiekis. Kasos egzokrininė funkcija laikoma nesutrikusia ar sutrikusia nežymiai, jei gautas riebalų absorbcijos koeficientas, yra 93 proc. ir daugiau (36). Kadangi šis testas ilgai trunka, yra nepatogus ne tik pacientui, turinčiam laikytis specialios dietos bei rinkti išmatas, bet ir laboratorijos personalui, kuris turi iširti didelius ėminio kiekius, šis metodas kasdienėje praktikoje taikomas retai, nors anksčiau buvo laikytas kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo diagnostikos auksiniu standartu. Svarbu paminėti, jog testas nėra pakankamai specifiškas, nes teigiami rezultatai gali būti gaunami ne tik esant kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui, bet ir sergant tokiomis ligomis kaip celiakija, tulžies latako atrezija, pirminis biliarinis cholangitas, sklerozuojantis cholangitas, trumposios žarnos sindromas ar plonųjų žarnų bakterijų išvešėjimo sindromas (37).

Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui diagnozuoti gali būti naudojamas netiesioginis ^{13}C žymėtų trigliceridų iškvėpimo testas, skirtas įvertinti kasos išskiriamos lipazės aktyvumui. Su maistu suvartotas ^{13}C mišrus trigliceridas patenka į virškinamąjį traktą, kuriame, išsiskyrus kasos fermentams, dalyvauja lipolizės procese bei skyla į laisvasias riebalų rūgštis ir monoacilglicerolį. Po absorbcijos žarnyne ^{13}C laisvosios riebalų rūgštys oksiduojamos kepenyse, gaunamas anglies dvideginis, kuris šalinamas iškvėpimo metu. Taigi, ^{13}C žymėtų trigliceridų iškvėpimo testo metu matuojamas anglies dvideginio kiekis iškvėptame ore ir tokiu būdu nustatomas kasos lipazės aktyvumas. Šis testas gali būti naudojamas kaip papildomas tyrimas arba kaip alternatyva išmatų elastazės-1 tyrimui (38). Iškvėpimo testo jautrumas yra didesnis nei 90 proc., be to, jis yra tinkamas ir pakankamai tikslus, siekiant diagnozuoti virškinimo sutrikimus dėl tokių kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo priežasčių kaip dalinė arba visiška gastrektomija ir duodenektomija (39). Svarbu paminėti ir tai, kad ^{13}C žymėtų trigliceridų iškvėpimo testas, kaip ir riebalų absorbcijos koeficiento tyrimas, yra tinkamas siekiant įvertinti pakaitinės kasos fermentų terapijos efektyvumą. Tačiau, reiktų atkreipti dėmesį į tai, jog testo specifiskumas ir jautrumas ženkliai sumažėja, esant lengvo laipsnio kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui. Negana to, šis testas reikalauja daug laiko, specialios įrangos bei reagentų, todėl klinikinėje praktikoje nėra plačiai taikomas (2, 40).

Kasdienėje gydytojo praktikoje plačiausiai naudojamas tyrimas, kuriuo vertinama kasos egzokrininė funkcija, yra išmatų elastazės-1 tyrimas. Kasos elastazė yra specifiškas kasai fermentas, kurio išsiskyrimas koreliuoja su kitais kasos išskiriamais fermentais, tačiau, skirtingai nei pastarieji, elastazė nėra saardoma virškinamojo trakto spindyje, todėl jos kiekis išmatose puikiai atspindi kasos sekrecinės funkcijos pajėgumą. Remiantis Jungtinės Karalystės gastroenterologų gairėmis, jei išmatų elastazės-1 tyrimo rezultatas yra mažesnis nei 200 mcg/g, galima teigti, jog kasos egzokrininės funkcijos

nepakankamumas yra vidutinio sunkumo, jei rezultatas mažesnis nei 100 mcg/g, kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas vertinamas kaip sunkus (41). Svarbu paminėti ir tai, kad yra atlikta tyrimų, kuriais remiantis teigiama, jog gautas išmatų elastazės-1 rezultatas 100 – 200 mcg/g nėra pakankamai specifiškas, kad būtų galima diagnozuoti kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą ir šio tyrimo diagnostinė riba turėtų būti mažesnė nei 100 mcg/g (42, 43). Nepaisant nesutarimų tarp studijų, Jungtinės Europos gastroenterologų organizacijos gairės nurodo, jog dažniausiai pasirenkama ribinė reikšmė yra 200 mcg/g, tačiau svarbu atkreipti dėmesį, kad kuo mažesnis elastazės-1 kiekis išmatose, tuo didesnė tikimybė, kad kasos egzokrininė funkcija yra sutrikusi (5). Išmatų elastazės-1 tyrimo jautrumas skiriasi, priklausomai nuo kasos funkcijos sutrikimo lygio. Jungtinės Karalystės gastroenterologijos gairių duomenimis, esant lengvam kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui, tyrimo jautrumas siekia 25 – 65 proc., vidutiniam 33 – 100 proc., o esant sunkiam kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui net 82 – 100 proc. (41). Tačiau, nepaisant lengvai prieinamo bei nesudėtingai atliekamo išmatų elastazės-1 tyrimo, šis diagnostikos metodas turi ir trūkumų. Vienas iš jų – klaidingai teigiamas tyrimo rezultatas. Taip gali atsitikti, jei paciento išmatos yra gausiai vandeningos, nes dėl gausaus vandens kiekio mėginyje, kasos elastazė prasiskiedžia ir gaunamas rezultatas neatitinka tikrojo fermento kiekio, kurį išskiria kasa. Ypatingai atsargiai reikėtų vertinti tyrimus, kurių rezultatai yra ribiniai, pavyzdžiui, gautas išmatų elastazės-1 kiekis yra 200 – 250 mcg/g. Gavus tokį rezultatą iš vandeningo mėginio, tyrimą rekomenduojama pakartoti, taikant išmatų mėginio liofilizaciją ar centrifugavimą, bei tokiu būdu sumažinant vandens kiekį jame (44). Svarbu paminėti ir tai, kad standartiškai laboratorijose naudojami testai identifikuoja tik žmogaus gaminamą kasos elastazę, todėl kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui gydyti naudojama pakaitinė kasos fermentų terapija šio tyrimo rezultatams įtakos neturi ir jis nėra tinkamas gydymo efektyvumui vertinti (41, 45).

Kasos egzokrininei funkcijai vertinti galima pasitelkti ir laboratorinius kraujo tyrimus. Vienas iš jų – riebaluose tirpių vitaminų kiekio kraujyje nustatymas. Geriausiai su kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumu koreliuoja vitamino A ir E kiekiai kraujyje, prasčiausiai – vitamino D, nes jo stoka nustatoma daugeliui net ir sveikų asmenų (9, 46). Svarbu paminėti, jog riebaluose tirpių vitaminų trūkumas nėra specifiškas kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui ir jų trūkumas kraujyje nebūtinai siejamas su šia patologija. Tai ypač aktualu analizuojant vitamino D trūkumą kraujyje, nes jo kiekį veikia daugybė išorinių faktorių, tokių kaip buvimas saulėje, gyvenamoji vieta ir pan. (46). Pacientai, kuriems pasireiškia kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas, taip pat yra linkę turėti mažesnę hemoglobino, magnio, prealbumino ir albumino kiekį, lyginant su pacientais, kuriems kasos sulčių išsiskyrimas nėra sutrikęs (9, 47).

Svarbu paminėti, jog yra atvejų, kai kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas gali būti pradedamas gydyti dar prieš įvertinant kasos sulčių išskyrimo funkciją. Taip būna, kai pacientai serga sunkiu nekrotizuojančiu pankreatitu, po gastrointestinių ir pankreatologinių operacijų, taip pat sergant kasos vėžiu, lokalizuotu kasos galvoje, nes visais išvardintais atvejais kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymo tikimybė yra didesnė nei 80 proc. Taip pat yra žinoma, kad pacientams, sergantiems lėtiniu pankreatitu kasos funkcija koreliuoja su organo morfologija, todėl, jei vaizdiniuose tyrimuose nustatoma audinio kalcifikacija ir pagrindinio latako dilatacija, galima teigti, kad kasos egzokrininė funkcija yra sutrikusi ir gydymas gali būti pradedamas neatlikus kasos funkciją vertinančių tyrimų (39).

3.5 GYDYMAS

Svarbiausias ir efektyviausias kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo gydymo metodas yra pakaitinė kasos fermentų terapija (41). Vienas iš tai pagrindžiančių tyrimų yra 2006 metais atliktas randomizuotas dvigubai aklas tyrimas, kurio rezultatai parodė, jog pacientų, vartojusių pakaitinius kasos fermentus 2 savaites, riebalų absorbcijos koeficientas padidėjo nuo 49,9 proc. iki 86,6 proc., tai yra 3 kartus daugiau nei placebo grupėje (48). Panašus dvigubai aklas randomizuotas tyrimas atliktas 2012 metais, kurio rezultatai parodė, jog vartojant pakaitinius kasos fermentus riebalų absorbcijos koeficientas padidėjo 18,5 proc., kai placebo grupės tik 4,1 proc. (49).

Pakaitinei kasos fermentų terapijai naudojami vaistai skirstomi pagal tai, kiek turi lipazės (50). Minimalus lipazės kiekis, skiriamas pakaitinės kasos fermentų terapijos metu yra 40 000 – 50 000 PhU. Tokia dozė turėtų būti suvartojama kiekvieno valgio metu, užkandžiaujant pakanka pusės minimalios dozės (5). Steatorėjos bei malabsorbcijos mažinimui dažniausiai naudojamas pankreatinas ar pankrelipazė, skiriami tabletėmis arba kapsulėmis. Skiriant tabletinę vaisto formą, būtina kartu skirti ir protonų pompos inhibitorius ar H₂ receptorių blokatorius, nes kasos fermentai rūgščioje skrandžio terpėje suyra, todėl nepatenka į dvylikapirštę žarną ir yra neefektyvūs (51). Skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistų skyrimas kartu su kapsulėmis vartojamais pakaitiniais kasos fermentais literatūroje vertinamas nevienareikšmiškai. Kadangi kasa į dvylikapirštės žarnos spindį išskiria ne tik fermentus, bet ir bikarbonatą, sutrikus egzokrininei kasos funkcijai žarnyno pH gali tapti mažesnis nei yra reikalingas pakaitinės kasos fermentų terapijos kapsulėms suirti (52). Dėl šios priežasties dalis tyrimų rekomenduoja pridėti protonų pompos inhibitorių net ir skiriant pakaitinę fermentų terapiją kapsulėmis, jei vartojant inkapsuliuotą vaistą įprastomis dozėmis jis yra neveiksmingas (53). Tačiau Sander-Struckmeier ir bendraautorius atliktas retrospektyvinis tyrimas prieštarauja šiai minčiai, teigiant, kad skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai nepadidina pakaitinės kasos fermentų terapijos veiksmingumo, vartojant

fermentus kapsulėmis, todėl jų skyrimas neturi prasmės (54). Nepaisant skirtingų tyrimų rezultatų, remiantis Jungtinės Europos gastroenterologų organizacijos gairėmis, jei skiriama minimali pakaitinė kasos fermentų dozė yra neveiksminga ir simptomai susiję su malabsorbcija nemažėja, vaisto dozė galima didinti dvigubai ar net trigubai ir/arba pridėti protonų pompos inhibitorių ar H₂ receptorių blokatorių (5). Jei terapija ir toliau nėra pakankamai efektyvi, rekomenduojama ištirti pacientą, dėl gretutinių patologijų, galinčių turėti įtakos vaisto veikimui, pavyzdžiui, plonųjų žarnų bakterijų išvešėjimo sindromo (39). Tačiau, svarbu paminėti, kad gydymas pakaitine kasos fermentų terapija gali būti neveiksmingas ir dėl netaisyklingo vaisto vartojimo. 2019 metais Barkin ir kitų autorių atliktas tyrimas parodė, kad taisyklingai vaistą vartoja tik 66 proc. pacientų, kuriems buvo paskirtas gydymas. Šiems pacientams stebėtas ženklėsnių simptomų sumažėjimas nei pacientams, kurie vaistą vartojo netaisyklingai (55).

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, jog kiekvienam pacientui vaisto dozė turėtų būti parenkama individualiai ir titruojama iki mažiausios efektyvios dozės, siekiant išvengti galimų su gydymu susijusių komplikacijų, tokių kaip pykinimas ar vėmimas bei diskomfortas pilvo srityje (41, 56). Viena iš sunkiausių su pakaitine kasos fermentų terapija susijusių komplikacijų yra fibrozinė kolonopatija, tačiau ji dažniausiai pasireiškia vaikams sergantiems cistine fibroze ir šiandieninėje klinikinėje praktikoje sutinkama vis rečiau (57, 58).

Pakaitinės kasos fermentų terapijos efektyvumas vertinamas pagal malabsorbcijos simptomų sumažėjimą: stebima ar pakito paciento išmatų konsistencija, ar jose nebėra aiškiai matomų riebalinių priemaišų ir pan. Efektyvumui vertinti taip pat galima pasitelkti ¹³C žymėtų trigliceridų iškvėpimo testą ar skaičiuoti riebalų absorbcijos koeficientą (2, 40, 45). Dar vienas metodas, kurį galima naudoti siekiant įvertinti gydymo efektyvumą – paciento antropometrinių duomenų sekimas. Tam dažniausiai naudojamas žasto apimties ar tricepso odos raukšlės storio bei kūno masės indekso matavimas. Visi šie duomenys yra pakartotinai renkami bei sekami visą gydymo periodą. Svarbu paminėti, jog vien tik kūno svorio vertinimas gali būti netikslus, nes šis parametras yra stipriai veikiamas ne tik mitybos, bet ir kitų veiksnių, tokių kaip vandens suvartojimas bei jo susilaikymas organizme dėl ascito ar edemos (56).

Pakaitinė kasos fermentų terapija šiandien yra veiksmingiausias žinomas kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo sukeltos steatorėjos gydymas, ne tik palengvinantis simptomus, tokius kaip viduriavimas ar dažnas tuštinimasis, bet ir pagerinantis gyvenimo kokybę bei pacientų išgyvenamumą (48, 59, 60).

Kadangi vitaminai A, D, E bei K normos atveju yra absorbuojami plonosios žarnos enterocitų kartu su riebalais, išsivysčius kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui šis procesas gali sutrikti

(32). Atlikta tyrimų, kuriais siekta išsiaiškinti ar pakaitinė kasos fermentų terapija turi įtakos riebaluose tirpių vitaminų koncentracijai kraujyje. Gauti rezultatai nevienareikšmiški: Jensen ir kitų autorių tyrimo duomenimis, riebaluose tirpių vitaminų koncentracija kraujyje nepriklauso nuo pakaitinės kasos fermentų terapijos (46), o Greer ir bendraautorių tyrimas parodė, jog pacientų, vartojusių pakaitinę kasos fermentų terapiją, vitamino A koncentracija kraujyje buvo didesnė nei pacientų, kuriems toks gydymas nebuvo skirtas (61). Skirtumai tarp studijų galimi todėl, kad riebaluose tirpių vitaminų koncentracija kraujyje priklauso ne tik nuo individualaus organizmo gebėjimo virškinti riebalus, bet ir nuo gretutinių ligų, pavyzdžiui, uždegiminių procesų, vykstančių organizme. Svarbu paminėti, kad literatūroje trūksta duomenų apie vitamino K koncentracijos kraujyje sąsają su kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumu, todėl tai yra viena iš sričių, reikalaujančių platesnio ištyrimo. Nepaisant to, pacientams, kuriems pasireiškia kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas ypatingai svarbu užtikrinti pakankamą riebaluose tirpių vitaminų kiekį (62).

Pacientai sergantys kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumu yra linkę turėti mažesnę kūno masės indeksą, todėl svarbus aspektas, į kurį reikia atsižvelgti gydant pacientus yra tinkama jų mityba (9, 47). Svarbu informuoti pacientus, kad jie turėtų valgyti nedidelėmis porcijomis, kelis kartus per dieną bei negali vartoti sunkiai virškinamų maisto produktų (39). Reikėtų vengti mažai riebalų turinčios dietos, nes ji nestimuliuoja kasos išskirti lipazės, kurią šis organas dar pajėgus sekretuoti, taip pat tokia dieta dažniausiai turi nepakankamą pacientui reikalingų kilokalorijų kiekį bei gali sukelti arba padidinti riebaluose tirpių vitaminų trūkumą organizme (33, 39, 63). Svarbu paminėti ir tai, jog pacientams, sergantiems kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumu, reikėtų atsisakyti alkoholio vartojimo (33).

Tinkamas kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo gydymas reikalauja daug pastangų, bet yra būtinas tiek siekiant pagerinti pacientų gyvenimo kokybę, kuri sutrikus kasos egzokrininei funkcijai neabejotinai suprastėja, tiek norint išvengti ligos sukiamų komplikacijų (2). 2018 metais atliktas kohortinis tyrimas patvirtino, kad pacientai, kuriems nustatytas kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas, gyvena trumpiau lyginant su asmenimis, kurie serga lėtiniu pankreatitu, tačiau kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo neturi (7).

4. APTARIMAS

Šiuo metu literatūroje egzistuoja nemažai informacijos apie kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą sergant pankreatologinėmis ligomis, tačiau ši literatūros apžvalga yra ypatinga tuo, kad joje nagrinėjami visi šios patologijos aspektai, t. y. etiologija, epidemiologija, patofiziologija, simptomatika, diagnostika bei gydymas. Tai leidžia plačiau apžvelgti kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą, ne tik siekiant suprasti jo kilmę, bet ir norint parinkti tinkamiausią diagnostikos bei

gydymo metodą konkrečiam pacientui. Šios literatūros apžvalgos pagrindinis trūkumas – ne visų į apžvalgą įtrauktų tyrimų rezultatai leidžia daryti aukštu įrodymų lygmeniu pagrįstas išvadas (dėl per mažų imčių, nepakankamai ilgo vertinimo laikotarpio ir pan.), todėl ir šioje apžvalgoje gauti rezultatai yra tik rekomendacinio pobūdžio.

5. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Kadangi sergamumas pankreatologinėmis ligomis, galinčiomis sukelti kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą yra didelis ir nemažėjantis, siekiama atrasti kuo daugiau būdų, galinčių padėti diagnozuoti šią patologiją, užkirsti kelią jos progresavimui, palengvinti pacientų simptomus, pagerinti jų gyvenimo kokybę bei prailginti išgyvenamumą. Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas dažniausiai išsivysto pacientams, sergantiems ūminiu ar lėtiniu pankreatitu, kasos vėžiu. Kadangi kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo išsivystymas lėtinio ar ūminio pankreatito fone dažnai pasireiškia pacientams, kurių pirminė liga siejama su alkoholio vartojimu bei tabako rūkymu, šiai pacientų grupei turėtų būti skiriamas išskirtinis dėmesys bei nuolat sekama kasos egzokrininė funkcija. Pagrindiniai kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo simptomai yra steatorėja, pasireiškianti gausiomis, itin nemalonaus kvapo, riebalinių intarpų turinčiomis išmatomis, viduriavimas, svorio kritimas, meteorizmas ir pilvo skausmas. Klinikinėje praktikoje kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo diagnostikai plačiausiai taikomas išmatų elastazės-1 tyrimas, tačiau svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad jo jautrumas priklauso nuo kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo sunkumo laipsnio, taip pat šis tyrimas nėra tinkamas gydymo efektyvumui vertinti. Tam geriausiai tinka ¹³C žymėtų trigliceridų iškvėpimo testas bei riebalų absorbcijos koeficiento tyrimas. Svarbiausias ir efektyviausias kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumo gydymo metodas yra pakaitinė kasos fermentų terapija. Ji ne tik palengvina pagrindinius ligos simptomus, bet ir pagerina pacientų gyvenimo kokybę bei išgyvenamumą. Kadangi esant kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui sutrinka riebalų absorbcija žarnyne, labai svarbu užtikrinti pakankamą riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E, K) koncentraciją pacientų kraujyje. Svarbu rekomenduoti pacientams laikytis pakankamai kilokalorijų turinčios dietos, nes pacientai sergantys kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumu, dėl malabsorbcijos, yra linkę turėti mažesnį kūno masės indeksą. Taigi, kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas yra reikšmingas sveikatos sutrikimas, sumažinantis pacientų gyvenimo kokybę bei sutrumpinantis jų išgyvenamumą, todėl labai svarbu gebėti laiku diagnozuoti šią patologiją bei paskirti tinkamą ir efektyvų gydymą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, Martín-Ruiz JL, Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Oct 7;56(10):523.
2. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019 Mar 21;12:129–39.
3. Olesen SS, Mortensen LH, Zinck E, Becker U, Drewes AM, Nøjgaard C, et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(1):82–90.
4. Hu JX, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, Lin YY, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 21;27(27):4298–321.
5. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar;5(2):153–99.
6. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncologica*. 2016 Oct 2;55(9–10):1158–60.
7. de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcia J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2018 Sep;52(8):e63.
8. Luaces-Regueira M, Iglesias-García J, Lindkvist B, Castiñeira-Alvariño M, Nieto-García L, Lariño-Noia J, et al. Smoking as a Risk Factor for Complications in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2014 Mar;43(2):275.
9. Erchinger F, Engjom T, Dimcevski G, Drewes AM, Olesen SS, Vujasinovic M, et al. Exocrine pancreas insufficiency in chronic pancreatitis – Risk factors and associations with complications. A multicentre study of 1869 patients. *Pancreatology*. 2022 Apr 1;22(3):374–80.
10. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* . [et al]. 2018 Jan;18(1):39.
11. Li BR, Pan J, Du TT, Liao Z, Ye B, Zou WB, et al. Risk Factors for Steatorrhea in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2,153 Patients. *Sci Rep*. 2016 Feb 15;6(1):21381.

12. Hollemans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, Kelder JC, Besselink MG, Bruno MJ, et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatology*. 2018 Apr 1;18(3):253–62.
13. Ho TW, Wu JM, Kuo TC, Yang CY, Lai HS, Hsieh SH, et al. Change of Both Endocrine and Exocrine Insufficiencies After Acute Pancreatitis in Non-Diabetic Patients: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine*. 2015 Jul;94(27):e1123.
14. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J, et al. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(24):5779.
15. Tseng DSJ, Molenaar IQ, Besselink MG, van Eijck CH, Borel Rinkes IH, van Santvoort HC. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periapillary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas*. 2016 Mar;45(3):325.
16. Sikkens ECM, Cahen DL, de Wit J, Looman CWN, van Eijck C, Bruno MJ. A Prospective Assessment of the Natural Course of the Exocrine Pancreatic Function in Patients With a Pancreatic Head Tumor. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014 Jun;48(5):e43.
17. Karpińska M, Czauderna M. Pancreas—Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism. *Front Physiol*. 2022 Mar 30;13:807632.
18. Sonnenday CJ. Disorders of the Exocrine Pancreas. In: Hammer GD, McPhee SJ, editors. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine* [Internet]. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2013 [cited 2024 Apr 21]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1100861575
19. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7231–40.
20. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*. 2022 Aug 1;82(12):1251–76.
21. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021 Sep 7;326(9):851–62.
22. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, Permert J, Löhr JM. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2017 Feb 23;9(3):183.

23. Sikkens ECM, Cahen DL, de Wit J, Looman CWN, van Eijck C, Bruno MJ. Prospective assessment of the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function. *British Journal of Surgery*. 2014 Jan 1;101(2):109–13.
24. Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *International Journal of Clinical Practice*. 2018;72(2):e13066.
25. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Diez PMQ. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World Journal of Gastroenterology*. 2017 Oct 21;23(39):7059–76.
26. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *The Lancet*. 2011 Apr 2;377(9772):1184–97.
27. Thompson BS, Philcox S, Devereaux B, Metz AJ, Croagh D, Gray A, et al. Prodromal Signs and Symptoms of Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2022 Jan;56(1):e1.
28. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *The Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1957–66.
29. Gapp J, Tariq A, Chandra S. Acute Pancreatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Apr 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482468/>
30. Párniczky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLOS ONE*. 2016 Oct 31;11(10):e0165309.
31. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2020 Jun 27;395(10242):2008–20.
32. Albahrani AA, Greaves RF. Fat-Soluble Vitamins: Clinical Indications and Current Challenges for Chromatographic Measurement. *Clin Biochem Rev*. 2016 Feb;37(1):27–47.
33. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7258–66.
34. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, Van Lente F, Lopez R, Purich E, et al. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008 Mar 1;67(3):458–66.

35. Boraschi P, Donati F, Cervelli R, Pacciardi F. Secretin-stimulated MR cholangiopancreatography: spectrum of findings in pancreatic diseases. *Insights Imaging*. 2016 Sep 15;7(6):819–29.
36. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastro*. 2015 Sep 1;13(3):347–53.
37. Borowitz D, Aronoff N, Cummings LC, Maqbool A, Mulberg AE. Coefficient of Fat Absorption to Measure the Efficacy of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in People With Cystic Fibrosis. *Pancreas*. 2022 Apr;51(4):310–8.
38. Afolabi PR, McDonnell D, Byrne CD, Wilding S, Goss V, Walters J, et al. DEPEND study protocol: early detection of patients with pancreatic cancer – a pilot study to evaluate the utility of faecal elastase-1 and 13C-mixed triglyceride breath test as screening tools in high-risk individuals. *BMJ Open*. 2022 Feb 25;12(2):e057271.
39. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26(s2):12–6.
40. 13 C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1542356507000626?scrollTo=%23h10000195>
41. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021 Jun 1;8(1):e000643.
42. Gopi S, Singh N, Yegurla J, Tabish M, Agarwal S, Qamar S, et al. Utility of Fecal Elastase-1 to diagnose severe exocrine insufficiency in chronic pancreatitis: Real world experience. *Pancreatology*. 2023 Mar 1;23(2):151–7.
43. Chowdhury SD, Kurien RT, Ramachandran A, Joseph AJ, Simon EG, Dutta AK, et al. Pancreatic exocrine insufficiency: Comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation. *Indian J Gastroenterol*. 2016 Nov 1;35(6):441–4.
44. Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol*. 2019 Nov 15;12(1):67–73.

45. Brennan GT, Saif MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. *JOP*. 2019;20(5):121–5.
46. Jøker-Jensen H, Mathiasen AS, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM, Olesen SS. Micronutrient deficits in patients with chronic pancreatitis: prevalence, risk factors and pitfalls. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Oct;32(10):1328.
47. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012 Jul 1;12(4):305–10.
48. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The Effects of Oral Pancreatic Enzymes (Creon 10 Capsule) on Steatorrhea: A Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Trial in Subjects With Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2006 Aug;33(2):156.
49. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis - a double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;36(5):426–36.
50. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res*. 2018 May 17;7:F1000 Faculty Rev-607.
51. Banks PA, Conwell DL, Toskes PP. The Management of Acute and Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010 Feb;6(2 Suppl 5):1–16.
52. Berry AJ. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy During Pancreatic Insufficiency. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014;29(3):312–21.
53. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut*. 2006 Jul 1;55(7):1056–7.
54. Sander-Struckmeier S, Beckmann K, Janssen-van Solingen G, Pollack P. Retrospective Analysis to Investigate the Effect of Concomitant Use of Gastric Acid-Suppressing Drugs on the Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin (CREON®) in Patients With Pancreatic Exocrine Insufficiency. *Pancreas*. 2013 Aug;42(6):983.

55. Barkin JA, Westermann A, Hoos W, Moravek C, Matrisian L, Wang H, et al. Frequency of Appropriate Use of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy and Symptomatic Response in Pancreatic Cancer Patients. *Pancreas*. 2019 Jul;48(6):780–6.
56. Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Medical Journal of Australia*. 2017 Aug 1;207(4):161–5.
57. FitzSimmons Stacey C., Burkhart Greg A., Borowitz Drucy, Grand Richard J., Hammerstrom Thomas, Durie Peter R., et al. High-Dose Pancreatic-Enzyme Supplements and Fibrosing Colonopathy in Children with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(18):1283–9.
58. Chiuve SE, Fife D, Leitz G, Peterson C, Campbell NM, Rennig A, et al. Incidence of fibrosing colonopathy with pancreatic enzyme replacement therapy in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023 Nov 1;22(6):1017–23.
59. Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, Iglesias-García J. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2018 May 5;18(1):534.
60. D’Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, Uhl W, Löhr M, et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis: A 1-Year Disease Management Study on Symptom Control and Quality of Life. *Pancreas*. 2014 Aug;43(6):834.
61. Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA, et al. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract*. 2019 Jun;34(3):387–99.
62. Estes-Doetsch H, Roberts K, Newkirk M, Parker A. Fat-soluble vitamin deficiency and exocrine pancreatic insufficiency among adults with chronic pancreatitis: Is routine monitoring necessary for all patients? *Nutrition in Clinical Practice*. 2024;39(1):129–40.
63. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018 Sep;34(5):349.