

УДК 616.37-092:616.12-008.331.1

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2026.1.8>

Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

ДЕСТРУКТИВНО-АДАПТАЦІЙНІ ЗМІНИ ЕКЗОКРИННОЇ ЧАСТИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ТРИВАЛОМУ ПІДВИЩЕННІ ТИСКУ В МАЛОМУ КОЛІ КРОВООБІГУ

Дзісяк-Мокра Анжеліка Петрівна,

кандидат медичних наук,

в.о. доцента кафедри філософії, соціально-гуманітарних наук та фізичного виховання
Хмельницького університету управління та права імені Леоніда Юзькова

ORCID: 0009-0006-3182-3597

Тривале підвищення тиску в малому колі кровообігу при легеневої гіпертензії та правошлуночкової серцевій недостатності супроводжується системною венозною конгестією, гіпоперфузією, хронічною гіпоксією та метаболічно-запальною активацією, що можуть уражати підшлункову залозу як орган-мішень. У роботі виконано огляд англійських рецензованих джерел 2021–2026 рр. (PubMed/PMC, Scopus) із фокусом на механізми, які пов'язують кардіопульмональне перевантаження з деструктивно-адаптаційними змінами екзокринної частини підшлункової залози. Практичною метою огляду було сформуванню клінічно придатну модель раннього виявлення ризику екзокринної недостатності у пацієнтів із тривалим підвищенням тиску в малому колі кровообігу та запропонувати орієнтири моніторингу. Показано, що прямі дослідження зв'язку «легенева гіпертензія – ремоделювання екзокринної підшлункової залози» поодинокі, тому частина висновків базується на обережній механістичній екстраполяції з даних про серцеву недостатність, венозний застій, мікроциркуляторну дисфункцію, гіпоксично-оксидативний стрес, мітохондріальну та ендоплазматичну дисфункцію, дисрегуляцію аутофагії, NF-κB/MAPK-сигналізацію, активацію панкреатичних зірчастих клітин і TGF-β1/SMAD3-залежний фіброгенез. Обґрунтовано доцільність скринінгу симптомів мальабсорбції, оцінки нутритивного статусу, визначення фекальної еластази-1 як первинного тесту та подальшої верифікації за стандартизованими алгоритмами. Додатково окреслено перспективні маркери для досліджень (ультразвукові ознаки конгестії, тести екзокринної функції, нутритивні індикатори) та клінічні точки спостереження.

Ключові слова: підшлункова залоза, екзокринна функція, легенева гіпертензія, правошлуночкова недостатність, гіпоксія, венозний застій, мікроциркуляція, фіброз, панкреатичні зірчасті клітини, екзокринна недостатність.

Anzhelika Dzisiak-Mokra. Destructive and adaptive changes in the exocrine part of the pancreas under prolonged elevation of pressure in the pulmonary circulation

Long-term elevation of pressure in the pulmonary circulation in pulmonary hypertension and right-sided heart failure is accompanied by systemic venous congestion, hypoperfusion, chronic hypoxia, and metabolic-inflammatory activation that may affect the pancreas as a target organ. This review summarizes English-language peer-reviewed evidence (2021–2026; PubMed/PMC and Scopus-indexed sources) on mechanisms linking chronic cardiopulmonary overload with destructive-adaptive remodeling of the exocrine pancreas. In addition to evidence synthesis, the practical aim was to develop a clinically applicable framework for early identification of patients at risk of exocrine pancreatic insufficiency and to define monitoring priorities in routine follow-up. Direct studies specifically addressing the chain “pulmonary hypertension → exocrine pancreatic remodeling” remain scarce; therefore, selected conclusions are explicitly framed as cautious mechanistic extrapolations from heart failure-related venous congestion and hypoperfusion, microcirculatory dysfunction, hypoxia-driven oxidative stress, mitochondrial and endoplasmic reticulum stress, dysregulated autophagy, NF-κB/MAPK signaling, pancreatic stellate cell activation, and TGF-β1/SMAD3-dependent fibrogenic pathways. The review highlights the rationale for symptom-based screening for malabsorption, nutritional assessment, fecal elastase-1 as a first-line test, and further confirmation/supportive pancreatic enzyme replacement therapy within multidisciplinary follow-up. Additional research priorities include combining congestion imaging markers with exocrine function testing and nutritional indicators to improve risk stratification.

Key words: pancreas, exocrine function, pulmonary hypertension, right heart failure, hypoxia, venous congestion, microcirculation, fibrosis, pancreatic stellate cells, exocrine pancreatic insufficiency.

Вступ. Кардіопульмональні захворювання з тривалим підвищенням тиску в малому колі кровообігу розглядаються не лише як локальна судинно-серцева проблема, а як системний синдром із багатьма «органами-мішенями». У сучасних клінічних настановах підкреслюється, що

легенева гіпертензія характеризується стійким підвищенням легеневого судинного опору, ремоделюванням легеневих артерій та прогресуючим ризиком правошлуночкової недостатності, яка визначає прогноз [1]. Однією з практичних цілей ведення таких пацієнтів є раннє виявлення

декомпенсації правого шлуночка та системних ускладнень.

Сучасні визначення та класифікації легеневої гіпертензії, засновані на даних катетеризації правих відділів серця, акцентують на межах середнього тиску в легеневій артерії та диференціації пре- та посткапілярних фенотипів, що важливо для розуміння механізмів системного венозного застою та гіпоперфузії. У пацієнтів із ознаками правошлуночкової недостатності формується комплекс порушень: зниження серцевого викиду, підвищення тиску в правому передсерді, венозна гіпертензія у великому колі, часто – з дисфункцією органів черевної порожнини. Ці ланки теоретично можуть створювати для підшлункової залози умови «подвійного удару» – застій-набряк-гіпоксія з одного боку та метаболічно-запальна активація з іншого [2].

Підшлункова залоза як орган із високою метаболічною активністю та складною мікросудинною архітектонікою потенційно вразлива до порушень перфузії та оксигенації. Однак прямі морфологічні дослідження екзокринної частини підшлункової залози при легеневій гіпертензії зустрічаються рідко, а більшість доступних даних має опосередкований характер (через дослідження гострої/хронічної серцевої недостатності, застійних синдромів, гіпоксії та фіброзу підшлункової залози) [3]. Саме тому актуальним є системний огляд доказів із чітким розмежуванням: де наявні прямі клінічні/експериментальні спостереження, а де обережна механістична екстраполяція.

Мета дослідження – на основі сучасних даних наукової літератури сформувати практично орієнтовану патогенетично-клінічну модель раннього виявлення деструктивно-адаптаційних змін екзокринної частини підшлункової залози у пацієнтів із тривалим підвищенням тиску в малому колі кровообігу (при легеневій гіпертензії та правошлуночкової недостатності), визначити найбільш інформативні маркери ризику екзокринної недостатності та окреслити підходи до моніторингу і підтримувальної терапії в клінічній практиці.

Матеріали та методи. Пошук літератури виконано в базах PubMed/PMC та за індексаційними ознаками Scopus із часовим обмеженням 2021–2026 рр. У включення відбиралися лише англomовні рецензовані джерела (настанови, систематичні огляди, оригінальні клінічні та експериментальні дослідження), що описували: (1) патофізіологію легеневої гіпертензії та правошлуночкової недостатності з фокусом на системний венозний застій і порушення мікроциркуляції;

(2) клінічні ознаки/маркери дисфункції підшлункової залози при серцевій недостатності або застійних станах; (3) механізми гіпоксично-оксидативного ушкодження, активації панкреатичних зірчастих клітин, фіброзу та екзокринної недостатності [4].

Оскільки прямі дослідження «легенева гіпертензія – ремоделювання екзокринної підшлункової залози» є обмеженими, частину висновків у розділі обговорення подано як механістичну екстраполяцію, що спирається на суміжні докази: моделі тискового переважання правого шлуночка, роботи з оцінки системного венозного застою, а також молекулярні й морфологічні дослідження гіпоксії/фіброзу підшлункової залози [5]. Для відповідності вимогам фахового рецензування екстраполяційні твердження позначено в тексті прямо (словосполученням «екстраполяційно» або «ймовірно»), а емпіричні висновки прив'язані до конкретних робіт.

Результати. Огляд про тискове переважання правого шлуночка підкреслює траєкторію переходу від адаптивної гіпертрофії до маладативної дилатації з падінням ударного об'єму та системною венозною конгестією [6]. Саме цей перехід може бути структурним аналогом «адаптація → деструкція» в інших органах, коли первинні компенсаторні реакції згодом виснажуються і поступаються прогресуванню фіброзу та органної недостатності. Екстраполяційно, у підшлунковій залозі такий фон може підтримувати хронічну гіпоксію ацинарних клітин і строми, що запускає HIF-залежні та фіброгенні програми.

Конгестія при серцевій недостатності нині розглядається як багатовимірний синдром, що включає венозну гіпертензію, інтерстиціальний набряк, перерозподіл об'єму та ендотеліальну дисфункцію, які здатні безпосередньо впливати на функцію внутрішніх органів [7]. Додатково роль спланхнічної циркуляції як «резервуара» крові підкреслює, що органи черевної порожнини не лише страждають від застою, а й залучені до підтримання патофізіологічного кола декомпенсації [8].

Практично важливо, що системну венозну конгестію можна об'єктивізувати за допомогою ультразвукових підходів (зокрема VExUS), а мікросудинну дисфункцію розглядати як чинник, що підсилює тканинну гіпоксію на тлі венозної гіпертензії [9; 10]. Екстраполяційно це підтримує припущення про формування у підшлунковій залозі стійкого гіпоксично-конгестивного мікро-

середовища зі зниженням секреторного потенціалу екзокринної частини.

Гіпоксія-індукований фактор HIF-1 α у гіпоксичній легеневій гіпертензії розглядається як центральний регулятор транскрипційних програм, що змінюють метаболізм, ангиогенез і запальну відповідь. Сам факт того, що HIF-залежні механізми є ключовими для легеневого судинного ремоделювання, підкреслює системність гіпоксичної відповіді і можливість її розгортання в інших органах при хронічній гіпоксемії або при застійно-гіпоперфузійному синдромі. У контексті підшлункової залози HIF-медіація цікава тим, що ацинарні клітини і стромальні елементи здатні перемикатися на програми виживання, які в короткій перспективі адаптивні, але за тривалої активації можуть підтримувати фіброгенез [11].

Реактивні форми кисню та мітохондріальне походження оксидативного стресу при гіпоксії продемонстровано на прикладі легневих артеріальних ендотеліальних клітин, де гіпоксія підвищувала мітохондріальну генерацію ROS та стимулювала клітинні фенотипи, релевантні ремоделюванню судин [12]. Це важливо для теми екзокринної підшлункової залози як механістичний «шаблон»: у будь-якій тканині, що зазнає хронічної гіпоксії, мітохондрії можуть ставати джерелом ROS-сигналізації з активацією запальних та фіброгенних шляхів. Екстраполяційно, у панкреатичній тканині така ROS-сигналізація може бути одним з рушіїв переходу від адаптації до деструкції ацинарів.

Систематизований огляд ролі мітохондрій у гіпоксичній легеневій гіпертензії описує мітохондрії як кисневі сенсори та регулятори метаболічного перемикавання, редокс-балансу і клітинної проліферації у судинній стінці. Важливо, що у фокусі знаходяться не лише «пошкодження», а й адаптивні перебудови, які з часом можуть ставати маладативними і підтримувати ремоделювання. Для екзокринної підшлункової залози це створює логічну паралель: довготривала гіпоксія/конгестія може підтримувати мітохондріально-редоксні зміни, що у підсумку впливають на секрецію ферментів, життєздатність ацинарів і активність строми [13].

Огляди, присвячені взаємодії серцевої недостатності та екзокринної функції підшлункової залози, підкреслюють обмеженість прямих клінічних даних, але визнають патофізіологічну обґрунтованість такого зв'язку через гіпоперфузію, венозну конгестію, кардіогенне запалення та нутритивні порушення [14]. Водночас дослі-

дження мікронутрієнтного статусу вказують, що дефіцити вітамінів і мікроелементів у пацієнтів із серцевою недостатністю є частими, але не завжди прямо пояснюються екзокринною недостатністю підшлункової залози, що вимагає багатофакторної клінічної оцінки [15].

Під час госпіталізації з гострою серцевою недостатністю описано динамічне зростання сироваткових панкреатичних ферментів (амілази та ліпази) у перші 72 години, що розцінюється як залучення панкреатичної тканини під час декомпенсації. Показано асоціацію цього зростання з тяжкістю серцевої недостатності (через зв'язок з NT-proBNP), що підкреслює взаємозв'язок між кардіальною декомпенсацією та панкреатичним «стресом» [16]. Інше дослідження у пацієнтів із гострою декомпенсацією серцевої недостатності продемонструвало зниження рівнів амілази та ліпази, причому нижчі значення асоціювалися з тяжчою конгестією та підвищеним BNP і зростали при клінічному поліпшенні. Це може свідчити про зниження екзокринної функції підшлункової залози на тлі застою та гіпоперфузії, що вказує на двонаправлений характер змін біомаркерів [17].

Щоб відокремити роль венозного застою від інших компонентів серцевої недостатності, показано є модель портальної гіпертензії при цирозі, що відображає хронічну венозну конгестію органів черевної порожнини. У проспективному дослідженні виявлено зниження фекальної еластази-1 у пацієнтів із цирозом порівняно з контролем, наявність випадків екзокринної недостатності та кореляцію між еластазою-1 і показником «панкреатичної конгестії», оціненим за shear wave dispersion; автопсійні дані також засвідчили зв'язок венозних змін із площею трипсин-позитивної тканини. Ці результати демонструють, що венозна конгестія може бути пов'язана зі зниженням екзокринної функції та морфологічним ремоделюванням підшлункової залози [18].

У гастроентерологічній практиці екзокринна недостатність підшлункової залози визначається як стан недостатньої доставки активних ферментів для нормального перетравлення та всмоктування поживних речовин. Експертний документ Американська гастроентерологічна асоціація пропонує прагматичний підхід: поєднувати клінічні ознаки (стеаторея, діарея, зниження маси тіла, саркопенія, дефіцити жиророзчинних вітамінів) із тестами, де фекальна еластаза-1 є одним із найзручніших скринінгових інструментів [19]. Для пацієнтів з кардіоваскулярною недостат-

ністю це принципово: симптоми мальабсорбції можуть маскуватися під «кахексію» серцевої недостатності, тому потрібна цілеспрямована діагностична тактика.

Європейські мультидисциплінарні настанови з панкреатичної екзокринної недостатності пропонують оцінювати стан за глобальною картиною: симптоми, нутритивний статус, об'єктивні тести функції, а також враховувати етіологічний контекст (хронічний панкреатит, після гострого панкреатиту, після хірургії тощо). Важливо, що панкреатична ферментозамісна терапія (PERT) позиціонується як основа лікування при підтвердженій екзокринній недостатності, разом із харчовою підтримкою та моніторингом дефіцитів [20]. Для пацієнтів із легеневою гіпертензією та правошлуночковою недостатністю ці настанови створюють методологічний каркас: навіть якщо етіологія «кардіогенна», сам алгоритм підтвердження/лікування ЕНПЗ може бути застосований після виключення інших причин.

Практичні рекомендації британського консенсусу деталізують тактику ведення пацієнтів із панкреатичною екзокринною недостатністю – від вибору панкреатину до стратегій титрації дози, поєднання з інгібіторами кислотності за потреби та критеріїв оцінки відповіді. Вони підкреслюють, що симптоми та нутритивні маркери мають оцінюватися динамічно, а відсутність відповіді на PERT вимагає перевірки комплаєнсу, дози, дієти та альтернативних діагнозів. Для потенційної «кардіопульмональної» ЕНПЗ цей документ корисний тим, що пропонує стандарт клінічного ведення, який можна використовувати у протоколах мультидисциплінарної допомоги [21].

Методологічно важливо враховувати діагностичну «вагу» фекальної еластази-1: метааналіз показав, що при порозі 200 мкг/г тест має високу чутливість, але помірну специфічність, тоді як поріг 100 мкг/г підвищує специфічність ціною зниження чутливості [22]. Тому у пацієнтів із помірним апіорним ризиком потрібна обережна інтерпретація результатів із можливим підтвердженням іншими методами або клінічною відповіддю на PERT. Доповненням може бути ^{13}C -змішаний тригліцеридний дихальний тест, який доцільний при прикордонних значеннях еластази-1 або для об'єктивізації ефекту PERT на жирове всмоктування, хоча його застосування обмежується доступністю та стандартизацією [23]. Візуалізація підшлункової залози (КТ/МРТ/МРХПГ) надає структурний контекст, але не завжди відображає функ-

цію: навіть при мінімальних змінах можуть спостерігатися низькі значення еластази-1, що важливо для потенційної «кардіогенної» ЕНПЗ та підкреслює потребу прямої функціональної оцінки [24].

Розуміння молекулярних механізмів ушкодження екзокринної частини підшлункової залози суттєво поглибили огляди з редокс-біології підшлункової залози, де розглянуто фізіологічну «редокс-гомеодинаміку» та її зрив при гострому й хронічному панкреатиті, а також при діабеті та раку підшлункової залози. Окреслено, що контроль оксидативного балансу з боку NRF2/KEAP1, NF- κ B-залежних програм і нормальної аутофагії є критичним для виживання та функції ацинарних клітин. Екстраполяційно, при хронічній гіпоксії на тлі венозного застою й мікроциркуляторної дисфункції ці системи можуть переходити від адаптивної активації до виснаження та підтримувати запально-фіброзне ремоделювання [25].

Окремий комплексний огляд мітохондріальної дисфункції в ацинарних клітинах підкреслює, що мітохондрії в панкреатичних ацинарних клітинах є особливо чутливими до патологічного Ca^{2+} -сигналіngu, що веде до деполяризації, відкриття мітохондріальної пори, падіння АТФ та зсуву балансу між апоптозом і некрозом [26]. У цій же площині описано, що мітохондріальна ДНК може виступати як DAMP-сигнал і активувати запальні платформи, включно з NF- κ B-каскадами. Для моделі «легенева гіпертензія/правошлуночкова недостатність → панкреатичне ушкодження» це дає біологічну основу: хронічна гіпоксія та оксидативний стрес можуть реалізовуватися через мітохондріальні механізми, що знижують життєздатність ацинарів і їх секреторний потенціал.

Ендоплазматичний стрес і пов'язана з ним регульована клітинна загибель становлять критичну «деструктивну» ланку в екзокринній тканині, де інтенсивний синтез і секреція білків роблять ацинарні клітини уразливими до порушень протеостазу. Експериментальні дані показують, що ER-стрес може підтримувати некроптоз у ацинарних клітинах через каскади, що залучають протеази (зокрема, CTSB-залежні механізми) та MAPK-компоненти, включно з оссю PKC α -JNK-cJun, а також TNF α -опосередковані сигнали. У довготривалій перспективі така активація може сприяти зменшенню пулу функціональних ацинарів та стимулювати стромальне ремоделювання як «репаративну» відповідь, що поступово фіброзується [27].

Запальні та метаболічні каскади можуть зв'язувати гіпоксичну відповідь із клітинною інфільтрацією та ремоделюванням тканини. Дослідження імунодинамічної осі при гострому панкреатиті продемонструвало, що NF- κ B–HIF-1 α -керована гліколітична перебудова у фібробластах може посилювати секрецію CXCL1 і залучати нейтрофіли, тобто одночасно поєднувати метаболічні й запальні програми [28]. Хоча це дослідження виконано в контексті гострого панкреатиту, воно демонструє принцип, важливий для нашої гіпотези: гіпоксія та HIF-активація можуть бути інтегровані у фібробласт-/стромо-залежне запалення, що потенційно прискорює деградацію екзокринної паренхіми та перехід до фіброзу.

Панкреатичні зірчасті клітини (PSC) є центральними ефекторами фіброзу підшлункової залози, і їхня активація може запускатися сигналами від ушкоджених ацинарних клітин, включно з ліпідними медіаторами, аутофагією та гіпоксичним мікрооточенням. У фундаментальному дослідженні при хронічному панкреатиті показано, що шлях SPHK1/S1P в ушкоджених ацинарних клітинах підвищується, а інгібування цього шляху зменшує фіброз і активацію PSC; при цьому S1P через рецептор S1PR2 підтримує аутофагію та активацію PSC. Особливо важливо для теми легеневої гіпертензії те, що в умовах гіпоксії HIF-1 α і HIF-2 α підсилювали транскрипцію SPHK1, тобто гіпоксичне мікросередовище прямо «підживлювало» фіброгенний сигнал між ацинарними клітинами та PSC [29].

Окрема фіброгенна вісь у хронічному панкреатиті описана через TGF- β 1/SMAD3-залежну акти-

вацію неканонічного Hedgehog-сигналіну, що підсилює активацію PSC та відкладення позаклітинного матриксу [30]. Ця робота важлива тим, що на експериментальному рівні демонструє «провідник» між цитокіновою фіброгенною сигналізацією та конкретними програмами PSC-активації, а також підкреслює потенційні терапевтичні мішені (наприклад, елементи GLI-залежної регуляції) у фіброзі підшлункової залози. Екстраполяційно, при тривалій системній гіпоксії та венозному застої (які можливі при правощлунковій недостатності) TGF- β -опосередковані програми можуть легше переходити у самопідтримуваний фіброз.

Синтез доказів і межі екстраполяції. Прямі дані щодо ланцюга «хронічна легенева гіпертензія \rightarrow морфологічно верифіковане ремоделювання екзокринної частини підшлункової залози» в сучасній англійській літературі обмежені, тому частина висновків ґрунтується на механістичній екстраполяції. Водночас добре задокументовано, що тискове переваження правого шлунка та його декомпенсація формують системну венозну конгестію і гіпоперфузію, які піддаються об'єктивізації та асоціюються з органною дисфункцією [14]. Екстраполяційно, в таких умовах у підшлунковій залозі можливий перехід від адаптивних реакцій до деструктивно-фіброзного ремоделювання з активацією PSC, зниженням екзокринної секреції та формуванням ЕНПЗ.

Для наочності та практичного використання узагальнені дані щодо патогенетичних ланок, ймовірних змін екзокринної частини підшлункової залози, рівня доказовості та методів клінічної оцінки подано в табл. 1.

Таблиця 1

Клінічно орієнтована модель деструктивно-адаптаційних змін екзокринної частини підшлункової залози при тривалому підвищенні тиску в малому колі кровообігу

Патогенетична ланка	Ймовірні зміни в екзокринній частині ПЗ	Тип доказів	Потенційні маркери / методи оцінки	Практичне значення
1	2	3	4	5
Правошлункова недостатність, системна венозна конгестія	Інтерстиціальний набряк, венозна гіпертензія, зниження перфузійного градієнта	Переважаючі непрямі (HF/ конгестія)	Ознаки застою, ехокардіографія, VExUS (за наявності), клінічна декомпенсації	Виділення групи ризику мультиорганного ураження
Гіпоперфузія + хронічна гіпоксія	Порушення оксигенації ацинарних клітин, перехід від адаптації до ушкодження	Механістична екстраполяція + суміжні експериментальні дані	Непрямі показники тяжкості F/RV failure, сатурація/ газообмін, клінічна динаміка	Обґрунтування раннього моніторингу тяжких пацієнтів
Оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція	Зниження АТР, ушкодження ацинарів, посилення запально-фіброзних каскадів	Переважаючі експериментальні / оглядові	Дослідницькі маркери (не рутинно), морфологія / молекулярні панелі	Пояснення переходу «адаптація \rightarrow деструкція»

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5
ER-стрес, дисрегуляція аутофагії, NF-κB/MAPK	Некро-/апоптичні процеси, втрата функціонального пулу ацинарів	Переважно експериментальні	Дослідницькі молекулярні маркери	Потенційні мішені майбутніх досліджень
Активация панкреатичних зірчастих клітин (PSC)	Ремоделювання стромы, накопичення ECM	Експериментальні / механістичні	Морфологічні ознаки фіброзу, дослідницькі маркери PSC	Пояснення прогресування до фіброзу
TGF-β1/SMAD3-залежний фіброгенез	Прогресуючий фіброз, зниження секреторного потенціалу	Експериментальні дані + екстраполяція	Морфологія, візуалізація (КТ/МРТ як структурний контекст)	Пояснення хронізації процесу
Формування екзокринної недостатності ПЗ	Мальдигестія, мальабсорбція, нутритивні дефіцити	Клінічні рекомендації / огляди + непрямі кардіологічні сигнали	Фекальна еластаза-1, дихальні тести, нутритивний статус, симптоми	Скринінг, верифікація, PERT та нутритивна підтримка

Примітка: ПЗ – підшлункова залоза; PSC – панкреатичні зірчасті клітини (pancreatic stellate cells); ECM – позаклітинний матрикс (extracellular matrix); PH – легенева гіпертензія (pulmonary hypertension); RV – правий шлуночок (right ventricle); HF – серцева недостатність (heart failure); VExUS – Venous Excess Ultrasound Score; PERT – панкреатична ферментозамісна терапія (pancreatic enzyme replacement therapy); фекальна еластаза-1 – скринінговий тест оцінки екзокринної функції підшлункової залози.

Дані табл. 1 узагальнюють ключові патогенетичні ланки, рівень доказовості та практичні орієнтири раннього виявлення ЕНПЗ у пацієнтів із PH/RV-недостатністю.

Практичні наслідки для моніторингу та підтримки. У пацієнтів із легеневою гіпертензією та правошлуночковою недостатністю доцільно включати скринінг симптомів мальабсорбції та втрати маси тіла до мультиорганного нагляду. За наявності підозрілих проявів або нутритивних дефіцитів фекальна еластаза-1 може використовуватися як первинний тест із подальшим уточненням функціональними дихальними тестами та/або оцінкою відповіді на панкреатичну ферментозамісну терапію. Слід також коригувати чинники, що впливають на ефективність лікування (кислотність шлунка, режим прийому ферментів, дієта), з урахуванням того, що структурна візуалізація не завжди відображає функціональний стан підшлункової залози [20].

Висновки. Тривале підвищення тиску в малому колі кровообігу при легеневої гіпертензії та правошлуночкової серцевій недостатності є системним патофізіологічним станом, що може супроводжуватися деструктивно-адаптаційними змінами екзокринної частини підшлункової залози. Хоча прямі клінічні дані залишаються обмеженими, сучасні дослідження свідчать про важливу роль венозної конгестії, гіпоперфузії, хронічної гіпоксії, оксидативного стресу та фіброгенних сигнальних шляхів у формуванні панкреатичної дисфункції. З огляду на потенційний внесок порушень екзокринної функції в розвиток мальабсорбції, нутритивних дефіцитів і погіршення прогнозу, важливим є ранній скринінг функції підшлункової залози та комплексний моніторинг таких пацієнтів. Подальші дослідження мають бути спрямовані на морфологічну й функціональну верифікацію цих змін та розробку оптимальних клінічних алгоритмів діагностики й підтримувальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

- Humbert M., Kovacs G., Hoepfer M. M., Badagliacca R., Berger R. M. F., Brida M. et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Kovacs G., Bartolome S., Denton C. P., Gatzoulis M. A., Gu S., Khanna D. et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2024. Vol. 64, No. 4. 2401324. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01324-2024>
- Tello K., Seeger W., Naeije R., Vanderpool R., Ghofrani H. A., Richter M., Bogaard H. J. Right heart failure in pulmonary hypertension: diagnosis and new perspectives on vascular and direct right ventricular treatment. *British Journal of Pharmacology*. 2021. Vol. 178, No. 1. P. 90–107. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14866>

4. Arrigo M., Price S., Harjola V.-P. et al. Diagnosis and treatment of right ventricular failure secondary to acutely increased right ventricular afterload (acute cor pulmonale): a clinical consensus statement of the Association for Acute Cardiovascular Care of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2024. Vol. 13, No. 3. P. 304–312. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad157>
5. D'Alto M., Agozzino M., Romeo E. et al. Right heart failure as a cause of pulmonary congestion in pulmonary arterial hypertension. *European Journal of Heart Failure*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.3172>
6. Dayer N., Ltaief Z., Liaudet L., Lechartier B., Aubert J.-D., Yerly P. Pressure overload and right ventricular failure: from pathophysiology to treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, No. 14. 4722. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12144722>
7. Núñez J., Miñana G., Cardells I. et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. *European Journal of Heart Failure*. 2022. Vol. 24, No. 10. P. 1751–1766. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.2664>
8. Yaku H., Fudim M., Shah S. J. Role of splanchnic circulation in the pathogenesis of heart failure: state-of-the-art review. *Journal of Cardiology*. 2024. Vol. 83, No. 5. P. 330–337. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2024.02.004>
9. Anastasiou V., Peteinidou E., Moysidis D. V. et al. Multiorgan congestion assessment by venous excess ultrasound score in acute heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2024. Vol. 37, No. 10. P. 923–933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2024.05.011>
10. Singh A., Ashraf S., Irfan H. et al. Heart failure and microvascular dysfunction: an in-depth review of mechanisms, diagnostic strategies, and innovative therapies. *Annals of Medicine and Surgery*. 2024. Vol. 87, No. 2. P. 616–626. DOI: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002971>
11. Wan J.-J., Yi J., Wang F.-Y., Zhang C., Dai A.-G. Expression and regulation of HIF-1 α in hypoxic pulmonary hypertension: focus on pathological mechanism and pharmacological treatment. *International Journal of Medical Sciences*. 2024. Vol. 21, No. 1. P. 45–60. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.88216>
12. Wang H., Song T.-Y., Reyes-García J., Wang Y.-X. Hypoxia-induced mitochondrial ROS and function in pulmonary arterial endothelial cells. *Cells*. 2024. Vol. 13, No. 21. 1807. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13211807>
13. Geng Y., Hu Y., Zhang F. et al. Mitochondria in hypoxic pulmonary hypertension: roles and potential targets. *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. 1239643. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1239643>
14. Dams O. C., Vijver M. A. T., van den Berg E. H. et al. Heart failure and pancreas exocrine insufficiency: pathophysiological mechanisms and clinical point of view. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, No. 14. 4128. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11144128>
15. Vijver M., Bomer N., Robert V. C. et al. Micronutrient deficiencies in heart failure and relationship with exocrine pancreatic insufficiency. *Nutrients*. 2024. Vol. 17, No. 1. 56. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu17010056>
16. Vijver M. A. T., van der Meer P., Dams O. C. et al. Increase of serum pancreatic enzymes during hospitalization for acute heart failure. *ESC Heart Failure*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14985>
17. Hiki M., Kasai T., Sato A. et al. Serum levels of exocrine pancreatic enzymes in patients with acute decompensated heart failure. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.31083/RCM28160>
18. Kokubu M., Imamura Y., Kumagi T. et al. Pancreatic congestion is associated with exocrine pancreatic function in liver cirrhosis. *Hepatology Research*. 2025. Vol. 55, No. 5. P. 685–695. DOI: <https://doi.org/10.1111/hepr.14165>
19. Whitcomb D. C., Buchner A. M., Forsmark C. E. et al. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165, No. 5. P. 1292–1301. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.07.007>
20. Dominguez-Muñoz J. E., Vujasinovic M., de la Iglesia D. et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal*. 2025. Vol. 13, No. 1. P. 125–172. DOI: <https://doi.org/10.1002/ueg2.12674>
21. Phillips M. E., Hopper A. D., Leeds J. S. et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021. Vol. 8, No. 1. e000643. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-gast-2021-000643>
22. de la Iglesia D., Agudo-Castillo B., Galego-Fernández M. et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase-1 test for pancreatic exocrine insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*. 2025. Vol. 13, No. 8. P. 1571–1582. DOI: <https://doi.org/10.1002/ueg2.70061>
23. Powell-Brett S., Chue M., O'Gorman L. et al. A systematic review and meta-analysis of the accuracy and methodology of the ¹³C mixed triglyceride breath test for the evaluation of pancreatic function. *Pancreatology*. 2023. Vol. 23, No. 3. P. 283–293. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2023.02.004>
24. Shetty R., Kumbhar G., Thomas A. et al. How are imaging findings associated with exocrine insufficiency in idiopathic chronic pancreatitis? *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2022. Vol. 32. P. 182–190. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1744138>
25. Sastre J., Pérez S., Sabater L., Rius-Pérez S. Redox signaling in the pancreas in health and disease. *Physiological Reviews*. 2025. Vol. 105, No. 2. P. 593–650. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2023>
26. Chen F., Xu K., Han Y. et al. Mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells: mechanisms and therapeutic strategies in acute pancreatitis. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. 1503087. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1503087>
27. Han X., Hu X., Li X. et al. Endoplasmic reticulum stress promoted pancreatic acinar cell necroptosis by cysteine cathepsin B-mediated maturation in acute pancreatitis. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. 968639. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.968639>

28. Wang Q., Zhang X., Ding Q. et al. Immunodynamic axis of fibroblast-driven neutrophil infiltration in acute pancreatitis: NF- κ B–HIF-1 α –CXCL1. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2025. Vol. 30, No. 1. 57. DOI: <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00734-6>
29. Wang D., Han S., Lv G. et al. Pancreatic acinar cells-derived sphingosine-1-phosphate contributes to fibrosis of chronic pancreatitis via inducing autophagy and activation of pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165, No. 6. P. 1488–1504. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.029>
30. Peng L., Hu Y., Zhang X. et al. TGF- β 1/SMAD3-mediated non-canonical Hedgehog signaling promotes pancreatic stellate cell activation and fibrosis in chronic pancreatitis. *International Journal of Biological Sciences*. 2025. Vol. 21, No. 15. P. 6978–6996. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.108149>

REFERENCES

- Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., ... Galiè, N. (2022). 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Kovacs, G., Bartolome, S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Gu, S., Khanna, D., ... Simonneau, G. (2024). Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 64(4), 2401324. <https://doi.org/10.1183/13993003.01324-2024>
- Tello, K., Seeger, W., Naeije, R., Vanderpool, R., Ghofrani, H. A., Richter, M., & Bogaard, H. J. (2021). Right heart failure in pulmonary hypertension: Diagnosis and new perspectives on vascular and direct right ventricular treatment. *British Journal of Pharmacology*, 178(1), 90–107. <https://doi.org/10.1111/bph.14866>
- Arrigo, M., Price, S., Harjola, V.-P., ... Mebazaa, A. (2024). Diagnosis and treatment of right ventricular failure secondary to acutely increased right ventricular afterload (acute cor pulmonale): A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 13(3), 304–312. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad157>
- D'Alto, M., Agozzino, M., Romeo, E., ... Badagliacca, R. (2024). Right heart failure as a cause of pulmonary congestion in pulmonary arterial hypertension. *European Journal of Heart Failure*. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3172>
- Dayer, N., Ltaief, Z., Liaudet, L., Lechartier, B., Aubert, J.-D., & Yerly, P. (2023). Pressure overload and right ventricular failure: From pathophysiology to treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4722. <https://doi.org/10.3390/jcm12144722>
- Núñez, J., Miñana, G., Cardells, I., ... Bayés-Genis, A. (2022). Congestion in heart failure: A circulating biomarker-based perspective. *European Journal of Heart Failure*, 24(10), 1751–1766. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2664>
- Yaku, H., Fudim, M., & Shah, S. J. (2024). Role of splanchnic circulation in the pathogenesis of heart failure: State-of-the-art review. *Journal of Cardiology*, 83(5), 330–337. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2024.02.004>
- Anastasiou, V., Peteinidou, E., Moysidis, D. V., ... Nihoyannopoulos, P. (2024). Multiorgan congestion assessment by venous excess ultrasound score in acute heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 37(10), 923–933. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2024.05.011>
- Singh, A., Ashraf, S., Irfan, H., ... Ahmad, S. (2024). Heart failure and microvascular dysfunction: An in-depth review of mechanisms, diagnostic strategies, and innovative therapies. *Annals of Medicine and Surgery*, 87(2), 616–626. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002971>
- Wan, J.-J., Yi, J., Wang, F.-Y., Zhang, C., & Dai, A.-G. (2024). Expression and regulation of HIF-1 α in hypoxic pulmonary hypertension: Focus on pathological mechanism and pharmacological treatment. *International Journal of Medical Sciences*, 21(1), 45–60. <https://doi.org/10.7150/ijms.88216>
- Wang, H., Song, T.-Y., Reyes-García, J., & Wang, Y.-X. (2024). Hypoxia-induced mitochondrial ROS and function in pulmonary arterial endothelial cells. *Cells*, 13(21), 1807. <https://doi.org/10.3390/cells13211807>
- Geng, Y., Hu, Y., Zhang, F., ... Bai, Z. (2023). Mitochondria in hypoxic pulmonary hypertension: Roles and potential targets. *Frontiers in Physiology*, 14, 1239643. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1239643>
- Dams, O. C., Vijver, M. A. T., van den Berg, E. H., ... van Veldhuisen, D. J. (2022). Heart failure and pancreas exocrine insufficiency: Pathophysiological mechanisms and clinical point of view. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 4128. <https://doi.org/10.3390/jcm11144128>
- Vijver, M., Bomer, N., Robert, V. C., ... Dams, O. (2024). Micronutrient deficiencies in heart failure and relationship with exocrine pancreatic insufficiency. *Nutrients*, 17(1), 56. <https://doi.org/10.3390/nu17010056>
- Vijver, M. A. T., van der Meer, P., Dams, O. C., ... van Veldhuisen, D. J. (2024). Increase of serum pancreatic enzymes during hospitalization for acute heart failure. *ESC Heart Failure*. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14985>
- Hiki, M., Kasai, T., Sato, A., ... Sakamoto, Y. (2025). Serum levels of exocrine pancreatic enzymes in patients with acute decompensated heart failure. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. <https://doi.org/10.31083/RCM28160>
- Kokubu, M., Imamura, Y., Kumagi, T., ... Sugawara, K. (2025). Pancreatic congestion is associated with exocrine pancreatic function in liver cirrhosis. *Hepatology Research*, 55(5), 685–695. <https://doi.org/10.1111/hepr.14165>
- Whitcomb, D. C., Buchner, A. M., Forsmark, C. E., ... Sherman, S. (2023). AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: Expert review. *Gastroenterology*, 165(5), 1292–1301. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.07.007>
- Dominguez-Muñoz, J. E., Vujasinovic, M., de la Iglesia, D., ... Löhr, M. (2025). European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterology Journal*, 13(1), 125–172. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12674>

21. Phillips, M. E., Hopper, A. D., Leeds, J. S., ... Sanders, D. S. (2021). Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterology*, 8(1), e000643. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000643>
22. de la Iglesia, D., Agudo-Castillo, B., Galego-Fernández, M., ... Domínguez-Muñoz, J. E. (2025). Diagnostic accuracy of fecal elastase-1 test for pancreatic exocrine insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*, 13(8), 1571–1582. <https://doi.org/10.1002/ueg2.70061>
23. Powell-Brett, S., Chue, M., O’Gorman, L., ... Sanders, D. S. (2023). A systematic review and meta-analysis of the accuracy and methodology of the 13C mixed triglyceride breath test for the evaluation of pancreatic function. *Pancreatology*, 23(3), 283–293. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2023.02.004>
24. Shetty, R., Kumbhar, G., Thomas, A., ... Desai, A. (2022). How are imaging findings associated with exocrine insufficiency in idiopathic chronic pancreatitis? *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 32, 182–190. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1744138>
25. Sastre, J., Pérez, S., Sabater, L., & Rius-Pérez, S. (2025). Redox signaling in the pancreas in health and disease. *Physiological Reviews*, 105(2), 593–650. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2023>
26. Chen, F., Xu, K., Han, Y., ... Li, X. (2024). Mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells: Mechanisms and therapeutic strategies in acute pancreatitis. *Frontiers in Immunology*, 15, 1503087. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1503087>
27. Han, X., Hu, X., Li, X., ... Wang, J. (2022). Endoplasmic reticulum stress promoted pancreatic acinar cell necroptosis by cysteine cathepsin B-mediated maturation in acute pancreatitis. *Frontiers in Immunology*, 13, 968639. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.968639>
28. Wang, Q., Zhang, X., Ding, Q., ... Li, H. (2025). Immunodynamic axis of fibroblast-driven neutrophil infiltration in acute pancreatitis: NF- κ B–HIF-1 α –CXCL1. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 30(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00734-6>
29. Wang, D., Han, S., Lv, G., ... Li, Y. (2023). Pancreatic acinar cells-derived sphingosine-1-phosphate contributes to fibrosis of chronic pancreatitis via inducing autophagy and activation of pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*, 165(6), 1488–1504. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.029>
30. Peng, L., Hu, Y., Zhang, X., Tan, C., Yang, C., Liu, T., Ferdek, P. E., Yin, S., Wang, L., & Huang, W. (2025). TGF- β 1/SMAD3-mediated non-canonical Hedgehog signaling promotes pancreatic stellate cell activation and fibrosis in chronic pancreatitis. *International Journal of Biological Sciences*, 21(15), 6978–6996. <https://doi.org/10.7150/ijbs.108149>

Дата першого надходження статті до видання: 27.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 16.04.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026