

Оптимізація корекції екзокринної недостатності підшлункової залози

За матеріалами науково-практичної конференції «Дні гастроентерології в Києві», 25 листопада

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ) проявляється в зниженні здатності ацинусів виробляти ліполітичні, протеолітичні та амінолітичні ферменти, що призводить до порушення перетравлення (мальдигестія), всмоктування (мальабсорбція) та дефіциту основних нутрієнтів (мальнутриція).



Про можливості замісної ферментотерапії (ЗФТ) та індивідуальний підбір препаратів розповіла у своєму виступі доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету (НМУ) ім. О. О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук

Наталія Миколаївна Міхньова.

– Підшлункова залоза (ПЗ) секретує близько 1,5 л безбарвного панкреатичного соку, що має лужну реакцію і багатий на ферменти. Склад панкреатичного соку в базальну і стимульовану фази відрізняється. У порції рідини, отриманої натщесерце, міститься багато білка, а концентрація бікарбонату низька (80 мг-екв/л). Стимуляція ПЗ після вживання їжі підвищує секрецію води і концентрацію бікарбонату до 120 мг-екв/л, що створює умови для нейтралізації шлункового вмісту, що надходить, та його оптимального перетравлення. Панкреатична секреція контролюється нервовими і гормональними (секретин, холецистокінін) механізмами за принципом зворотного зв'язку. Продукція панкреатичної ліпази в 10-20 разів перевищує обсяг, необхідний для розщеплення жирів добового раціону.

Одним з факторів, що призводять до втрати функції ПЗ, є хронічне запалення. При цьому спостерігається прогресуюча деструкція ендо- та екзокринного апарату ПЗ (Duggan S., O'Sullivan M. et al., 2010). Ендокринна недостатність виявляється у вигляді порушення толерантності до глюкози через 7-15 років після встановлення діагнозу хронічного панкреатиту – ХП (Petersen J.M. et al., 2002). Хронічне запалення тканини ПЗ також спричиняє постпрандіальний абдомінальний біль, тому пацієнти можуть свідомо обмежувати себе в їжі (ситофобія). Мальдигестія і мальабсорбція нерідко спостерігаються вже на ранніх стадіях ХП. Однак виражені клінічні ознаки мальдигестії жирів і білків, стеаторея і зниження ваги виявляються тільки при втраті >90% функціонуючих ацинусів ПЗ внаслідок фіброзу.

Причинами первинної ЗНПЗ можуть бути хронічні захворювання ПЗ, травми і операції на цьому органі. Вторинна ЗНПЗ виникає на фоні патології інших органів. При цьому повністю або частково зберігається функція ПЗ, але ефективність її ферментів є недостатньою.

Причини первинної ЗНПЗ:

- гострий або хронічний панкреатит;
- муковісцидоз;
- рак ПЗ;
- цукровий діабет (ЦД);
- панкреатектомія;
- панкреатодуоденектомія.

Причини вторинної ЗНПЗ:

- гастректомія;
- резекція тонкої кишки;
- ВІЛ (близько 25% інфікованих мають ЗНПЗ);

- аутоімунні захворювання сполучної тканини;
- целиація;
- запальні захворювання кишечника (у 30% легка форма ЗНПЗ, у 10% – помірна і тяжка);
- синдром Золлінгера-Еллісона;
- синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці;
- перитонеальний діаліз у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (80% хворих мають ЗНПЗ).

Велику кількість досліджень присвячено вивченню частоти ЗНПЗ при ЦД 1 і 2 типу. Завдяки застосуванню неінвазивних тестів (визначення фекальної панкреатичної еластази 1) вдалося виявити ЗНПЗ у 59% пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу. Причому у хворих на ЦД 1 типу ЗНПЗ спостерігається в 40-80% випадків, ЦД 2 типу – в 15-50%. У більшості досліджень отримано зіставні результати – ЗНПЗ при ЦД 2 типу виникає рідше, ніж при ЦД 1 типу, але значно частіше, ніж у загальній популяції. Це пов'язано з патологічною перебудовою функціонування ПЗ в умовах дефіциту інсуліну і гіперглікемії. Відомо, що на фоні нестачі цього гормону відбувається атрофія тканини ПЗ. Розвиток автономної нейропатії та ангіопатії призводить до порушення нервової регуляції секреції, хронічної ішемії органу, атрофії і фіброзу. Недостатня продукція гормонів-регуляторів в острівцях ПЗ посилює порушення зовнішньосекреторної функції, негативно діють на неї і супутні вірусні інфекції, а також аутоімунне запалення ПЗ. ЗНПЗ корелює з раннім дебютом ЦД, тривалим перебігом захворювання і низьким індексом маси тіла – ІМТ (Ewald N., Raspe A. et al., 2009).

ЗНПЗ – серйозна клінічна проблема. На фоні цього стану порушуються всмоктування і перетравлення більшості нутрієнтів. Дуже важливо своєчасно виявити ЗНПЗ, а також диференціювати панкреатичну і позапанкреатичну мальабсорбцію. Вчасно призначена пацієнтові достатня ЗФТ допомагає запобігти розвитку в нього порушень харчування і дефіциту окремих нутрієнтів.

Запізнена або недостатня корекція ЗНПЗ асоціюється з виникненням стеатореї, дефіциту маси тіла, тяжких клінічних ускладнень, пов'язаних з мальабсорбцією і мальдигестією. У таких хворих знижується кількість циркулюючих амінокислот, жирних кислот, мікронутрієнтів, жиророзчинних вітамінів, ліпопротеїнів високої щільності та аполіпопротеїну А1. ЗНПЗ асоціюється зі збільшенням частоти захворювань дихальної і серцево-судинної системи і кількості летальних випадків внаслідок пов'язаних з ними ускладнень; крім того, у пацієнтів із ЗНПЗ часто виникають бактеріальні та вірусні інфекції. Остеопороз – наслідок мальнутриції – значно підвищує ризик розвитку переломів: 40% хворих із ЗНПЗ мають пошкодження кісток в анамнезі. Особливо це стосується тих, хто курить, і пацієнтів старшого віку із ЗНПЗ.

Диференційна діагностика первинної та вторинної ЗНПЗ проводиться з урахуванням:

- особливостей диспептичного синдрому;

- анамнезу (включаючи детальний лікарський анамнез);

- фізикального огляду;
- даних візуальних методів оцінювання ПЗ, лабораторних та інструментальних досліджень, у т.ч. визначення зовнішньосекреторної функції ПЗ.

Синдром диспепсії. Для первинної ЗНПЗ характерною є наявність епі- або мезогастрального больового синдрому, раннього постпрандіального болю, ситофобії, нічних епізодів алгії. При вторинній ЗНПЗ на перший план частіше виходять симптоми кишкової диспепсії – діарея, метеоризм, флатуленція.

Анамнез. Пацієнти із захворюваннями ПЗ найчастіше мають гострий панкреатит в анамнезі або обтяжений щодо панкреатиту сімейний анамнез. Вони нерідко курять і зловживають алкоголем. Велике значення має сімейний анамнез щодо ЦД та аутоімунних захворювань. Пацієнта слід ретельно розпитати про перенесені оперативні втручання та ліки, які він приймає. Використання низки медикаментів асоційоване зі збільшенням ризику виникнення панкреатиту – це інгібітори рецепторів ангіотензину, статини, азатіоприн, кортикостероїди, ламівудин, гідрохлортіазид, вальпроєва кислота, оральні контрацептиви, інтерферони (Trivedi S. D. et al., 2005).

Сумарна концентрація ¹³ CO ₂ через 360 хв, %	Ступінь екзокринної недостатності ПЗ
<8,9	Тяжка
8,9-17,9	Помірна
17,9-26,8	Легка

Фізикальний огляд. Особливо уважно слід оцінювати нутритивний статус – ІМТ, товщину шкірно-жирової складки, м'язову силу. У деяких пацієнтів з первинною ЗНПЗ відзначаються панкреатичні симптоми (Каца, Шоффара, Губергріца, Дежардена, Гротта).

Візуальні методи оцінювання ПЗ. Найбільш інформативними для діагностики захворювань ПЗ є магнітно-резонансна холангіопанкреатографія та ендоскопічна ультрасонографія. Перспективними методами, здатними підвищити рівень виявлення патологічних порушень з боку ПЗ, є тонкоголова аспіраційна біопсія під контролем ендосонографії, еластографія. Ці методики дають можливість оцінити анатомічну і гістологічну структуру ПЗ, але не функцію органу.

Для функціонального оцінювання ПЗ зручно використовувати ¹³C-тригліцеридний дихальний тест (¹³C-ТДТ), який дозволяє визначити активність панкреатичної ліпази у просвіті дванадцятипалої кишки в реальному часі після прийому тестового сніданку зі спеціальним субстратом. Це єдиний метод прямого оцінювання ступеня екзокринної недостатності ПЗ і ефективності ЗФТ (табл. 1). Специфічність цього методу становить 92%, чутливість – 100% (Keller J., Bruckel S. et al., 2011).

Для діагностики ЗНПЗ у рутинній клінічній практиці широко використовується визначення фекальної панкреатичної еластази 1. Цей тест має істотний мінус – низьку чутливість при легкому ступеню ЗНПЗ. Разом з тим простота, неінвазивність, відносно низька вартість роблять його методом вибору

Таблиця 2. Біохімічні маркери і ступінь тяжкості мальабсорбції при ЗНПЗ

Біохімічний маркер	Легка	Помірної тяжкості	Тяжка
Альбумін	35-30 г/л	29-25 г/л	<25 г/л
Трансферин	1,5-2,0 г/л	1,0-1,49 г/л	<1,0 г/л
Преальбумін	0,18-0,22 г/л	0,1-0,17 г/л	<0,1 г/л
Ретинолзв'язувальний білок	2,5-2,9 мг/дл	2,1-2,4 мг/дл	<2,1 мг/дл
Лімфоцити	1200-1500/мм ³	800-1199/мм ³	<800/мм ³

при диференціації панкреатичної і позапанкреатичної мальабсорбції.

У деяких випадках немає необхідності лабораторно або інструментально підтверджувати ЗНПЗ (після тяжкого некротизуючого панкреатиту або операцій на ПЗ, шлунку, при раку ПЗ). На наявність ЗНПЗ у пацієнта вказують дефіцит маси тіла і відхилення від норми біохімічних маркерів оцінювання статусу харчування (табл. 2). Ефективність пробної ЗФТ також підтверджує наявність ЗНПЗ за умови прийому адекватної дози ферментного препарату.

Головна мета в лікуванні ЗНПЗ – компенсація дефіциту маси тіла та окремих нутрієнтів за рахунок збалансованої дієти і ЗФТ. При наявності ситофобії, пов'язаної з постпрандіальним абдомінальним болем, пацієнту необхідно забезпечити адекватне знеболювання.

Не слід забороняти вживання тих чи інших продуктів або страв, більш доцільно обмежити вміст у раціоні продуктів, оброблених у технологічний спосіб, висококалорійну і смажену їжу, а також ті страви, які хворий погано переносить. Основна мета дієтотерапії – збалансованість харчування.

Принципи дієтотерапії при ЗНПЗ (розрахунок на день):

- овочі (які пацієнт добре переносить) – >300 г;
- фрукти – >300 г;

- цільні злаки (каші або цільнозерновий хліб) – 200-300 г за відсутності целиакії;

- бобові (за гарної переносимості) – 200 г, можна чергувати їх із цільнозерновими кашами;

- горіхи – 50 г;

- яйця – 12 шт.;

- молочні та кисломолочні продукти – >500 мл;

- м'ясо або риба – 200 г;

- сіль і цукор – <5 г і <50 г відповідно;

- жири – <100 г (у т. ч. 35 г жирів тваринного походження).

Обов'язковою умовою повноцінного травлення є адекватна ЗФТ. Для цього необхідно забезпечити надходження не менше 30 000 ОД ліпази (мінімум 10% від природної секреції ПЗ) у просвіт дванадцятипалої кишки. Ферменти слід приймати на початку вживання їжі або, якщо пацієнт їсть повільно, на початку і в середині.

Доза ферментних препаратів для ЗФТ залежить від залишкової екскреторної функції ПЗ і обсягу їжі, яку вживає пацієнт. Середня доза – 25 000-50 000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 10 000-20 000 ОД на підобід.

Важливе значення має і лікарська форма ферментного препарату. Однаковий розмір міні-таблеток забезпечує рівномірне перемішування їх з їжею, а наявність функціональної мембрани – контроль

вивільнення ліпази і тривале функціонування в кишечнику. Ці переваги підтверджені тривалим практичним досвідом застосування ЗФТ у світі і великою кількістю клінічних випробувань.

Порівняльне клінічне дослідження, в якому порівнювали ефективність ферментів (у формі таблеток і міні-таблеток) за допомогою ¹³C-ТДТ, було проведено на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. У спостереженні взяли участь 10 пацієнтів із ЗНПЗ помірною та тяжкою ступеня. Всім учасникам послідовно призначали Мезим® Форте 20 000, а потім Пангрол® 25 000. Ефективність ферментних препаратів оцінювали за сумарною активністю панкреатичної ліпази (власної та замісної). Для цього підраховували екскрецію ¹³CO₂ на 360-й хв ¹³C-ТДТ (при нормі >26,8%).

Прийом препарату Мезим® Форте 20 000 підвищував до нормальних значень сумарну активність панкреатичної ліпази в 5 пацієнтів з помірною (100%) та у 2 пацієнтів (40%) з тяжкою ЗНПЗ. Після прийому препарату Пангрол® 25 000 сумарна активність панкреатичної ліпази значно перевищувала норму в 100% учасників.

Таким чином, визначення фекальної панкреатичної еластази 1 і проведення ¹³C-ТДТ дозволяє диференціювати панкреатичну мальабсорбцію від інших порушень харчування та індивідуально підбирати ЗФТ. Терапія препаратом Мезим® Форте 20 000 є економічно прийнятним варіантом ЗФТ для компенсації легкого та помірною ступеня ЗНПЗ. Пацієнтам з тяжким ступенем ЗНПЗ слід рекомендувати кишковорозчинні міні-таблетки Пангрол® 25 000.

Підготувала **Марія Маковецька**



АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Шістнадцяті Данилевські читання)

2-3 березня 2017 р., м. Харків

Місце проведення: Харківський національний медичний університет (пр. Науки, 4, корпус Б). Проїзд: ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова».

Пріоритетні програмні питання:

- чинники і механізми формування ендокринопатій;
- епідеміологія ендокринних захворювань: тенденції та прогнози;
- сучасні технології діагностики, терапії і реабілітації хворих з ендокринною патологією;
- удосконалення спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню.

Оргкомітет забезпечує:

- видання тез і рекламних матеріалів;
- технічні засоби для демонстрації матеріалів доповідачів.

Контакти оргкомітету

Тел.: +380 (57) 700 45 39, 700 45 42.
Тел./факс: +380 (57) 700 45 38

Козаков Олександр Вікторович, тел.: +380 (67) 571 86 00
Зубко Михайло Іванович, тел.: +380 (67) 919 01 27

МОЗ України

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Департамент охорони здоров'я Вінницької облдержадміністрації
Асоціація лікарів Поділля



Конференція для практикуючих лікарів «Терапія 2017: досягнення та перспективи»

15-16 березня 2017 року, м. Вінниця

Місце проведення: Вінницька обласна філармонія «Плеяда» (Хмельницьке шосе, 7)

Конференція входить до Державного реєстру науково-практичних конференцій, запрошення є підставою для відрядження

Реєстрація учасників:
15 березня 2017 р.
о 08:00.
Початок о 10:00.

Актуальні проблеми пульмонології, кардіології, ревматології, гастроентерології, інші питання терапії для лікарів загальної практики – сімейної медицини
Презентація нової редакції довідника-посібника «Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів», 21-ше видання (доповнене)

Лекції читають провідні вчені України

Запрошуємо лікарів взяти участь у конференції

Оргкомітет

Телефони для довідок: (096) 924-24-84, (0432) 46-11-27
Факс: (0432) 437212
E-mail: vitalimotsiuk@gmail.com