

О.В. Колеснікова, д.м.н., професор, **А.В. Потапенко**, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Стан підшлункової залози у хворих із метаболічними порушеннями

Темп життя сучасної людини призводить до раннього виникнення метаболічних порушень, які найчастіше розвиваються на тлі інсулінорезистентності (ІР), і фактично до лікарів потрапляють пацієнти не тільки з наявними факторами ризику розвитку захворювань, а з патологічними станами, що вже відбулися. Метаболічно аномальний фенотип формується в результаті дії таких факторів, як низька або відсутня фізична активність, куріння, ожиріння, дисліпідемія, стрес.

Ураження органів травлення має місце не лише в умовах ІР, для них характерні поліморбідність, відсутність виражених клінічних проявів (латентний перебіг), маскування змін із боку органів травлення серцево-судинними й іншими проявами, перехрест клінічних симптомів, наявність ішемічних ушкоджень, пов'язаних із порушеннями мікроциркуляції. Усе це призводить до пізньої діагностики гастроентерологічної патології, що не може не викликати занепокоєння у зв'язку з не завжди задовільними результатами лікування через його несвоєчасний початок.

Ще 1933 року R.F. Ogilvie виявив, що підшлункова залоза (ПЗ) осіб з ожирінням містить 17% жиру, тоді як осіб із низькою масою тіла – лише 9% [1]. Через 40 років було встановлено кореляції відкладення жиру в ПЗ із віком, масою тіла [2], цукровим діабетом (ЦД) і генералізованим атеросклерозом [3]. Дотепер справжня причина виникнення стеатозу ПЗ не з'ясована, утім, у цій сфері було виконано тільки 2 масштабні дослідження – С.W. Choi і співавт. [4] і P.S. Serpe і співавт. [5], які показали гіперехогенність ПЗ у 27,8-46% учасників. Було продемонстровано, що причинами розвитку стеатозу ПЗ може бути ожиріння та метаболічний синдром (МС); вроджені синдроми, як-от муковісцидоз, синдром Швахмана-Даймонда та Йохансона-Блізард; стероїдна терапія, хіміотерапія, прийом глюкокортикоїдів; вірус імунodefіциту людини, хронічна інфекція гепатиту В, С. При гемохроматозі залізо відкладається в різних органах, у тому числі в ПЗ, що спричиняє жирове заміщення та розвиток зовнішньо- і внутрішньосекреторної недостатності [6-8].

З функціональною недостатністю ПЗ пов'язують ІР унаслідок секреторної дисфункції острівцевого апарату, підвищення активності перекисного окиснення ліпідів у результаті гіпоксії залози [9]. Установлено, що ожиріння спричиняє жирову дистрофію ацинарних клітин і ліпідоз ПЗ, появу великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот у тканині залози внаслідок інтенсивного гідролізу тригліцеридів (ТГ) під впливом ліпази [7]. Жирові клітини продукують лептин, адипонектин, резистин, роль яких у патології ПЗ нині активно вивчають. Вважають, що низький рівень адипонектину може бути важливішим маркером ураження, ніж високий уміст лептину [9]. Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ в осіб із надлишковою масою тіла чи ожирінням виникає переважно у вигляді порушення продукції ліпази, бікарбонатів і рідкої частини секрету, частіше – за умов гіперліпопротеїнемій ІІа та ІV типу.

Неалкогольна жирова хвороба ПЗ включає широкий спектр захворювань – від накопичення жиру в ПЗ (ожиріння ПЗ, панкреатичний стеатоз) до запалення (неалкогольний стеатопанкреатит) і можливого фіброзу ПЗ. З клінічного погляду, стеатоз ПЗ характеризується формуванням метаболічно аномального фенотипу у вигляді підвищення рівня глюкози натще, ТГ, загального холестерину (ХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), аланінамінотрансферази, γ-глутамілтрансептидази, лептину та зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпази сироватки крові; наявністю ІР, ознак МС і підвищеного рівня як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску [10].

Дисфункція ПЗ при цукровому діабеті

ЦД у 14,2% випадків супроводжується стеатозом ПЗ. Н. Stamm (1984) виявив, що ЦД 2 типу і тяжкий генералізований атеросклероз зустрічаються значно частіше в пацієнтів, ПЗ яких містить понад 25% жиру (p<0,01). Поєднання стеатозу ПЗ та печінки зустрічається у 25-50% випадків ЦД, в основному в разі ЦД 2 типу з відносною інсуліновою недостатністю,

при цьому в 5-10% хворих має місце ЦД 1 типу, зумовлений аутоімунною деструкцією β-клітин із розвитком абсолютної інсулінової недостатності. Втрата β-клітин унаслідок апоптозу призводить до зменшення маси β-клітин. Хоча острівці Лангерганса становлять лише 1% об'єму ПЗ, дослідження аутопсії продемонстрували зменшення розмірів ПЗ при ЦД 1, 2 та 3 типу [11]. При ЦД 1 та 2 типу зменшення розмірів ПЗ може бути також пов'язане з екзокринною панкреатопатією. Ожиріння ПЗ значною мірою асоціюється з тривалим зниженням здатності до секреції ендогенного інсуліну у хворих на ЦД 2 типу [11, 12]. Унаслідок ІР β-клітини ПЗ починають виробляти більше інсуліну. Апоптоз β-клітин виникає в результаті їх виснаження. Потім площа органа, звільнена внаслідок загибелі клітин, заміщується жировою тканиною. Наразі не відомі механізми впливу жирової інфільтрації ПЗ на функцію β-клітин; проте, ймовірно, деякі механізми пов'язані з ліпотоксичністю, запаленням острівців або ремоделюванням іннервації ПЗ [13]. Панкреатогенний ЦД (діабет 3 типу) пов'язують із прогресуючим склерозом та деструкцією інсулярного апарату. Деякі вчені не включають аутоімунних причин розвитку захворювання. На відміну від ЦД 2 типу, діабет 3 типу розвивається в результаті прямого пошкодження β-клітин ферментами. Клінічно виокремлюють 2 варіанти ендокринних порушень з боку ПЗ при хронічному панкреатиті (ХП): гіперінсулінізм, перебіг якого супроводжується частими епізодами гіпоглікемії, та вторинний ЦД (тобто панкреатогенний, або ЦД 3 типу), що має низку особливостей (відсутність або пізня маніфестація, схильність до гіпоглікемії, добра переносимість високої глікемії, часті інфекції, рідкісний розвиток мікроангіопатій та ін.) [6, 14, 15].

Американська діабетологічна асоціація (ADA) 2006 року внесла в класифікацію ЦД в частині його причин розділ «Хвороби екзокринної частини ПЗ», уточнивши, що «зумовити діабет може будь-який процес, який дифузно ушкоджує ПЗ», та віднісши до таких травму, інфекцію, панкреатит, панкреатектомію і панкреатичну протокову аденокарциному, кістозний фіброз і гемохроматоз [16]. У 2011 р. ADA класифікувала ЦД унаслідок хвороб екзокринної частини ПЗ як панкреатогенний (ЦД типу 3с). Паралельно в рамках PancreasFest (щорічних конгресів за участю вчених різного профілю з інтересами в області ПЗ) була створена робоча група, яка розробила консенсус із використанням терміна «ЦД типу 3с», підкресливши, що порушення вуглеводного обміну є поширеними ускладненнями ХП, і надавши чіткі рекомендації щодо діагностики та верифікації цього типу ЦД [17]. На відміну від діабету 1 і 2 типу, ЦД типу 3с представлено цілою групою гетерогенних екзокринних захворювань ПЗ [18, 19]. У клінічній практиці до найчастіших причин ЦД типу 3с відносяться ХП (76-79%), рак ПЗ (8-9%), спадковий гемохроматоз (7-8%), кістозний фіброз (4%) і панкреатектомія (2-3%) [10]. Незважаючи на обмежені дані щодо ЦД типу 3с, пацієнти з панкреатогенним діабетом мають такий само ризик мікро- і макроангіопатії, як і при ЦД 1 і 2 типу [7, 20, 21]. Тому вважають, що цих пацієнтів слід однаково контролювати відповідно до рекомендацій, спостерігаючи в динаміці за розвитком ретинопатії, нефропатії, нейропатії [20].

При вираженому стеатозі ПЗ виникають порушення зовнішньосекреторної функції з класичними проявами мальабсорбції (діарея, стеаторея, втрата маси тіла, гіповітаміноз). Як відомо, ПЗ має великий функціональний резерв: досить збереження 10% функціонуючої паренхіми, щоб задовольнити потреби травлення в ліпазі й інших ферментах панкреатичного

соку. Отже, при незначному або помірному накопиченні жиру в ПЗ клінічна симптоматика відсутня. При цьому клінічною ознакою стеатозу ПЗ або наявності ХП у хворих із метаболічно асоційованими станами може бути симптом червоних крапельок (крапельок кривавої роси) – червоні цятки правильної округлої форми (судинні аневризми), що не зникають при натисканні та розташовані на верхній половині тулуба і животі [2, 10].

Виявлення стеатозу ПЗ здійснюється інструментальними методами за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), магнітно-резонансної (МРТ) і комп'ютерної томографії (КТ) [22].

З метою ранньої діагностики стеатозу ПЗ рекомендується обстежувати всіх осіб з ожирінням, ЦД (незалежно від типу), дисліпідемією й ознаками МС. У план обстеження необхідно включати біохімічний аналіз крові з визначенням ліпідного профілю, аланінамінотрансферази, γ-глутамілтрансептидази, ліпази, глюкози і проведення УЗД черевної порожнини. При УЗД у разі стеатозу ПЗ спостерігаються дифузне підвищення ехогенності органа, однорідність структури; розміри зазвичай на рівні верхньої межі норми, контури рівні, часто нечіткі. У нормі ехогенність ПЗ дорівнює або незначно вища за ехогенність нормальної печінки.

Ступінь стеатозу ПЗ також важливо оцінювати в клінічній практиці. Описано декілька підходів до визначення ступеня стеатозу ПЗ. Відповідно до класифікації J.S. Lee і співавт. та I.A. Smereczyski і K. Koiaszyk, розрізняють 3 ступені тяжкості стеатозу ПЗ [23, 24]:

- І ступінь – ехогенність ПЗ дорівнює ехогенності жирової тканини в області верхньої брижової артерії, розміри ПЗ не збільшені, ехогенність рівномірно підвищена, контур гладкий, добре візуалізуються селезінкова вена, верхня брижова артерія і панкреатична протока;

- II ступінь – підвищена ехогенність на тлі ослабленого сигналу у віддаленій, дорсальній частині ПЗ (знижена провідність акустичного сигналу, згасання УЗ-сигналу за задньою поверхнею ПЗ), нечіткі краї селезінкової вени і протоки ПЗ з областю верхньої брижової артерії, яка не візуалізується;

- III ступінь – зниження УЗ-провідності ПЗ, хвилеподібні (звиті) нечіткі контури, не візуалізуються область верхньої брижової артерії і протока ПЗ.

КТ дозволяє визначити структуру, кількісно оцінити щільність тканини ПЗ (в одиницях Хаунсфілда), завдяки чому можна відстежувати динаміку змін, а також порівнювати результати різних досліджень, розробити кількісні критерії діагностики стеатозу. Ознаками стеатозу ПЗ за даними прямого контролю за густиною аналізу при КТ є зниження коефіцієнтів ослаблення в одиницях Хаунсфілда (щільність ПЗ <30 одиниць Хаунсфілда, нижча щільності селезінки, при вираженому стеатозі – зіставна зі щільністю прилеглої позачеревної клітковини або нижча за неї), а також однорідна чи неоднорідна зміна структури ПЗ: дольчаста будова залози з вираженими жировими прошарками.

За допомогою сучасної МРТ-техніки можливо не тільки констатувати розміри органа та гомогенні зміни структури при стеатозі, а й оцінити зміст ліпідів, а при протонній магнітно-резонансній спектроскопії – кількісно оцінити вміст ТГ [8]. Разом із тим досліджень із цієї проблеми дуже мало, до того ж відсутні загальноприйняті критерії МРТ-діагностики стеатозу ПЗ.

Продовження на стор. 26.



О.В. Колеснікова

Стан підшлункової залози у хворих із метаболічними порушеннями

Продовження. Початок на стор. 3.

Дисфункція ПЗ при дисліпідемії

Відомо, що атеросклероз та асоційовані з ним метаболічні порушення є суттєвими чинниками в патогенезі панкреатиту, в тому числі гострого (ГП), та факторами ризику збільшення випадків загострень ХП (ЗХП). До тригерів, що ініціюють та підтримують метаболічні порушення, відносять хронічний оксидативний стрес, підвищення продукції прозапальних цитокинів, гіперліпідемію, постпрандіальну гіпертригліцеридемію [25]. Важливим для розуміння патогенезу ЗХП та ускладнень атеросклерозу є той факт, що високий рівень ТГ призводить до утворення модифікованих ЛПНЩ і ЛПВЩ, порушення вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [7]. Тяжка гіпертригліцеридемія (>10 ммоль/л) займає чільне місце серед причин ЗХП та виявляється в загальній популяції в 10% випадків. Утім, єдиною думки щодо чіткого порогу ТГ, понад який останні асоціюються із ЗХП, немає. Відповідно до рекомендацій Американської колегії гастроентерології та Ендокринологічного товариства, рівні ТГ >11,3 ммоль/л слід розглядати як фактор ризику ЗХП. При цьому Європейське товариство кардіологів та Європейське товариство з атеросклерозу встановили точку відліку на рівні 10 ммоль/л. Згідно з результатами деяких досліджень, ризик рецидиву панкреатиту збільшується на 4% з кожним збільшенням концентрації ТГ у сироватці крові на 1,12 ммоль/л [26].

Гіпертригліцеридемія виступає як спільний механізм формування жирової інфільтрації ПЗ, що може призводити до формування в подальшому стеатопанкреатиту. У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів набувають значення обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот [19]. Вони утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази, ендотеліальної ліпопротеїніліпази, що перетворюють ТГ на гліцерин і жирні кислоти. При формуванні атеросклеротичних процесів активність ендотеліальної ліпопротеїніліпази знижується, що зумовлює накопичення в крові ліпопротеїнів, збагачених ТГ. Таким чином, судинний ендотелій постійно контактує з ремнантами (часточками, бідними на ТГ й багатими на ХС) атерогенних ліпопротеїнів, вільними жирними кислотами, що підвищує оксидацію білків і пероксидацію ліпідів, пошкоджує структуру ліпідного шару клітинних мембран, індукує запальну малоінтенсивну генералізовану реакцію [7, 10]. Перевантаження клітин ПЗ ХС може спричинити мітохондріальну дисфункцію і запустити процес апоптозу [27], що в кінцевому підсумку призводить до фіброзування (як кінцевої стадії запального процесу, а при дисліпідемії – через ліпоїдоз, стеатоз ПЗ) [10]. Відомо, що ХС у плазмі крові має дві складові: екзогенний ХС, що надходить із харчовими продуктами, й ендогенний, який утворюється в організмі. Питома вага екзогенного ХС значно менша і становить приблизно 25-30%, що обмежує корекцію гіперхолестеринемії за рахунок дієти [14].

Слід відмітити, що в організмі ХС не перебуває у вільному стані. Він зв'язаний із білками і входить до складу ліпопротеїнів, що здійснюють транспорт ХС з печінки до периферичних клітин (ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності – ЛПДНЩ) та у зворотному напрямку – ХС ЛПВЩ. ХС і ТГ, що входять до складу харчових продуктів, надходять до кишечника, де всмоктуються і стають складовою крупних ліпопротеїнових частинок – хіломікронів. Вони складаються на 90% із ТГ, 5% – це ХС, 4% – фосфоліпіди та 1% – білки. Головна функція хіломікронів – транспорт екзогенних ТГ, ЛПДНЩ через лімфу до плазми крові. ЛПДНЩ формуються в печінці та складаються переважно з ТГ (65%). У капілярах жирової та м'язової тканини ЛПДНЩ під впливом ліпопротеїніліпази гідролізуються з утворенням ТГ і відщепленням жирних кислот. Як наслідок, у ЛПДНЩ зменшується вміст ТГ і збільшується питома вага естерифікованого ХС, що сприяє їхньому перетворенню в ліпопротеїни проміжної щільності. Вони катаболізуються в печінці частково шляхом рецепторопосередкованого ендоцитозу, частково – за допомогою печінкової ліпази, втрачають більшу частку ТГ і перетворюються на ЛПНЩ. Серед усіх класів ліпопротеїнів ЛПНЩ містять найбільшу кількість ХС

(70%), і саме їм відводять провідну роль у транспорті ХС з печінки до периферичних клітин. Тому цей клас розглядається як найбільш атерогенний, а за рівнем ХС ЛПНЩ визначають ризик розвитку атеросклерозу й оцінюють ефективність гіполіпідемічної терапії [8].

Поряд із цим відомими фактами є властивість ХС ЛПНЩ знижувати продукцію інсуліну β -клітинами ПЗ (як прояв ліпотоксичності) і властивість аполіпопротеїну В діяти контрінсулярно, конкуруючи з інсуліном за специфічні рецептори. Проте попри агресивне зниження ХС ЛПНЩ, що досягається за допомогою статинів, у 66,7% хворих усе ж відбуваються повторні серцево-судинні події (незалежно від дозування статинів). Ці події також виникали незалежно від показників, яких досягали пацієнти на статинотерапії, оскільки ця група фармакологічних засобів не має значного ефекту на рівень ТГ і суттєво не впливає на атеросклеротичні зміни артеріальної стінки, швидкість затримки в ній ліпопротеїнів, прогресування ендотеліальної дисфункції, зниження серцево-судинної смертності.

Згідно з дослідженням Copenhagen General Population Study (період спостереження – з 2003 по 2015 рік), у якому брали участь 98 649 осіб, навіть при гіпертригліцеридемії легкого та середнього ступеня тяжкості (ТГ 2 ммоль/л) спостерігався високий ризик розвитку ЗХП [28]. Відомо, що при рівнях ТГ >5,56 ммоль/л утворюються хіломікрони, що робить сироватку молочною за кольором (молокоподібна, або лактесцентна, сироватка). Поява лактесцентної сироватки під час нападу ГП була вперше описана Speck у 1846 р. [29]. Пацієнти з гіперліпідемією I, IV і V типу мають підвищений ризик гіпертригліцеридемії. При спадкових гіперліпідеміях здебільшого порушується метаболізм хіломікронів, що призводить до високих рівнів циркулюючих збагачених ТГ хіломікронів (хіломікронемія). Сімейні гіпертригліцеридемії, при яких підвищені концентрації як хіломікронів, так і ЛПДНЩ, зумовлені змінами генів, залучених до зниження катаболізму. У випадках, коли в пацієнтів із гіперліпідемією підвищується рівень ТГ, це пов'язують із чинниками способу життя, включно з ожирінням, надмірним споживанням алкоголю. При аутосомно-домінантному наслідуванні за дефіциту ліпопротеїніліпази, що є генетичним захворюванням, характерною ознакою є наявність тяжкої гіпертригліцеридемії та хіломікронемії, асоційованої з рецидивуючими епізодами ГП. Причини вторинної (набутої) гіпертригліцеридемії включають неадекватно контрольований ЦД, вагітність, ожиріння, надмірне споживання алкоголю та лікарських препаратів.

Гіпертригліцеридемія часто зустрічається в пацієнтів із недостатньо контрольованим ЦД 1 та 2 типу. У пацієнтів із ЦД 1 типу зниження продукції інсуліну призводить до помітного зменшення активності ліпопротеїніліпази, що спричиняє гіпертригліцеридемію. Гіперінсулінемія та ІР у пацієнтів із ЦД 2 типу збільшують вироблення і зменшують кліренс ТГ у плазмі. Механізм, за допомогою якого гіпертригліцеридемія сприяє розвитку ЗХП, залишається предметом дискусій [13]. Одна з теорій полягає в тому, що при високих рівнях ТГ гідролізуються ліпазою ПЗ, локально продукуючи високі рівні вільних жирних кислот. Вони самоагрегуються в мицелярні структури, які, своєю чергою, пошкоджують ацинарні клітини та судинне русло всередині ПЗ, спричиняючи ішемію та запалення. Також було висловлено припущення, що підвищена в'язкість плазми через високий рівень хіломікронів (з високим умістом ТГ) може призвести до порушення кровотоку, а також до ішемії й запалення в ПЗ.

У ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією (>11,3 ммоль/л) поширеність ГП становила 20%. При цьому в осіб молодого віку (<50 років) поширеність гіпертригліцеридемії була більшою серед чоловіків. Згідно з результатами метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, застосування статинів знижує ризик розвитку ГП у пацієнтів із нормальним або помірно підвищеним рівнем ТГ.

Клінічні прояви гіпертригліцеридемічного панкреатиту (ГТГП) подібні до таких ЗХП іншої етіології та включають біль в епігастральній ділянці, підвищення рівнів ферментів ПЗ у сироватці. У пацієнтів із ЗХП діагноз ГТГП має ґрунтуватися на вторинних факторах ризику (наприклад, декомпенсований ЦД, вагітність або зловживання алкоголем) і результатах біохімічних аналізів. При діагностиці складно визначити гіпертригліцеридемію як етіологічний

фактор ЗХП, оскільки підвищення рівня ТГ у сироватці зазвичай спостерігається на ранніх стадіях ГП незалежно від причин. У пацієнтів із ГП наявність лактесцентної сироватки є одним з основних маркерів ГТГП. Оскільки ТГ швидко знижуються протягом перших 48 год, рівні ТГ у сироватці крові слід визначати якомога раніше після початку ЗХП. Хоча рівні сироваткової амілази та/або ліпази підвищені в пацієнтів із ЗХП, сироваткові рівні панкреатичних ферментів можуть бути помилково знижені в пацієнтів із гіпертригліцеридемією. Підвищення рівня ТГ у сироватці до $\geq 11,3$ ммоль/л у пацієнта з ГП чітко вказує на гіпертригліцеридемію як причину [10, 11].

У проведеному в Пекіні (Китай) ретроспективному дослідженні, яке тривало протягом 5 років і включало 224 пацієнти з клінічним діагнозом гіпертригліцеридемії, було розглянуто роль підвищених рівнів ТГ (від 5,6 до 11,3 ммоль/л) у клінічному перебігу ГТГП, а також взаємозв'язок між рівнем ТГ і тяжкістю захворювання; при цьому порівнювалися клінічні особливості ГТГП з такими алкогольного та біліарного ГП. У цьому дослідженні пацієнти були розподілені на 2 групи: А (n=122) – з рівнем ТГ $\geq 11,3$ ммоль/л; В (n=102) – з рівнем ТГ у межах від 5,6 до 11,3 ммоль/л за наявності лактесцентної сироватки. Згідно з результатами дослідження, 54,5% пацієнтів мали сироваткову концентрацію ТГ >11,3 ммоль/л, 45,5% учасників – від 5,6 до 11,3 ммоль/л. У цих пацієнтів не було в анамнезі доказів наявності жовчно-кам'яної хвороби або зловживання алкоголем. Статистично значимої гендерної різниці (чоловіків 79,5%, жінок 75,5%) між двома групами (p=0,129) не було виявлено.

При порівнянні пацієнтів із рівнем ТГ $\geq 11,3$ ммоль/л і ТГ у межах від 5,6 до 11,3 ммоль/л спостерігалися типові симптоми ЗХП, включно з болем у животі (99,2% і 99% відповідно), нудотою/блюванням (64,8% і 88,2% відповідно) і лихоманкою (21,3% і 18,6% відповідно). У ході дослідження було встановлено, що 69 (56,5%) пацієнтів у групі з рівнем ТГ $\geq 11,3$ ммоль/л та 44 (43,1%) учасники в групі з рівнем ТГ від 5,6 до 11,3 ммоль/л мали тяжку форму ГП (p=0,045). При цьому 13,9% пацієнтів у групі з рівнем ТГ $\geq 11,3$ ммоль/л та 14,7% пацієнтів у групі з рівнем ТГ від 5,6 до 11,3 ммоль/л мали рецидивуючий ГП (p=0,869), серед них 3,28% і 2,94% учасників відповідно мали ≥ 3 епізоди рецидиву. У цьому дослідженні представлені ускладнення при ГТГП. У двох означених групах некроз ПЗ був виявлений у 10 (8,20%) та 10 (9,80%) пацієнтів відповідно, псевдокіста ПЗ – у 7,38% і 6,86% відповідно, метаболічні порушення – у 54,10% і 43,14% відповідно, гострий респіраторний дистрес-синдром – у 9,84% і 10,78% відповідно, гостра ниркова недостатність – у 3,28% і 3,92% відповідно, гостра печінкова недостатність – у 1,64% і 1,96% відповідно, шок – у 1,64% і 0,98% відповідно та аритмічна серцева недостатність – у 1,64% і 1,96% відповідно. При порівнянні цих груп не було виявлено статистично значимих відмінностей у місцевих (p=0,824) і системних (p=0,082) ускладненнях. Згідно з даними дослідження, у 2 групах пацієнтів рівень ТГ у сироватці крові, який досліджували в 1-й день госпіталізації, був високий. Рівні сироваткового панкреатичного ферменту були помірно підвищені, та між групами відмічалася значна різниця у вигляді підвищення втричі рівня амілази у 18,6% пацієнтів групи з рівнем ТГ $\geq 11,3$ ммоль/л у порівнянні з групою ТГ від 5,6 до 11,3 ммоль/л (p=0,149).

У дослідженні в обох групах були проаналізовані характеристики ГТГП у порівнянні з біліарним та алкогольним панкреатитом. У чоловіків поширеність алкогольного панкреатиту була більшою серед пацієнтів групи з рівнем ТГ від 5,6 до 11,3 ммоль/л (97% проти 98%), при цьому ГТГП переважав у групі з рівнем ТГ $\geq 11,3$ ммоль/л (77% проти 68%). Системні ускладнення ГТГП були значно вищими, ніж при біліарному ГП. Рівень амілази був утричі вищим за норму у 21,43% пацієнтів групи ГТГП, але значно нижчим, ніж при біліарному ГП (76%).

Таким чином, це дослідження продемонструвало, що за рівня ТГ $\geq 5,6$ ммоль/л є підстави запідозрити наявність ГТГП, особливо за відсутності жодної іншої етіології ГП. Тяжкість ГТГП безпосередньо корелює з рівнем ТГ. При порівнянні клінічних особливостей ГТГП та біліарного й алкогольного панкреатиту було виявлено, що ступінь тяжкості ГП вищий у групі ГТГП. Середній рівень ТГ при надходженні був значно вищим у пацієнтів із ГТГП (p<0,05). При цьому середній рівень ТГ (2,99 ммоль/л) у пацієнтів

з алкогольним ГП був вищим за верхню межу нормального діапазону, який являє собою помірне підвищення рівня ТГ відповідно до критеріїв, запропонованих Ендокринологічним товариством. Підвищення рівня ТГ спостерігається на ранній стадії ГП будь-якої етіології в 47% випадків [30].

При цьому рівень амілази у 21,43% пацієнтів із ГТГП був утричі вищий за норму. J.L. Camero і співавт. припустили, що гіперліпідемічна сироватка може заважати визначенню амілази *in vitro* або в сироватці цих пацієнтів може бути присутній інгібітор амілази [31]. Послідовні розведення зразка сироваткової амілази можуть зменшити інтерференцію ТГ [32].

Також клініцисти повинні регулярно перевіряти рівні ТГ у пацієнтів із панкреатитом, щоб точно визначити необхідність спеціалізованого лікування. Після встановлення гіпертригліцеридемії як причини панкреатиту досягнення цільового значення ТГ до $\leq 5,6$ ммоль/л може сприяти запобіганню рецидиву ГП [25].

Чітких принципів терапії ГТГП немає. План лікування повинен бути адаптований для кожного пацієнта [6, 33]. Дієта, зміни способу життя та контроль вторинних факторів є ключовими для лікування, а гіполіпідемічні препарати виступають корисним доповненням в довгостроковому лікуванні з метою зниження рівнів ТГ [33].

Дисфункція ПЗ та остеопороз

Згідно з даними деяких досліджень, у 75% пацієнтів із ХП виявлено порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ): остеосклероз – у 10%, остеопенічний синдром I ст. – у 20%, II ст. – у 14%, III ст. – у 17%, остеопороз – у 24% пацієнтів. Так, у дослідженні S.N. Duggan і співавт. (2012) у 34% хворих на ХП (середній вік – 47,9 року) виявлено остеопороз у порівнянні з 10,2% у контрольній групі [34].

Були визначені клінічні фактори ризику остеопорозу, що включають алкогольну залежність, ревматологічну патологію, постменопаузальні ускладнення, тривалий прийом глюкокортикоїдів, порушення функцій нирок і шлунково-кишкові розлади [8, 27]. За результатами деяких досліджень, у 39% жінок із ХП і зниженою МЩКТ остеопенія була зумовлена менопаузою; в 47% відзначалося поєднання постменопаузального та вторинного остеопорозу, а в 14% вторинна остеопенія розвивалася на тлі ХП. Поєднання менопаузи й екзокринної недостатності збільшує ризик розвитку остеопенії майже втричі [9, 14, 27]. Остеопороз та остеопенія найчастіше зустрічаються у хворих на ХП тривалістю понад 10 років (87,5% пацієнтів), а в разі тривалості захворювання до 10 років зниження МЩКТ відзначалося в 38,1% випадків.

Деякі автори вказують, що при зниженні екзокринної секреції ПЗ до 5-10% від норми з'являються виражені стеаторея і креаторея. Стеаторея призводить до мальабсорбції, перш за все жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К. В основі розвитку остеопенії в пацієнтів із дисфункцією ПЗ на тлі метаболічних змін лежать механізми порушення всмоктування вітаміну D та гіпокальціємія. Встановлено, що хронічне запалення в ПЗ супроводжується синтезом прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ) 1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлини), здатних посилювати функціональну активність остеокластів і тим самим стимулювати кісткову резорбцію [27].

Сьогодні можна вважати доведеним положення про центральну роль кальцію в запуску і координації екструзії ферментів клітинами травних залоз [9]. Синтез і транспортування ферментів, електролітів через систему міжклітинних і внутрішньоклітинних мембран енергетично забезпечується АТФ-азною активністю за участю іонів кальцію. Крім того, результати досліджень свідчать, що видалення позаклітинного кальцію пригнічує екструзію амілази ацинарних клітин ПЗ. Про внесок кальцію в секреторну діяльність ПЗ свідчать спостереження, згідно з якими при ХП концентрація кальцію в панкреатичному соку знижується паралельно зменшенню дебету ферментів [2]. Оскільки екструзія ферментів є кальційзалежним процесом, гіпокальціємія зумовлює зменшення стимуляції екзокринної діяльності ПЗ і порушує екскреторну функцію органа.

Дефіцит вітаміну D чинить значний негативний вплив на метаболізм кісткової тканини, що посилюється при тривалому зловживанні алкоголем та недостатності ПЗ. Зниження рівня 25(OH)D₂ призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Згідно з даними деяких досліджень, при обстеженні чоловіків із ХП спостерігалась екзокринна недостатність у 76% випадків, остеопенія – у 48,9%; вторинний гіперпаратиреоз мав місце в 74% хворих з остеопенією, з них у 88% – на тлі дефіциту вітаміну D, лише у 12% вторинний гіперпаратиреоз не був пов'язаний із дефіцитом вітаміну D. Основна форма вітаміну D, 1,25-дигідроксіхолькальциферол, стимулює різні сигнальні шляхи і транспорт кальцію через клітинні мембрани. Вітамін К бере

участь у гамма-карбоксилуванні остеокальцину, який перешкоджає розвитку остеопорозу. Пацієнти з довгостроковим перебігом дефіциту вітамінів К і D можуть бути схильні до остеопорозу [27].

Клінічними проявами дефіциту жиророзчинних вітамінів в організмі можуть бути біль і ламкість кісток, схильність до судомних скорочень м'язів (гіповітаміноз D), порушення в системі згортання крові у вигляді кровоточивості (гіповітаміноз К), зниження зору в темряві, підвищення сухості шкіри (гіповітаміноз А) [22]. Наслідками дефіциту вітаміну D є також зниження абсорбції кальцію, підвищення рівня паратиреоїдного гормону та порушення процесів мінералізації кісткової тканини. Метаболічні захворювання кісток (МЗК) мають неспецифічні симптоми, наприклад міалгію та слабкість. Найчастіше за перебігом захворювання є прихованим і маніфестує на пізніх стадіях остеопоротичними переломами. Попередні дослідження в розвинених країнах показали, що поширеність МЗК у хворих на ХП становила 39%. Також в одному з випробувань у більшості учасників відзначалися явища остеомалії з подальшим формуванням малого обсягу кісткової тканини [7, 21, 27].

Особливості лікування хворих із дисфункцією ПЗ на тлі метаболічно асоційованих захворювань

Згідно з рекомендаціями фахівців-панкреатологів, терапією першої лінії є зміна способу життя (дієтичні рекомендації, фізичні вправи і когнітивна поведінкова терапія). Втрата ваги на 5-10% достатня для зменшення стеатозу ПЗ і поліпшення її функції, але досі відсутні дані щодо впливу модифікації способу життя на фіброз ПЗ. У лікуванні важливе місце займає терапія больового синдрому з використанням анагетиків, антидепресантів, антиоксидантів. З метою зменшення вмісту в крові ХС ЛПНЩ необхідна медикаментозна корекція порушень ліпідного обміну з призначенням статинів, що дає можливість знизити ризик серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень [2, 20].

Для компенсації екзокринної недостатності ПЗ ефективною є замісна ферментна терапія препаратами, що містять панкреатин. Це важливо для перетравлення жиру, що контролює симптоми стеатореї і захищає організм від нестачі жиророзчинних вітамінів.

Слід окремо підкреслити особливості ведення хворих на ЦД типу 3с. При рівнях HbA_{1c} <8% такі пацієнти потребують обов'язкового використання пероральних цукрознижувальних препаратів, однак цих засобів слід уникати при гострих епізодах панкреатиту [8, 15]. Пероральні препарати не застосовуються при фіброзно-кістозному панкреатиті. У рамках цукрознижувальної терапії пацієнтам із ЦД типу 3с, особливо за наявності ІР, у першу чергу призначають препарати метформінового ряду з урахуванням здатності знижувати ризик раку ПЗ [35].

Останніми роками з'явилося ще одне обґрунтування призначення метформіну. Так, встановлено зв'язок ЦД 2 типу та ожиріння з мікробіотою/мікробіомом кишечника, що демонструє провідну роль кишкової мікрофлори в регуляції і патогенезі порушень обміну речовин [20]. Виявлено тісний зв'язок ожиріння і ЦД 2 типу з деякими кишковими бактеріями та бактеріальними генами, на підставі чого запропонована концепція метаболічної інфекції, згідно з якою частина кишкової мікрофлори може вплинути на запальний процес у жировій тканині. S.M. Jandhyala і співавт. (2017) продемонстрували, що порушення травлення при ХП також призводить до зміни мікробіоти кишечника, яка може сприяти пов'язаним з нею метаболічним порушенням [36]. Метформін модулює мікробіоту: збільшує концентрацію *Akkermansia muciniphila* і тривалість життя *Caenorhabditis elegans*, під впливом чого далі регулюються Т-клітинний і цитокіновий механізми субклітинного запалення, пов'язаного з ІР [13].

З огляду на прогресуючий перебіг ХП у пацієнтів із ЦД типу 3с багато цих хворих потребують терапії інсуліном із застосуванням загальних рекомендацій щодо дозування. При фіброзно-кістозному панкреатиті показано, що інсулінотерапія, на відміну від сульфонілсечовини та метформіну, забезпечує не тільки поліпшення контролю глікемії та HbA_{1c}, а й сприяє покращенню функції легень, нутритивного статусу та зниженню смертності [15]. Однак спостерігається і тяжкий перебіг ЦД типу 3с при гострому рецидивуючому панкреатиті з гіпоінсулінемією та гіперглюкагокемією, що вимагає призначення інсулінотерапії. Ці пацієнти мають перебувати під наглядом, адже навіть незначні дози інсуліну призводять до розвитку гіпоглікемічної коми внаслідок дотримання суворої дієти, порушення механізму глюкагонової контррегуляції і наявності синдрому мальабсорбції.

Приступаючи до корекції екзокринної недостатності, слід пам'ятати про дефіцит ліпази, який розвивається

рано і більш виражено в порівнянні з іншими ферментами. Ліпаза в порівнянні з амілазою і протеазами більшою мірою піддається протеолітичному гідролізу. Недостатність панкреатичних протеаз може бути компенсована кишковими протеазами, панкреатичної амілази – амілазами слини і кишечника. Компенсаторні можливості слиної і шлункової ліпаз значно нижчі й не можуть запобігти появі стеатореї при панкреатичній недостатності.

Сьогодні доведено вплив препарату Пангрол® у формі вкритих функціональною кислотостійкою мембраною мінітаблеток, що виготовлені за інноваційною технологією Eurand Minitabs®, завдяки якій мають однаковий розмір (приблизно 2×2 мм).

Подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове перехресне дослідження U. Halm і співавт. довело еквівалентність панкреатину у формі мінімікросфер і мікросфер при панкреатичній недостатності [37].

Процес активації панкреатичних ферментів із монорозмірних мінітаблеток відбувається своєчасно і саме там, де потрібно: в шлунку розпочинається розчинення капсули, що забезпечує швидке вивільнення кислотостійких монорозмірних мінітаблеток. Маленький розмір мінітаблеток забезпечує їх рівномірне перемішування з їжею в шлунку і миттєву евакуацію з нього, а у дванадцятипалій кишці – швидке і повне вивільнення панкреатичних ферментів із монорозмірних мінітаблеток, завдяки чому досягаються контроль швидкості вивільнення ліпази, рівномірність перемішування з їжею й оптимальна активація ферментів.

Більш високе і повне вивільнення ліпази препаратом Пангрол® доведено *in vitro* при дуоденальному рН у порівнянні з референтним препаратом. Висока кислотостійкість кишково-розчинних мінітаблеток Пангрол® виправдовує широкий спектр терапевтичних можливостей для компенсації зовнішньосекреторної недостатності ПЗ різної етіології на тлі метаболічно асоційованих захворювань.

Як спрогнозувати ефективність замісної ферментної терапії? Що її визначає? Поза сумнівом, доза і тривалість замісної терапії визначають довгостроковий прогноз. Важливо, щоб пацієнт із дисфункцією ПЗ на тлі метаболічно асоційованих захворювань отримував не менш ніж 25 000-40 000 міжнародних одиниць (МО) ліпази на основний прийом їжі та 10 000-25 000 МО ліпази на проміжний прийом. Ефективність замісної ферментної терапії вища при призначенні ферментів під час їди або відразу після неї.

Критеріями оцінки ефективності призначення ферментів ПЗ зазвичай є клінічні показники: купірування діареї, нормалізація диспепсичних симптомів і трофологічного статусу. У пацієнтів із відсутністю ефекту від лікування можуть використовуватися лабораторні методи контролю: кількісне визначення нейтрального жиру в калі й дихальна проба з міченим C¹³-триолеїном. Для визначення ефективності замісної терапії можна використовувати також показники трофологічного статусу (рівень ретинол-зв'язуючого білка, транстиретин, абсолютне число лімфоцитів за відсутності інших причин для лімфоцитопенії). Призначення в середньому 40 000 МО ліпази на прийом їжі протягом одного року забезпечує нормалізацію всмоктування жирів, значне підвищення маси тіла, нормалізацію рівня ретинол-зв'язуючого білка і преальбуміну в більшості пацієнтів із ХП.

Питання безпеки тривалої терапії панкреатичними ферментами, як і раніше, непокоїть не тільки пацієнтів, а й лікарів. Перш за все варто згадати, що у відповідь на прийом їжі у фізіологічних умовах ПЗ виробляє від 500 тис. до 1 млн МО ліпази. Крім того, ще в 1998 р. H. Friess і співавт. у рандомізованому клінічному дослідженні продемонстрували відсутність достовірних ознак порушення ендокринної функції ПЗ, а також морфологічних змін у ній на тлі 4-тижневого використання 360 тис. МО ліпази на добу. Було відзначено, що в здоровій ПЗ не відбуваються функціональні пристосувальні реакції на тлі ферментної замісної терапії панкреатину у великих дозах [39].

Замісна ферментна терапія на сьогодні є обов'язковим компонентом лікування пацієнтів із метаболічно асоційованими захворюваннями (ожиріння, ЦД, дисліпідемія), що дозволяє не тільки зберегти функціонально активними ті зони ПЗ, які не піддалися ушкодженню, а й повноцінно відшкодувати втрати, зумовлені метаболічними розладами в цілому. Тривала замісна ферментна терапія є не лише запорукою протирецидивного лікування ХП, а й дозволяє вплинути як на якість, так і на тривалість життя цих пацієнтів.

Таким чином, якомога більш раннє виявлення дисфункції ПЗ на тлі метаболічних порушень (ЦД усіх типів, дисліпідемії, ожиріння, остеопорозу) є важливим атрибутом ведення таких хворих і диктує своєчасне призначення комплексних профілактичних втручань для запобігання прогресування розладів ПЗ та розвитку ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Мезим® – після їжі легше з ним!



Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед прийомом ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування

Мезим® форте 10000 від 11.05.2018 № 908 та проконсультуйтеся з лікарем. **Діюча речовина:** 1 таблетка кишковорозчинна містить порошок із підшлункових залоз (свиней) 80,00–111,111 мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 7500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 375 ОД ЄФ. **Показання для застосування.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. Р.П. МОЗ України № UA/7977/01/01. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до панкреатину свинячого походження, азорубінового лаку або до інших допоміжних речовин препарату. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення (але епізодичне застосування можливе у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти при наявності розладів функції підшлункової залози). Препарат не слід застосовувати хворим з обтураційною непрохідністю кишечника. **Побічні ефекти.** Тахікардія та інші.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська,29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89

UA_MEZ-10-2018-V1-visual затв. 10/09/2018



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я