

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті та шляхи її корекції

На сьогодні корекція зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології, незважаючи на достатній досвід її вивчення. Саме тому ведення таких хворих є непростим завданням навіть для досвідчених лікарів і потребує надзвичайно ретельного підходу.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень» президент Української гастроентерологічної асоціації, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник представив доповідь, під час якої докладно розглянув актуальні аспекти ведення пацієнтів із ЦД та екзокринною недостатністю ПЗ.

Загальновідомо, що у хворих на хронічний панкреатит розвивається особлива форма ЦД – 3 типу, спричинена запальним і фіброзним ушкодженням острівцевих клітин. На відміну від ЦД 1 типу, ЦД 3 типу супроводжується дифузним ураженням ендокринної частини ПЗ, що є наслідком ушкодження як β -клітин, так і α - й PP-клітин. Окрім того, ця форма ЦД характеризується вираженими порушеннями екзокринної функції, що проявляється розладами всмоктування поживних речовин зі шлунково-кишкового тракту, зниженням секреції інкретинів і зменшенням виділення інсуліну (Pisciucchi M. et al., 2015).

Варто зазначити, що недостатність екзокринної функції ПЗ нерідко розвивається й серед осіб, які страждають на ЦД 1 типу. Деякі дані свідчать про те, що розповсюдженість тяжкої та помірної зовнішньосекреторної недостатності ПЗ на ранніх стадіях ЦД 1 типу становить приблизно 10-45% (Laas M. et al., 2004; Canway S. et al., 2000). Окрім того, в деяких дослідженнях було встановлено безпосередній зв'язок зовнішньосекреторної недостатності з тривалістю діабету, раннім його початком і застосуванням інсуліну, а також чоловічою статтю та віком хворих (табл. 1). Такі порушення в цієї категорії пацієнтів мають багатофакторний характер і проявляються:

- ✓ відсутністю трофічної дії інсуліну та, ймовірно, глюкагону й соматостатину на ацинарні клітини;
- ✓ безпосередньою участю екзокринної частини в автоімунному руйнуванні острівцевих клітин;
- ✓ наявністю розладів ентероанкреатичного рефлексу внаслідок вегетативної діабетичної нейропатії;
- ✓ гіпоксичною недостатністю екзокринної тканини внаслідок мікросудинного ушкодження.

Таблиця 1. Дослідження екзокринної недостатності ПЗ за фекальною еластазою у хворих на ЦД 1 типу

Дослідження	Кількість учасників	Частота екзокринної недостатності ПЗ	Фактори, пов'язані з екзокринною недостатністю ПЗ
Hardt і спів-авт. (2003)	697	Еластаза <200 = 35,9% Еластаза <100 = 19,9%	• Зв'язок із тривалістю діабету, раннім його початком і використанням інсуліну • Немає зв'язку з віком і статтю
Ewald і спів-авт. (2007)	546	Еластаза <100 = 21,1%	Не досліджені
Rathmann і спів-авт. (2001)	544	Еластаза <200 = 30,3% Еластаза <100 = 11,9%	• Зв'язок із низьким індексом маси тіла й підвищеним HbA _{1c} • Відсутність зв'язку з тривалістю діабету, підвищеним індексом маси тіла, вживанням інсуліну, віком, статтю та курінням або вживанням алкоголю

Механізм розвитку екзокринної недостатності ПЗ в осіб із ЦД 2 типу є аналогічним такому, як при ЦД 1 типу. Зокрема, за відсутності автоімунного ушкодження й недостатності вироблення інсуліну ключову роль в індукції атрофії ПЗ та її фіброзу відіграють нейропатія й ушкодження судин. Окрім того, безпосередньою причиною порушення зовнішньосекреторної функції у хворих на ЦД 2 типу є втрата десмосом і адгезивних з'єднань між острівцевими й ацинарними клітинами на тлі фібротичних змін і ремоделювання острівцево-ацинарної архітектури ПЗ.

Окремо варто відзначити дані деяких досліджень, які свідчать про те, що розвиток ендокринної недостатності ПЗ у цієї категорії пацієнтів був безпосередньо пов'язаний із тривалістю діабету, раннім початком і використанням інсуліну, а також низьким індексом маси тіла й високими значеннями HbA_{1c} (табл. 2).

Таблиця 2. Дослідження екзокринної недостатності ПЗ за фекальною еластазою у хворих на ЦД 2 типу

Дослідження	Кількість учасників	Частота екзокринної недостатності ПЗ	Фактори, пов'язані з екзокринною недостатністю ПЗ
Hardt і спів-авт. (2003)	697	Еластаза <200 = 35,9% Еластаза <100 = 19,9%	• Зв'язок із тривалістю діабету, раннім початком і використанням інсуліну • Немає зв'язку з віком і статтю
Ewald і спів-авт. (2007)	546	Еластаза <100 = 21,1%	Не досліджені
Rathmann і спів-авт. (2001)	544	Еластаза <200 = 30,3% Еластаза <100 = 11,9%	• Зв'язок із низьким індексом маси тіла й підвищеним HbA _{1c} • Відсутність зв'язку з тривалістю діабету, підвищеним індексом маси тіла, вживанням інсуліну, віком, статтю та курінням або вживанням алкоголю
Larger і спів-авт. (2012)	472	Еластаза <200 = 20% Еластаза <100 = 12%	• Зв'язок із низьким індексом маси тіла й використанням інсуліну • Немає зв'язку з тривалістю діабету та підвищеним HbA _{1c}

Зважаючи на зазначені дані, можна зробити висновок, що основними чинниками, котрі провокують розвиток екзокринної недостатності ПЗ серед хворих на ЦД, є:

- ✓ чимала тривалість захворювання;
- ✓ значна потреба в інсуліні та поганий контроль глікемії;
- ✓ тяжкий перебіг ЦД.

Для ЦД 2 типу тяжка форма зовнішньосекреторної недостатності пов'язана насамперед із розвитком системних уражень: вегетативної нейропатії й ушкодження мікросудин, розвитком фіброзу й атрофії ПЗ, втратою зв'язку по острівцево-ацинарно-протоковій осі та гастроентеропанкреатичній системі. Натомість тяжка екзокринна дисфункція ПЗ при ЦД 1 типу з'являється внаслідок автоімунного ураження острівцевих клітин, що зумовлює зниження рівня інсуліну, а отже, зменшення трофічної дії останнього на екзокринні клітини. Ураховуючи комбінацію вищезазначених факторів, поширеність екзокринної недостатності ПЗ є вищою серед осіб із ЦД 1 типу порівняно з тими, хто страждає на ЦД 2 типу (приблизно 60 проти 30% випадків).



Європейські рекомендації з ведення хронічного панкреатиту (2017) є одними з настанов, яких широко дотримуються клініцисти при веденні пацієнтів із ЦД і супутньою екзокринною недостатністю ПЗ у всьому світі, згідно з якими призначення замісної терапії потребує обов'язкового дотримання певних вимог і врахування дослідження нутритивного статусу (рівень доказів 1А). Зокрема, під час призначення ферментних препаратів слід обов'язково враховувати такі фактори, як перемішування їх з їжею й евакуація зі шлунка, перемішування з дуоденальним умістом і швидке їх вивільнення у дванадцятипалій кишці. Крім того, прийом пероральних ферментних препаратів, які традиційно використовуються для корекції екзокринної недостатності ПЗ, слід обов'язково розподіляти між основними прийомами їжі та перекусами (рівень доказів 1А). Так, мінімальна доза ліпази має становити від 40 000 до 50 000 МО



I.M. Скрипник

на основний прийом і 50% від цієї дози – на перекус. Уживати такі ліки рекомендовано саме під час їди. Окремо варто підкреслити, що при обранні замісної ферментної терапії перше місце посідають капсульовані ферментні препарати, причому застосування мінітаблеток розміром 2,2-2,5 мм є таким же ефективним (рівень доказів 1В).

Замісна ферментна терапія звичай проводиться за вимогою та призначається у зв'язку з наявністю транзитного порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ нетривалим курсом терміном на 2 тиж. У деяких випадках курсове призначення ферментних препаратів використовують також із метою відновлення зовнішньосекреторної функції на тлі хронічного панкреатиту, при цьому термін такого лікування має становити 3 міс. У разі стійкої незворотної зовнішньосекреторної недостатності ПЗ серед пацієнтів із ЦД необхідним є використання замісної ферментної терапії на постійній основі (рівень доказів 1В).

Окремо варто також відзначити доведений позитивний вплив замісної ферментної терапії на компенсацію глікемії. Зокрема, в дослідженні Юзвенко та співавт. (2010) було виявлено, що корекція порушень екзокринної функції ПЗ у хворих на ЦД знижувала рівень глікованого гемоглобіну приблизно на 17%. Важливим є й те, що пероральна ферментозамісна терапія серед цієї категорії пацієнтів забезпечувала кращий контроль ЦД, що проявлялося достовірним зниженням рівня постпрандіальної глікемії в плазмі крові та концентрації глікованого гемоглобіну, зменшувала болі в животі, діарею, стеаторею й метеоризм, а також поліпшувала трофічну функцію та загальну якість життя.

На сьогодні одним із найкращих ферментних комплексів, які широко застосовуються з метою лікування станів, пов'язаних із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, є препарат Мезим® капсули. Цей лікарський засіб виготовлений за інноваційною технологією Eurand Minitabs®, завдяки котрій досягається однаковий розмір мінітаблеток (2x2 мм) та їх покриття функціональною мембраною. Препарат дає змогу контролювати швидкість вивільнення ліпази, а також забезпечувати рівномірність переміщення ферментів із хімусом, покращуючи трофічну функцію (Kolodziejczyk M.K. et al.).

Призначення препарату Мезим® капсули у формі мінітаблеток забезпечує своєчасне вивільнення панкреатичних ферментів у потрібному місці гастроінтестинальної системи. Під дією рН шлунка відбуваються розчинення капсули та швидке вивільнення монорозмірних мінітаблеток; їхній малий діаметр забезпечує рівномірне перемішування з їжею й одночасну евакуацію в наступні відділи шлунково-кишкового тракту, де надалі відбувається повне вивільнення панкреатичних ферментів. Окрім того, застосування ферментних препаратів у вигляді мінітаблеток Мезим® капсули покращує абсорбцію жирів і забезпечує цим краще засвоєння жиророзчинних вітамінів, преальбуміну та феритину.

Отже, серед хворих на ЦД ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ частіше характеризується легким або помірним ступенем тяжкості. Ця патологія вираженіша при ЦД 1 типу та супроводжується зниженням синтезу протеолітичних ферментів, атрофією тіла ПЗ і виробленням антитіл до клітин острівців за рахунок автоімунних механізмів. Натомість при ЦД 2 типу частота зовнішньосекреторної недостатності є нижчою й характеризується зниженням синтезу амілази та гідрокарбонатів. Окрім того, саме ЦД 2 типу як самостійно, так і у складі метаболічного синдрому може брати безпосередню участь у розвитку недостатності екзокринної функції ПЗ не так через дисбаланс впливу інсуліну й ангіопатії, як через розвиток хронічного панкреатиту та ЦД 3 типу.

Застосування замісної ферментної терапії у вигляді препарату Мезим® капсули серед осіб із ЦД дає змогу забезпечити адекватну корекцію екзокринної недостатності ПЗ, що є важливою передумовою сприятливого перебігу захворювання та кращої якості життя таких хворих.

Підготувала Лілія Нестеровська