

Замісна ферментна терапія в хворих на цукровий діабет з екзокринною панкреатичною недостатністю

В березні відбулася науково-практична конференція «Пацієнт у ракурсі міждисциплінарного погляду», під час проведення якої доцент кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Ігор Ярославович Лопух виступив із доповіддю «Екзокринна панкреатична недостатність у хворих на діабет: причини, можливості корекції».



І.Я. Лопух

Питання гастроентерологічних проблем у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) постають дуже гостро; про їх зростання свідчить статистика. Поширеними симптомами при ЦД є нудота, блювання, диспепсія, здуття живота, абдомінальний біль тощо. Часто водночас страждає підшлункова залоза, причому в основі її екзокринної недостатності можуть бути не тільки панкреатичні причини, а й метаболічні зміни, зумовлені ЦД.

Фактори сприяння патології органів травлення при ЦД є такими: розлади взаємодії осі «мозок – ШКТ», автономна (вагальна) і периферична нейропатія (гіпосенситивність, розлади моторики), структурні та функціональні розлади центральної нервової системи (діабетична енцефалопатія), порушення постпрандіального артеріального кровотоку (зокрема, в басейні *a. mesenterica*), гостра й хронічна дисглікемія, а також препарати фармакотерапії ЦД (Quan C., Talley N.J. et al., 2008).

В Європейському консенсусі (2017) йдеться про те, що причинами екзокринної панкреатичної недостатності можуть бути недостатність (відсутність) стимулів до секреції панкреатичного соку, зменшення кількості ацинарних клітин, швидке руйнування ферментів (в т. ч. ліпази) в тонкій кишці, недостатнє змішування панкреатичного секрету з їжею, асинхронія між моторною і секреторною функціями органів травлення, неадекватна відповідь на стимули. Ці стани можуть бути наслідком гострого і хронічного панкреатиту, муковісцидозу, раку підшлункової залози, операції панкреатектомії, метаболічних хвороб, зокрема ЦД 1 та 2 типу; запальних хвороб кишечника, післяопераційних станів (гастректомія, панкреатодуоденальна резекція, резекція тонкої кишки), целіакії, синдрому Золлінгера – Еллісона, інволютивних змін підшлункової залози (HaPanEU, 2017).

У зазначеному протоколі також зафіксовано важливість діагностики екзокринної панкреатичної недостатності. З огляду на значну резервну здатність підшлункової залози легка та середня екзокринна недостатність може бути певний час компенсованою. Однак пацієнти з компенсованою екзокринною недостатністю також мають підвищений ризик нутритивних дефіцитів, зокрема жиророзчинних вітамінів, із відповідними клінічними наслідками. Рекомендована ретельна нутритивна оцінка для своєчасного виявлення ознак мальабсорбції.

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози зумовлює мальдигестію (абдомінальний біль, стеаторея) та мальабсорбцію (діарея, поліфекалія, втрата маси тіла). Ці стани спричиняють порушення кишкового біоценозу, дефіцит вітамінів А, С, D, К і мінералів Са, Fe, зниження імунітету, розвиток серцево-судинних ускладнень. Це, своєю чергою, стає причинами зниження якості та тривалості життя, інвалідизації, ранньої смерті пацієнтів.

Також рекомендовано оцінювати серологічні маркери мальнутриції: рівні гемоглобіну, альбуміну, преальбуміну, ретинолзв'язувального білка, вітаміну D, мінералів (Mg, Zn, Fe) (Lindkvist et al., 2012).

У настанові ESPEN із клінічного харчування при гострому та хронічному панкреатиті (2020) зазначено, що ризик виникнення мальнутриції у разі хронічного панкреатиту є дуже високим. Ключовими причинами її розвитку є панкреатична недостатність, абдомінальний біль, вживання алкоголю, недостатнє споживання їжі, ЦД і куріння. Пацієнтам слід проводити скринінг мікро- та макронутриєтивних дефіцитів щонайменше кожні 12 міс.

Для об'єктивної діагностики екзокринної панкреатичної недостатності проводяться такі лабораторні та інструментальні тести:

- визначення фекальної еластази (панкреатоспецифічний фермент; не модифікується під час проходження кишечника; є стабільним за кімнатної температури – $N > 200$ мкг/г);

- кількісна оцінка виділення жиру в калі (коефіцієнт абсорбції жиру – КАЖ) – в нормі складає 4-5 г/100 г; цей метод є золотим стандартом діагностики екзокринної панкреатичної недостатності; передбачає дієту з умістом жиру 100 г/добу впродовж 5 днів; збір усіх порцій калу – протягом останніх 72 год;

- ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест (^{13}C -MTG-BT) – неінвазійний тест із вживанням харчового субстрату з ізотопом ^{13}C ; у процесі травлення і подальшого метаболізму трансформується в $^{13}\text{CO}_2$ і виводиться дихальною системою;

- секретин-стимульований МРХП-тест – визначення міри розширення панкреатичної протоки протягом 10 хв після введення секретину та кількості панкреатичного секрету в ДПК; повторні знімки – кожні 30 с, оральне контрастування.

Існує багато досліджень і метааналізів, які засвідчують, що в пацієнтів із ЦД (як 1, так і 2 типу) спостерігається зниження рівня фекальної еластази, яке прогресує залежно від тривалості ЦД. Визначення фекальної еластази визнано найбільш оптимальним високоспецифічним об'єктивним методом діагностики екзокринної панкреатичної недостатності (Philip D. Hardt, Nils Ewald, 2011).

У пацієнтів із ЦД 1 типу екзокринна панкреатична недостатність виникає рано, причому 10% хворих мають тяжку форму, 45% – помірну форму недостатності. Додатковими факторами ризику виникнення і ступеня тяжкості панкреатичної недостатності є рання поява ЦД 2 типу, тривалість хвороби, високі рівні HbA_{1c} (Piciocchi Matteo et al., 2015).

В одному з відносно нещодавніх досліджень продемонстровано кореляційний зв'язок між ступенем декомпенсації ЦД і певними супутніми порушеннями (ретинопатія, нейропатія, порушення вітальних функцій), а також такими показниками, як FBC, PPBS, HbA_{1c} . Висновок дослідників: що вищим є ступінь декомпенсації діабету, то вищим буде рівень екзокринної панкреатичної недостатності (Prasanna Kumar H.R. et al., 2018).

До біохімічних метаболічних патофізіологічних процесів, що сприяють розвитку екзокринної панкреатичної недостатності, належать зниження секреції ендогенного інсуліну, здатності регулювати метаболізм глюкози, а також експресії мікроДНК амілази – зменшення синтезу та вивільнення ферменту, зниження цитозольної концентрації кальцію, магнію, активності Na^+/K^+ -АТФази і тирозинкінази, нечутливість холецистокінінових рецепторів панкреатичних ацинарних клітин (Vujasinovic M. et al., 2016).

Існують певні гіпотези щодо виникнення екзокринної панкреатичної недостатності в хворих на ЦД. В основі патогенезу лежить дія інсуліну, який чинить трофічний ефект на тканину підшлункової залози, тоді як його нестача може зумовлювати її атрофію. Гормони острівців підшлункової залози чинять регуляторний вплив на екзокринну тканину підшлункової залози; ця функція може погіршуватися в хворих на ЦД. Діабетична автономна нейропатія, специфічна в межах підшлункової залози, може сприяти порушенню ентероанкреатичних рефлексів. Діабетична ангіопатія зумовлює погіршення кровопостачання підшлункової залози, ішемію та сприяє розвитку фіброзу й атрофії її тканини. Підвищена концентрація контрінсулярних гормонів і пептидів, зокрема глюкагону та соматостатину, може пригнічувати екзокринну функцію підшлункової залози. Діабетичний ацидоз може бути одним з етіологічних чинників панкреатиту. Можливе одночасне вірусне, автоімунне чи генетично опосередковане ураження екзокринної та ендокринної тканини підшлункової залози (Vujasinovic M. et al., 2016).

Відповідно до європейських настанов (HaPanEU, 2017) препарати вибору для лікування екзокринної панкреатичної недостатності – кишкоровозчинні мікросфери чи мінімікросфери < 2 мм. Окрім того, ефективними є мікро- чи мінітаблетки діаметром 2,3-2,5 мм. Оптимальна доза для основних панкреатичних ензимів складає 40000-50000 PhU ліпази на основний прийом їжі та половинна доза передбачена для перекусів. Перевіреном у клінічній практиці препаратом, який відповідає усім цим критеріям, є Мезим® капсули (10000/25000). Розчинення капсули в шлунку забезпечує швидке вивільнення кислотостійких монорозмірних мінітаблеток; їх малий розмір забезпечує рівномірне переміщення з їжею в шлунку та одномоментну евакуацію з нього. В дванадцятипалій кишці відбувається швидке та повне вивільнення панкреатичних ферментів.

Мінітаблетки препарату Мезим® капсули виготовлені за інноваційною технологією Eurand Minitabs®, завдяки чому мають однаковий діаметр (2 мм); вкриті функціональною оболонкою, що забезпечує контроль швидкості вивільнення ліпази в складі панкреатину, рівномірність перемішування з їжею та оптимальну активацію ферментів. Завдяки цій технології капсули вивільняються своєчасно, повною мірою та за правильного рН.

Рекомендована стартова доза для дітей віком до 4 років – 1000 ОД ліпази/1 кг маси тіла/добу, а для дітей віком > 4 роки – 500 ОД ліпази/1 г жирів у добовому об'ємі їжі. Дітям шкільного віку та підліткам рекомендується 10000-25000 ОД на прийом їжі.

Практика показує, що при хронічному панкреатиті ефективність замісної ферментної терапії у хворих на ЦД зазвичай є нижчою, що може потребувати корекції дози та подальшого ретельного контролю ефективності лікування.

До методів оцінки ефективності замісної ферментної терапії належать аналіз клінічних і лабораторних ознак зменшення проявів мальнутриції, КАЖ, (жирно) кислотний стеатокрит, ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест (^{13}C -MTG-BT). Однак проведення більшості таких тестів в Україні обмежено відсутністю лабораторних можливостей.

Згідно з європейськими настановами (HaPanEU, 2017), для оцінки ефективності замісної ферментної терапії достатньо оцінити нормалізацію нутритивних показників і зменшення клінічних проявів. Якщо симптоми зберігаються за адекватної терапії, для оцінки ефективності лікування рекомендовано провести функціональні дослідження (^{13}C -MTG-BT, кислотний стеатокрит або визначення КАЖ).

Висновки

- Екзокринна панкреатична недостатність присутня в значній кількості (30-50%) хворих на ЦД 1 та 2 типів.
- У хворих із ЦД 1 типу екзокринна панкреатична недостатність корелює з тяжкістю захворювання.
- Замісну ферментну терапію слід розглядати як один із перспективних методів компенсації нутритивних порушень і дефіцитних станів у хворих на ЦД.
- Для проведення замісної ферментної терапії рекомендовано застосовувати ферментні препарати IV покоління (Мезим® капсули 10 000/25 000).
- Ефективність замісної ферментної терапії у хворих на ЦД зазвичай є нижчою, ніж при хронічному панкреатиті (гастропарез, діабетична ентеропатія), що може потребувати корекції дози, ретельного контролю ефективності лікування.

Підготував Олександр Соловійов

