

# Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті: патогенез, клінічні прояви та принципи лікування

8 грудня 2021 року Всеукраїнська Асоціація безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів за підтримки Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика провела науково-практичну фахову школу-семінар з онлайн-трансляцією «Здоров'я нації в XXI столітті», де розглядалися тільки актуальні знання, засновані на засадах доказової медицини та сучасних клінічних протоколах. Слухачі мали змогу почути доповіді провідних експертів про особливості діагностики COVID-19 на догоспітальному етапі, «гострі» питання пульмонології в умовах пандемії, клінічні аспекти неврології, менеджмент серцево-судинних ризиків, актуальні питання на амбулаторному прийомі, клінічну діагностику та лікування у гастроентерологічній практиці. Президент асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук, доцент Олег Віталійович Швець представив слухачам важливу та обґрунтовану доповідь «Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті». Для зручності сприйняття цієї цікавої та актуальної для практикуючого лікаря теми пропонуємо її у форматі «питання – відповідь».



O.V. Швець

**?** **Яке сучасне визначення поняття зовнішньосекреторної (екзокринної) недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ)? Які її основні причини?**

ЗНПЗ визначається недостатньою продукцією екзокринних панкреатичних ферментів (амілаз, протеаз та ліпаз) та/або бікарбонату натрію, що зумовлює порушення перетравлення та всмоктування нутрієнтів. Розрізняють первинні та вторинні причини ЗНПЗ. До первинних відносять цукровий діабет (ЦД), хронічний панкреатит (ХП), рак підшлункової залози (ПЗ), хірургічні втручання на ПЗ, муковісцидоз. Вторинними чинниками патології є целіакія, хвороба Крона, операції на шлунку, синдром короткої кишки, синдром Золлінгера – Еллісона.

**?** **Чому виникає ЗНПЗ при ЦД? Чи залежить її поширеність від типу ЦД та тривалості хвороби?**

Існує тісний анатомічний і фізіологічний взаємозв'язок між ацинусами ПЗ та структурами острівців Лангерганса, тому патологічні процеси в екзокринному апараті ПЗ зумовлюють порушення ендокринної функції й навпаки.

При ЦД часто спостерігаються розлади зовнішньосекреторної функції та морфології ПЗ, характерні для алкогольного та ідіопатичного ХП. Було запропоновано кілька гіпотез, які могли б пояснити подібні взаємодії. Так, гіперглікемія сприяє активації та проліферації панкреатичних зірчастих клітин, які стимулюють вироблення колагену, а гіпоінсулінемія пригнічує диференціювання ацинарних клітин та синтез ферментів ПЗ. Ці зміни призводять до прогресування фіброзу, заміщення функціональної паренхіми, що супроводжується посиленням екзокринної та ендокринної недостатності (L. Szako et al., 2009). У дослідженні G. Groger та співавт. (1995) було продемонстровано, що при ЦД 1 типу 50% пацієнтів мають атрофічні та фібротичні зміни ПЗ, а також жирову інфільтрацію й втрату ацинарних клітин. Зміни проток ПЗ визначаються у 76% пацієнтів незалежно від типу ЦД та тривалості хвороби. Концентрація панкреатичної еластази 1 знижена у 40,7% пацієнтів із ЦД 1 типу та у 27% у випадку ЦД 2 типу. Більш тяжкий дефіцит інсуліну та вища поширеність мікровазкулярних ускладнень при ЦД 1 типу зумовлює більш суттєве погіршення екзокринної функції ПЗ. ЗНПЗ також корелює з більшою тривалістю діабету та меншим індексом маси тіла.

**?** **Які основні механізми розвитку ЗНПЗ при ЦД?**

Згідно з сучасним систематичним оглядом 2018 року, механізм порушення екзокринної функції ПЗ при ЦД 1 та 2 типу пов'язаний із наступними чинниками:

- 1) зниження трофічного впливу інсуліну на ацинарну тканину ПЗ, що викликає атрофію органу;
- 2) гостра гіперглікемія пригнічує базальне та холецистокінін-стимульоване вивільнення панкреатичних ферментів за інсулінонезалежним механізмом;
- 3) активація панкреатичних зірчастих клітин відіграє ключову роль у розвитку фіброзу ПЗ;
- 4) нестача інших гормонів (глюкагону, соматостатину) викликає дисрегуляцію синтезу ферментів і, як наслідок, екзокринну;
- 5) діабетична мікроангіопатія призводить до недостатньої перфузії внаслідок локальної мікроангіопатії, що спричинює ішемію екзокринної ПЗ, а згодом фіброз, атрофію та ЗНПЗ;
- 6) діабетична автономна нейропатія зумовлює порушення ентеропанкреатичних рефлексів;
- 7) вірусні інфекції;
- 8) аутоімунні процеси;
- 9) генетичні зміни можуть збільшити одночасне ураження екзокринної та ендокринної тканини ПЗ (G. Zsori et al., 2018).

**?** **Які клінічні симптоми характерні для ЗНПЗ?**

Основними клінічними проявами ЗНПЗ є нудота, здуття, діарея, стеаторея, втрата маси тіла (M.R. Struyenberg et al., 2017). Дані щодо поширеності диспепсичних симптомів у пацієнтів із ЦД обмежені. У недавньому огляді клінічної практики Cummings та співавт. (2015) обстежили 288 пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу. У 24% хворих виявили один або кілька симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (стеаторею, втрату маси тіла,

5-й, 6-й, 7-й тип випорожнень за Бристольською шкалою), що узгоджувалося з діагнозом екзокринної недостатності. Серед цих пацієнтів 42% мали низький рівень фекальної панкреатичної еластази 1, який відповідав середньому або тяжкому перебігу ЗНПЗ. Походження абдомінальних симптомів при ЦД не завжди пов'язано тільки з ЗНПЗ та стеатореєю, вони можуть бути наслідком побічних ефектів метформіну, синдромом надмірного бактеріального росту в тонкій кишці, автономної нейропатії кишечника або супутньої целіакії, що значно ускладнює диференційну діагностику патології за клінічними проявами. Загалом імовірність наявності ЗНПЗ вважається високою у пацієнтів із ЦД, які мають симптоми кишкової диспепсії, ознаки мальнутриції та поганий контроль глікемії, незважаючи на адекватну терапію, дієту і комплайнс (V. Terzin et al., 2014).

**?** **Які сучасні методи використовують для підтвердження ЗНПЗ при ЦД?**

До сучасних методів діагностики ЗНПЗ у закордонній практиці належать: ендоскопічні функціональні панкреатичні тести, які є золотим стандартом, оскільки дозволяють оцінити секрецію ферментів і бікарбонатів прямим методом; визначення коефіцієнту абсорбції жиру; секретинстимульована магнітно-резонансна холангіопанкреатографія; дослідження концентрації фекальної панкреатичної еластази 1; <sup>13</sup>C-тригліцеридний дихальний тест, який допомагає не тільки оцінити активність ліпази в просвіті дванадцятипалої кишки, а й встановити ефективність замісної ферментної терапії (ЗФТ). В Україні широко використовуються лише останні 2 методи. Нині для виявлення ЗНПЗ розглядають можливість застосування генетичних тестів, які демонструють зміни експресії генів, відповідальних за продукцію сигнальних протеїнів у ПЗ.

**?** **Які стратегії лікування ЗНПЗ у пацієнтів із ЦД є ефективними?**

Ключові акценти в лікуванні ЗНПЗ при ЦД включають попередження мальабсорбції нутрієнтів за допомогою адекватних доз ферментів під час кожного прийому їжі на постійній основі, корекцію втраченої маси тіла, яка є ознакою білково-енергетичної недостатності, шляхом збалансованої дієти, контроль глікемії. Оскільки поганий контроль глікемії асоціюється з некомпенсованою ЗНПЗ, необхідний регулярний моніторинг виконання рекомендацій з лікування ЦД, дієти та ЗФТ. Пацієнтам із ЦД та ЗНПЗ варто уникати рестриктивної дієти, що призводить до погіршення нутритивного статусу. Рекомендують споживати стабільну кількість вуглеводів та обмежити вживання цукру, припинити куріння та вживання алкоголю. Варто зауважити, що дієта № 5 за Певзнером, яка раніше широко застосовувалася у хворих на ЦД, на сьогоднішній день не відповідає принципам доказової медицини, оскільки не враховує можливостей сучасної фармакотерапії, не базується на об'єктивному трофологічному статусі пацієнта, використовує шаблонний підхід, не приділяючи уваги індивідуальним особливостям хворої людини, запроваджує необґрунтовані заборони, значно зменшуючи задоволення від прийому їжі, має незадовільний комплаєнс. Згідно з сучасними рекомендаціями, основою лікувального харчування пацієнтів із захворюваннями органів травлення є індивідуально адаптована збалансована дієта. Виключаються тільки ті харчові продукти, які не належать до здорових або погано переносяться. Такий підхід з урахуванням харчового статусу пацієнта в залежності від індивідуальних потреб в енергії та нутрієнтах у комплексі з ефективною фармакологічною терапією наближає харчування до оптимального. У 2016 р. у ретроспективному аналізі подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження група вчених під керівництвом професора D.C. Whitcomb виявила, що застосування ЗФТ зумовлює достовірне зменшення постпрандіальної глікемії та кількості глікованого гемоглобіну порівняно з вихідними рівнями після шестимісячного спостереження у пацієнтів із ЦД, асоційованим із калькульозним панкреатитом.

**?** **Які показання до застосування ЗФТ?**

Відповідно до Об'єднаних європейських гастроентерологічних рекомендацій з діагностики та лікування хронічного

панкреатиту (HaPanEU), ЗФТ показана пацієнтам із ХП та ЗНПЗ за наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції. Рекомендують ретельна нутритивна оцінка для виявлення ознак мальабсорбції (сильне погодження). Враховуючи значні резервні можливості ПЗ, «легка і середня» ЗНПЗ може бути певний час компенсована, й очевидна стеаторея не очікується, допоки секреція панкреатичної ліпази не знижується <10% від норми. Тим не менше пацієнти з «компенсованою» ЗНПЗ мають підвищений ризик нутритивного дефіциту, зокрема, жиророзчинних вітамінів із відповідними клінічними наслідками (сильне погодження).

**?** **Які ферменти є препаратами вибору?**

Кишковорозчинні мікросфери чи мінімікросфери розміром <2 мм є препаратами вибору для ЗФТ. Мікро- або мінітаблетки розміром 2,2-2,5 мм також можуть бути ефективними, хоча доказові дані в контексті ХП є більш обмеженими.

**?** **Яка оптимальна доза панкреатичних ензимів для лікування ЗНПЗ при ХП?**

Мінімальна доза ліпази, рекомендована на основний прийом їжі, становить 40-50 тис. ОД та половина цієї дози – на перекус (сильне погодження).

**?** **Від чого залежить ефективність ЗФТ?**

Ефективність ферментних препаратів залежить від декількох факторів: змішування з їжею, спорожнення шлунка під час їжі, змішування з дуоденальним хімузом та жовчними кислотами, швидкості вивільнення ферментів у дванадцятипалій кишці.

**?** **Який ефективний ферментний препарат доступний на українському фармацевтичному ринку?**

Препарат Мезим® капсули має сучасну формулу комплексу панкреатичних ферментів, випускається в дозі 10 та 25 тис. ОД, що забезпечує високу зручність його використання протягом тривалого часу у пацієнтів із ЗНПЗ та ЦД. Цей лікарський засіб представлений у формі твердих капсул (2x2 мм), що містять стандартизовану кількість кишковорозчинних мінітаблеток, вкритих функціональною мембраною. Завдяки інноваційній технології Eurand Minitabs® Technology розчинення капсули забезпечує швидке вивільнення стійких до дії шлункового соку монорозмірних мінітаблеток ще у шлунку, їх рівномірне перемішування з їжею та одномоментну евакуацію зі шлунка в дванадцятипалу кишку, де відбувається швидке і повне вивільнення панкреатичних ферментів. Саме висока кислотостійкість мінітаблеток запобігає передчасній руйнації панкреатичних ферментів під дією соляної кислоти, дає змогу контролювати швидкість вивільнення ліпази та забезпечує оптимальну активацію панкреатичних ферментів у лужному середовищі тонкої кишки. Закономірним наслідком застосування технології Eurand Minitabs® Technology є підвищення біологічної доступності панкреатину, що забезпечує вищу фармакологічну доступність препарату Мезим® капсули порівняно зі стандартними твердими пероральними лікарськими формами, такими як таблетки та капсули, заповнені гранулами.

Таким чином, ЗНПЗ є небезпечним ускладненням/супутнім станом при ЦД, який неоптимально виявляється у клінічній практиці. Збалансована дієта є основою харчування хворих із ЦД за підтримки постійної ЗФТ в адекватних дозах. Кращий контроль глікемії забезпечується відповідною компенсацією ЗНПЗ. Регулярний контроль нутритивного статусу пацієнтів необхідний для своєчасного виявлення та лікування мальнутриції.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**

# Мезим<sup>®</sup>, а відтепер ще і в капсулах!<sup>1</sup>

Ціну знижено!\*



Міні-таблетки<sup>1</sup>

Мезим<sup>®</sup> капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

**Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я.** Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією<sup>1</sup> для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,66) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну аміполітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ<sup>®</sup> КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим<sup>®</sup> капсули 10000 / Мезим<sup>®</sup> капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, ПР № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

\* знижено ціни на Мезим<sup>®</sup> капсули 10000 і Мезим<sup>®</sup> капсули 25000 для дистрибуторів. Більше інформації - запитуйте у представників компанії «Берлін Хемі/ А. Менаріні Україна ГмбХ».

**Виробник:** Берлін Хемі АГ, Глінкер 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\_25\_2020\_V1-print затв. 26/11/2020.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**