



Т.Ю. Юзвенко

Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Корекція зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Ключові слова

Підшлункова залоза, цукровий діабет 2 типу, лікування.

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найважливіших і найскладніших не лише медичних, а й соціально-економічних проблем. Упродовж останніх десятиріч спостерігається тенденція до зростання захворюваності на ЦД, переважно у промислово розвинених країнах. Щорічний приріст частоти виявлення випадків ЦД становить 5–10 % з подвоєнням цього показника кожних 10–15 років [1]. За прогнозом експертів ВООЗ, кількість хворих на діабет у світі збільшиться у 2025 р. до 380 млн, причому на частку ЦД 2 типу припадає від 92 до 97 % усіх випадків захворювання. Реальна кількість хворих у кілька разів перевищує офіційну статистику [7, 8]. В Україні, згідно з даними МОЗ України, на обліку перебувають понад 1,2 млн хворих на ЦД [4].

Соціальна значущість проблеми ЦД полягає в тому, що він призводить до ранньої інвалідації та смертності. Тому зусилля лікарів мають бути спрямовані на зниження поширеності, профілактику ускладнень, зменшення інвалідації і смертності серед хворих на ЦД. Згідно із Сент-Вінтсентською декларацією проблема ЦД є пріоритетною у національних програмах охорони здоров'я в усіх країнах світу. Основною причиною інвалідації хворих на діабет є розвиток судинних і неврологічних ускладнень: мікроангіопатії (ретінопатія та нефропатія), макроангіопатії (інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок), нейропатії.

На особливу увагу заслуговує питання про частоту, причини та характер порушень зовнішньосекреторної функції підшлункової залози

(ЗСФПЗ), які, за даними деяких авторів, можуть спостерігатися майже у половини хворих на ЦД незалежно від типу захворювання. Важливими в клінічному плані є наслідки зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСНПЗ): диспепсія, порушення харчування, анорексія і зменшення маси тіла, гіпопротеїнемія та м'язова атрофія, гіповітамінози, залізодефіцитна анемія і нейропатія, електролітні порушення, гіпокальціємія та остеопороз. Вони не лише суттєво погіршують якість життя хворих, а й ускладнюють перебіг ЦД.

Незважаючи на прогрес у гастроентерології, використання нових лабораторних та інструментальних методів дослідження, розпізнавання захворювань підшлункової залози (ПЗ) є складним діагностичним завданням. Частота захворюваності ПЗ останніми роками різко збільшилася не лише внаслідок зростання кількості випадків хронічного алкоголізму і захворювань жовчовивідних шляхів, які є основними причинами хронічного панкреатиту та ЗСНПЗ. Часто ЗСНПЗ виникає за відсутності хронічного панкреатиту — при кістозному фіброзі, пухлинах ПЗ, після радикальних операцій на ПЗ або шлунку, при гастриномі (синдромі Золлінгера—Еллісона), захворюваннях тонкої кишки.

В Україні високоінформативні методи діагностики ЗСНПЗ у практичній медицині використовують рідко через високу вартість обстеження, тому лікування проводять здебільшого емпірично. При цьому результати замісної терапії ферментами часто бувають незадовільними, що пов'язано з необґрунтованістю призначень. Вод-

ночас такі класичні клінічні ознаки ЗСНПЗ, як стеаторея, креаторея, поліфекалія і втрата маси тіла, зазвичай з'являються, коли не функціонує 85–90 % маси ПЗ. Нині існують 87 діагностичних панкреатичних тестів. Це свідчить про те, що кожен з них окремо є недостатньо надійним. Тому вивчення діагностичної цінності нових методів для виявлення ЗСНПЗ, особливо на ранніх стадіях, і впровадження їх у практичну медицину є актуальним.

Сучасні підходи до ефективного лікування ЗСНПЗ передбачають своєчасне встановлення діагнозу та раціональне призначення із замісною метою ферментних препаратів (ФП), які належать до основних лікарських засобів, що застосовують у гастроентерології.

Найбільш чутливими та специфічними методами оцінки функції ПЗ є інтубаційні дуоденальні тести. Вони дають змогу виявити мінімальні зміни панкреатичної, екзокринної функції. До групи інвазивних тестів належать тести з прямою стимуляцією ПЗ екзогенним секретином і холецистокініном або церулеїном (структурний аналог холецистокініну) – секретин-холецистокініновий та секретин-церулеїновий тести. Ці тести визнано золотим стандартом діагностики ЗСНПЗ. Основними їх перевагами є можливість прямого кількісного визначення активності панкреатичних ферментів. Однак у зв'язку з методичними труднощами, необхідністю рентгеноскопичного контролю за місцем розташування канюлі зонда, високою вартістю та низькою переносністю пацієнтами клінічне використання цих методів обмежене. Їх застосовують лише в деяких наукових центрах. Ці тести зазвичай з високою достовірністю та чутливістю визначають відносно стабільні амілазу і трипсин, але не ліпазу. У 10–25 % хворих із ЗСНПЗ визначаються пограничні аномалії або зниження лише одного ферменту.

Підшлункова залоза є унікальним секретуючим органом людини, який виконує як екзокринну (участь у процесах травлення), так і ендокринну (участь в обміні речовин) функцію. Екзокринна частина підшлункової залози представлена ацинусами, панкреатити яких виробляють ферменти. Із ацинусів беруть початок дрібні протоки, які зливаються в головну (вірсунгову) і додаткову (санторинієву) протоки. Епітелій проток продукує бікарбонати, секретує рідину [2]. В екзокринній функції ПЗ виділяють екболічну (продукція ферментів) і гідрокінетичну (секреція води, бікарбонатів, електrolітів) складову. Ферменти підшлункової залози об'єднано у 4 групи [2, 3]: протеази (трипсин, хімотрипсин, карбоксипептидаза, аміно-

пептидаза, колагеназа, еластаза, калікреїн), ліпази (ліпаза, фосфоліпаза, холестеролестераза), карбоангідрази (амілаза, мальтоза, лактаза), нуклеази (РНКаза, ДНКаза).

Ендокринна частина ПЗ представлена острівцями Лангерганса, які розташовані по всій залозі (відносно більше їх у хвості). В острівцях містяться 6 типів клітин: α (виробляють глюкагон), β (інсулін), D (соматостатин), G (гастрин), E (функція не з'ясована), F (виробляють панкреатичний поліпептид). Їх сумарна частка становить лише 2 % від загального об'єму ПЗ.

Екзокринна та ендокринна частини ПЗ тісно взаємопов'язані як анатомічно, так і фізіологічно. Наприклад, ацинуси, розташовані поряд з острівцями (періінсулярні ацинуси), складаються з клітин більшого розміру та містять більше зимогенних гранул, ніж віддаленіші ацинуси, що пояснюється посиленням впливом інсуліну або глюкагону. Існує багато досліджень, які свідчать, що патологічні зміни в екзокринній тканині можуть бути причиною порушення ендокринної функції ПЗ і навпаки [11].

Вивчення ЗСФПЗ у хворих на ЦД триває багато років. Клініко-експериментальні дослідження вітчизняних та зарубіжних дослідників свідчать про порушення екскреторної функції ПЗ при ЦД [5, 12]. Однак результати досліджень є неоднозначні. Якщо одні дослідники виявляли порушення виділення 1–2 ферментів ПЗ, то інші – глибоке пригнічення ферментовиділення. Це протиріччя можна пояснити використанням різних методичних підходів і неоднакових груп хворих на ЦД [11].

Підшлункова залоза має великий запас функціональної міцності, тому клінічно виявити її ЗСН на ранніх стадіях, коли немає вираженої діареї та стеатореї, методами, які використовують в Україні, складно.

Тяжка первинна ЗСНПЗ компенсується погано і потребує великої кількості ферментних препаратів, які дорого коштують. Тому при веденні хворих на ЦД слід використовувати нові спеціальні лабораторні та інструментальні методи діагностики ЗСНПЗ, які дають змогу своєчасно розпочати цілеспрямоване лікування цієї патології.

Останніми роками проводиться інтенсивний пошук нових неінвазивних та високоінформативних методів діагностики ЗСНПЗ [5]. До таких, зокрема, належить метод визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) – протеолітичного ферменту, для якого характерна висока стабільність при транзиті через шлунково-кишковий тракт. Цей метод позбавлений зазначених недоліків [5, 6, 12]. За допомогою тесту визначають рі-

вень лише людської ФЕ-1, тому замісна терапія, яку проводять пацієнту, не впливає на результат. Перевагою є також відносна дешевизна методу.

Мета роботи — вивчити зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози у хворих на цукровий діабет 2 типу та ефективність замісної терапії ферментним препаратом «Пангрол».

Матеріали та методи

Обстеження та спостереження за хворими проводили у відділі лікування та профілактики цукрового діабету Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Вивчення клінічної ефективності терапії ферментним препаратом «Пангрол» проведено у 52 хворих на ЦД 2 типу з діагностованим порушенням ЗСФПЗ (перша група). Серед них було 20 осіб чоловічої статі та 32 — жіночої віком від 24 до 60 років (середній вік — $(49,9 \pm 1,7)$ року). Тривалість захворювання становила від 1 до 24 років (у середньому — $(12,56 \pm 1,7)$ року). Індекс маси тіла (ІМТ) — $(30,6 \pm 1,1)$ кг/м².

Дев'ять пацієнтів отримували інсулінотерапію, 37 — пероральні цукрознижувальні препарати, 6 — перебували на дієтотерапії.

На зниження апетиту скаржилися 15,1 % пацієнтів, на відчуття дискомфорту в епігастральній ділянці — 59,2 %, на здуття кишечника — 56,6 %, на нудоту — 11,2 %, на діарею — 22,4 %.

До другої групи увійшло 25 пацієнтів з ЦД 2 типу та діагностованою ЗСНПЗ, які з різних причин ферментної терапії не отримували. Середній вік становив $(48,5 \pm 3,4)$ року, ІМТ — $(29,9 \pm 1,6)$ кг/м². Отже, групи були порівнянними за середнім віком та ІМТ.

Корекцію цукрознижувальної терапії в обох групах проводили однаково.

Методика виконання роботи передбачала вивчення скарг хворого, даних анамнезу захворювання, загальноклінічне обстеження, виконання УЗД ПЗ. Усім хворим за допомогою імуноферментного методу ELISA з використанням двох моноклональних антитіл до людської еластази (ScheBo-Tech, Gissen, Німеччина) проводили визначення ФЕ-1. Згідно з міжнародним стандартом, нормальним рівнем ФЕ-1 вважають 200 мкг/г калу та вище. 100–200 мкг свідчать про ЗСНПЗ легкого ступеня, 50–100 мкг — середнього, менше ніж 50 мкг — про ЗСНПЗ тяжкого ступеня.

Для корекції ЗСНПЗ хворим призначали поліферментний препарат «Пангрол 20000» по 1 таблетці тричі на добу на початку їди протягом 3 міс. «Пангрол» — це натуральний полі-

ферментний препарат з високим вмістом панкреатичних ферментів (ліпази (20 000 МО), амілази (12 000 МО) і протеази (900 МО)), до складу якого входить симетікон. Як відомо, при ЦД також уражується кишечник — розвивається діабетична ентеропатія, яка супроводжується порушенням транзиту їжі вздовж кишечника та її недостатнім усмоктуванням.

Ефективність лікування оцінювали за шкалою інтенсивності 10 верхніх гастроінтестинальних симптомів O'Brien [11] (0 — відсутність симптомів, 1 — легка вираженість, 2 — помірна вираженість, 3 — виражена інтенсивність), ступенем порушення випорожнення, копрограмою та вмістом ФЕ-1.

Як критерії ефективності лікування розглядали швидкість і ступінь зменшення диспепсичного синдрому та клінічних ознак ЗСНПЗ, зменшення кількості ферментних препаратів, які приймали.

Результати та обговорення

В усіх пацієнтів першої групи до лікування рівень ФЕ-1 був нижчим за 100 мкг/г калу (у середньому — $(81,47 \pm 5,58)$ мкг/г). У другій групі цей показник у середньому становив $(77,17 \pm 2,76)$ мкг/г калу.

Рівень глікованого гемоглобіну у хворих на діабет у першій групі до лікування становив $(9,4 \pm 0,21)$ %, у другій — $(9,1 \pm 0,18)$ %, тобто пацієнти обох груп на початок лікування перебували у стані декомпенсації.

Практично в усіх хворих на ЦД під час УЗД ПЗ виявлено дрібно- та/або великовогнищеві фіброзні зміни.

Через 3 міс лікування препаратом «Пангрол 20000» у 34 (65,38) % хворих відзначено клінічне поліпшення, про що свідчило значне зменшення диспепсичних симптомів, зменшення ступеня порушення або нормалізація випорожнення, поліпшення копрограми. Підвищення рівня ФЕ-1 виявлено у 30 (57,69 %) хворих (у середньому — до $(138,83 \pm 5,08)$ мкг/г калу).

Середній рівень ФЕ-1 у пацієнтів, які не отримували замісної ферментної терапії, через 3 міс дещо підвищився — до $(81,18 \pm 2,39)$ мкг/г калу, але статистичної значущості не виявлено.

Ми провели порівняння динаміки компенсації ЦД у групах хворих. З'ясувалося, що через 3 міс унаслідок індивідуальної корекції цукрознижувальної терапії показники компенсації ЦД поліпшилися. У групі пацієнтів, які не отримували замісної ферментної терапії, вміст глікованого гемоглобіну становив $(8,7 \pm 1,2)$ %, а у хворих, яким проводили лікування ферментними препаратами, — $(8,3 \pm 0,8)$ %.

Висновки

Проведені дослідження дають підставу стверджувати, що більше ніж половина хворих на ЦД 2 типу мають ЗСНПЗ різного ступеня, причому лише у разі тяжкої ЗСНПЗ порушення у функціонуванні ПЗ не піддаються корекції ферментними препаратами. Отримані результати свідчать про те, що наявність порушення ЗСФПЗ

легкого та середнього ступеня у хворих на ЦД слід розглядати як абсолютне показання для призначення їм ферментних препаратів, терапія якими дає позитивні результати.

Корекція порушень екзокринної функції ПЗ певною мірою впливає на стан глікемічного контролю у хворих на ЦД. З'ясування механізмів такого впливу потребує спеціальних досліджень.

Список літератури

1. Боднар П.Н., Михальчишин Г.П., Комиссаренко Ю.В., Приступок А.М. Эндокринология.— Винница: Нова книга, 2007.— 344 с.
2. Губергриц Н.Б., Христюк Т.Н. Клиническая панкреатология.— Донецк: ООО «Лебедь», 2000.— 416 с.
3. Коротко Г.Ф. Секрета поджелудочной железы.— М.: Трианда-Х, 2002.— 224 с.
4. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2010 рік.— НАМН України, МОЗ України.— К, 2011.— 32 с.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М., Доготарь В.Б. и др. Фекальная эластаза-1 как маркер внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Сучасна гастроентерологія.— 2002.— № 1.— С. 25—27.
6. Передерий В.Г., Ткач С.М., Ларин А.С., Скопиченко С.В. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.— К: Твиса, 2005.— 193 с.
7. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Карабун П.М. Класифікація, діагностика, критерії компенсації цукрового діабету. Концепція регуляції прандіальної глюкози у хворих на ЦД 2 типу: Методичні рекомендації.— 2002.— С. 112.
8. Шкала Л.В. Профілактика найбільш розповсюджених ендокринних захворювань: монографія.— Луганськ: Луган. держ. мед. ун-т, 2009.— 108 с.
9. Dominguez-Munoz J.E., Malferttheiner P. Optimized serum pancreolauryl test for differentiating patient with and without chronic pancreatitis // Clin. Chem.— 1998.— Vol. 44.— P. 869—875.
10. Glasbrenner B., Schoen A., Klatt S. et al. Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnostic and staging of chronic pancreatitis // Eur. J. Gastroenterol.— 1996.— Vol. 8.— P. 1117—1120.
11. Hegnhøj J., Hansen C.P., Rannem T. Pancreatic function in Chron's disease // Gut.— 1990.— Vol. 31.— P. 1076—1079.
12. Kataoka K., Hesoda M., Yasuda H. et al. Assessment of exocrine pancreatic dysfunction in chronic pancreatitis // Digestion.— 1999.— Vol. 60, S1.— P. 86—92.

Т.Ю. Юзвенко

Коррекция внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

У больных с сахарным диабетом 2 типа, особенно при его длительном анамнезе и усложненном ходе, с целью выявления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ) рекомендуется широко использовать иммуноферментное определение фекальной эластазы-1 (ФЭ-1).

При наличии у больных лабораторных признаков ВСНПЖ (по данным определения ФЭ-1) рекомендуется проводить заместительную терапию ферментными препаратами (ФП). При легкой степени ВСНПЖ (уровень ФЭ-1 — 100—200 мкг/г) рекомендуется назначать ФП со средним содержанием липазы (10 000 Ед липазы); при средней и тяжелой степени ВСНПЖ (уровень ФЭ-1 ниже 100 мкг/г) — ФП с высоким содержанием липазы (20 000 Ед липазы). В таких случаях ФП рекомендуется применять 3 раза в сутки во время еды в течение 3 мес. Для определения длительности проведения заместительной терапии ФП через 3 мес больным с сахарным диабетом 2 типа рекомендовано повторное определение ФЭ-1. При стойком снижении концентрации ФЭ-1 ниже 100 мкг/г и отсутствию ее достоверной динамики в течение 3 мес рекомендуется длительная заместительная терапия ФП с высоким содержанием липазы.

T.Yu. Yuzvenko

Correction of exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 2 diabetes mellitus

For the patients with type 2 DM, particularly at its long-term diagnosis and complicated course, the extensive immune-enzymatic fecal elastase-1 (FE-1) assay is recommended for exposure of the exocrine pancreatic insufficiency (EPI).

If FE-1 assay showed the EPI signs, it is recommended to administer replacement therapy with the use of enzymatic preparations (EP). At mild EPI (FE-1 level is 100 to 200 mkg/g), the administration of the EP with middle lipase concentration (10 000 ME of lipase) is recommended; at moderate and severe EPI (FE-1 level less than 100 mkg/g) the EPs with high lipase content (20 000 ME of lipase) are advisable. In these cases it is recommended to use the EPs three times a day during meals for over 3 months. To define the duration of the replacement therapy, the repeat FE-1 measurement after 3 months is recommended for patients with type 2 DM. In case of the persistent decline of FE-1 level less than 100 mkg/g and absence of its significant dynamics during 3 months, the prolonged replacement EP therapy is recommended with the use of medicines with high lipase content. □

Контактна інформація

Юзвенко Тетяна Юріївна, к. мед. н., зав. відділу
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а
Тел./факс (44) 253-66-26

Стаття надійшла до редакції 25 березня 2013 р.