

Огляд літератури

Терапевтичні аспекти хронічного панкреатиту на тлі цукрового діабету типу 2

Л.В. Журавльова, доктор мед. наук, професор, завідувач
кафедри внутрішньої медицини №3

Ю.О. Шеховцова, аспірант кафедри внутрішньої
медицини №3

Харківський національний медичний університет

У статті висвітлено основні напрямки надання кваліфікованої медичної допомоги хворим з коморбідною патологією, а саме з хронічним панкреатитом (ХП) та цукровим діабетом (ЦД) типу 2. Доведено доцільність та обгрунтованість призначення персоніфікованої терапії хворим на ХП на тлі ЦД типу 2.

Останнім часом ХП є одним з найбільш розповсюджених захворювань у клінічній практиці, а також одним з найбільш проблемних за діагностикою, визначенням лікувальної тактики і прогнозом. Це захворювання увійшло до ряду мультидисциплінарних патологій, де часто перехрещуються інтереси терапевтів і хірургів, гастроентерологів та ендокринологів, де буває потрібним втручання дієтологів, психотерапевтів та інших спеціалістів. Протягом останніх 30 років у світі спостерігається підвищення частоти випадків ХП та гострого панкреатиту більше ніж у 2 рази, поширеність захворювань підшлункової залози (ПЗ) серед дорослого

населення за останні 10 років зросла у 3 рази, а серед підлітків — більше ніж у 4 рази. У середньому, захворюваність на ХП у світі складає 4-10 випадків на 100 тис. населення за рік, а поширеність — від 26,7 до 50 випадків на 100 тис. населення, і має певні залежності від країни, раси, харчової поведінки. Хворі на ХП становлять 25% від числа усіх, хто звертається до гастроентерологічних кабінетів поліклінік України [28]. У 30% хворих на ХП розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної ділянки, тромбоз у системі портальної вени, стеноз холедоха чи дванадцятипалої кишки та інші), а летальність складає 5,1%.

Дані зведеної світової статистики свідчать, що до 5% хворих на ХП мають високу вірогідність розвитку раку ПЗ, а у пацієнтів зі спадковим панкреатитом ризик зростає у десятки разів. Двадцятирічний анамнез збільшує ризик розвитку раку ПЗ в 5 разів. ХП призводить до функціональної недостатності ПЗ, а також до ускладнень, з якими пов'язана інвалідизація хворих. У результаті протягом 10 років помирає 30%, а протягом 20 - більше 50% хворих на ХП [2].

ХП являє собою групу хронічних захворювань ПЗ, переважно запального характеру, з фазово-прогресуючими вогнещевими, сегментарними чи дифузними дегенеративно-деструктивними змінами її екзокринної функції, атрофією залозистих елементів (панкреацитів) і заміщення їх сполучною тканиною;

змінами у протоковій системі ПЗ з утворенням кіст і конкрементів, з різним ступенем порушення екзо- та ендокринної функції ПЗ [20]. Недостатність ендокринної функції ПЗ клінічно проявляється в маніфестації метаболічних порушень. Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗНПЗ) (особливо легкої та середнього ступеня важкості) спостерігається при різних захворюваннях, у тому числі при ХП, ЦД, остеопорозі, після операцій на шлунку та ПЗ, при ожирінні та інших патологічних станах [7;18;44].

Ожиріння, метаболічний синдром та ЦД типу 2 — неінфекційна пандемія ХХІ століття. Зв'язок ожиріння та ЦД типу 2 з захворюваннями ПЗ, в тому числі й з ХП, в наступний час, вивчений недостатньо. Дані результатів проведених досліджень досить суперечливі [24,26,30]. Алгоритм лікування ХП на тлі ожиріння та ЦД типу 2 до цього часу не розроблений.

Мета дослідження - провести аналіз літературних джерел щодо терапевтичних аспектів ХП на тлі ЦД типу 2.

Сьогодні лікування ХП здійснюється за клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ХП, затвердженим наказом МОЗ України від 13.06.2005 №271 [13]. Також лікарі можуть користуватися різними рекомендаціями іноземних колег, такими як «Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis» 2013 China [41], «Recommendations from PancreasFest 2012» [48], «Рекомендации Российской гастроэнтерологической

ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита» 2013 року [22] та іншими.

Лікування ХП є комплексним, індивідуальним, залежним від стадії виразності патологічного процесу, порушення біохімічних, імунологічних і гормональних механізмів, а також змін фізико-хімічних та біохімічних показників панкреатичного соку, наявності інфекції.

У хронічній стадії хвороби важливе місце займає зміна образу життя, в тому числі зниження маси тіла, дієтичні рекомендації, фізичні вправи. За даними літератури зниження маси тіла на 5-10% достатньо для зменшення стеатозу ПЗ та поліпшення її функції, але не впливає на фіброз [25]. Зниження маси тіла має поєднуватися з регулярними фізичними навантаженнями тривалістю не менш 30-45 хвилин 4-5 разів на тиждень. Основну частину фізичної активності мають складати аеробні навантаження (ходьба, плавання, теніс, їзда на велосипеді та інші), саме такі навантаження максимально знижують масу тіла та поліпшують чутливість до інсуліну [10]. Аеробні фізичні навантаження також підвищують функціональні резерви серцево-судинної та дихальної систем, сприяють нормалізації артеріального тиску.

Дієтичні заходи включають у себе дві основні принципові рекомендації – обмеження споживання жирів до 50-70 г/добу (перевагу віддають рослинним жирам) та дробовий прийом їжі.

За даними деяких авторів оптимальний добовий раціон має містити: білки -15%; складні вуглеводи (злаки,

бобові, овочі, фрукти, ягоди) -55%; жири (враховуючи рослинні) — 30% загального калоражу; насичені жири (тваринні жири, які є в м'ясі та цільних молочних продуктах) - менше 7%; омега-3-поліненасичені жирні кислоти (які є в жирній морській рибі: лосось, тунець, скумбрія) — 1-2%, не менше 2 разів на тиждень; холестерин (якого є багато у яйцях, сметані, жирних сирах та м'ясі, кондитерських виробках, вершковому маслі, печінці) — менше 300 мг/добу, а при виразній дисліпідемії - менше 200 мг/добу; м'ясні продукти з високим вмістом жиру доцільно замінити бобовими, рибою, птицею; молоко та молочні продукти з низьким вмістом жирів (кефір, йогурт) — щодобово; цукор — менше 10%; фрукти, овочі — більше 400 г/добу; сіль — не більше 2-5 г/добу, обмеження солі особливо актуальне при артеріальній гіпертензії та метаболічному синдромі; дослідження DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, 2001) довело, що само по собі обмеження солі в раціоні хворих призводило до зниження систолічного артеріального тиску на 6,7 мм.рт.ст., діастолічного — на 4,1 мм.рт.ст.; клітковина (висівки, овес, качанова та кольорова капуста, боби, горіх, броколі, огірки, перець, яблука, морква, буряк, полуниця, суниця) — більше 25-40 г/добу, прийом додаткових 14 г клітковини асоціюється з 10% зниження загальної калорійності та втратою ваги на 1,9 кг за 4 місяці [10].

Основна мета дієти у хворих на ХП з больовим синдромом – пригнічення зовнішньосекреторної функції ПЗ, що досягається хімічним, механічним та термічним

щадінням. Окрім того, мета дієти – сприяти синтезу білка, попередженню жирової інфільтрації ПЗ та печінки, зниженню скорочувальної функції жовчного міхура.

Для хімічного щадіння обмежують стимулятори панкреатичної секреції: сіль – до 8-10 г/добу, вуглеводи – до 200 г/добу, виключаючи бульйони, екстрактивні речовини, прянощі, спеції, смажену, тушковану, копчену їжу, ржаний хліб, лук, часник та каву. Вуглеводи хворий має отримувати у вигляді пшеничних сухарів, відварної картоплі, кисілів, каш та желе. Рекомендуються нежирні сорта м'яса (курка, яловичина, кроль) та риби, білковий омлет, нежирний сир та інше. Їжу приймають 5-6 разів на день, теплою.

При лікуванні ХП, який протікає на фоні ожиріння, ІР чи ЦД типу 2, необхідно, окрім терапії фонових захворювань, в першу чергу, направити зусилля на терапію самого ХП. Хворим призначається традиційна схема лікування ХП.

При інтенсивному болю показано періодичне або курсове призначення ненаркотичних анальгетиків - парацетамолу або нестероїдних протизапальних засобів, при неефективності слід віддавати перевагу трамадолу. Препарати слід вживати за 30 хв до їжі для мінімізації посилення болю після прийому їжі [35,40].

В Україні недоступні для реалізації рекомендації ряду зарубіжних асоціацій [35,40,47,51] про пробну, тривалістю 6 тижнів терапію високими дозами ферментів ПЖ (у формі таблеток без захисної оболонки) [32] через

відсутність подібних лікарських засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку. Але слід зауважити, що доказів ефективності подібної терапії в контрольованих дослідженнях недостатньо.

Відносно купування болю ферментною терапією в рандомізованих дослідженнях отримані суперечливі результати [29]. Таблетований панкреатин, покритий ентросолубільною оболонкою, не має жодних свідчень ефективності, оскільки не апробований у жодному плацебо-контрольованому дослідженні. В більшості досліджень не виявлено переваг застосування й мікротаблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою. Для порівняння, в дослідженнях з використанням таблеток, не покритих кишковорозчинною оболонкою, відзначено зниження болю у порівнянні з плацебо [34]. При цьому слід пам'ятати, що обов'язковою умовою застосування ферментних препаратів без захисної оболонки є одночасне призначення препаратів, які пригнічують кислотну продукцію, тобто H₂-блокаторів або інгібіторів протонної помпи.

Є велика кількість простих порівняльних і інтервенційних досліджень, що свідчать про доцільність призначення тільки мікротаблетованих або мінімікросферичних форм панкреатину у високих дозах у комбінації з антисекреторними препаратами для купування панкреатичного болю [17], а також перехресне дослідження, що показує переваги мінімікросфер панкреатину над таблетками з ентросолубільною

оболонкою [17]. Крім того, є переконливі свідчення фармакоеконімічних переваг (включаючи аналіз і по купуванню болю) при використанні сучасних мінімікросфер і мікротаблеток порівняно з таблетованими ентросолубільними формами панкреатину [17]. В цілому, ферментна терапія при ХП з інтенсивним болем у животі, ймовірно, найбільш ефективна за відсутності ділятатції проток або при мінімальних змінах в паренхимі ПЖ [42]. Ефективність ферментних препаратів в пригніченні больового синдрому доведена в багатьох клінічних дослідженнях. В цій ситуації ферментні препарати є фізіологічними інгібіторами холецистокінін-панкреазиміну та сприяють створенню «функціонального спокою» ПЗ. Попадання в дванадцятипалу кишку достатньої кількості протеаз та пригнічення панкреатичної секреції за механізмом зворотнього зв'язку є нехірургічною медикаментозною протоковою декомпресією та сприяє патогенетичному пригніченню больового синдрому [36].

Доведено ефективність синтетичного аналогу соматостатину - октреотиду для інгібування секреції ПЗ, проте в даний час його не рекомендують для лікування хронічного болю [32], зважаючи на суперечливість наявних даних і на неможливість тривалого застосування (висока вартість, часті побічні явища). Трициклічні антидепресанти зменшують прояви супутньої депресії, можуть знижувати виразність болів і потенціювати ефект анальгетиків [21]. Дані препарати можуть змінювати чутливість тканини центральної нервової системи та

вісцеральних нервів, роль яких передбачається у розвитку болю при ХП [42].

Постійне призначення всередину антиоксидантів може бути ефективним для профілактики нападів болю. Тільки одне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження продемонструвало ефективність перорального призначення антиоксидантів в якості додаткової терапії (селен, бета-каротин, аскорбінова кислота, токоферол і метіонін) для запобігання больових нападів. В цілому, введення антиоксидантів призводило до значного скорочення числа днів, коли пацієнти відчували біль, і зниження потреби в анальгетику. При терапії протягом 3-х місяців зазначався статистично значущий сприятливий вплив антиоксидантів на купування болю [34].

При розвитку ЗНПЗ у хворих на ХП призначення ферментних препаратів є життєво необхідним, в тому числі і при ЦД типу 2. Замісна терапія панкреатичними ферментами покращує всмоктування жирів; здатна нормалізувати нутритивний статус, наприклад рівень жиророзчинних вітамінів, преальбуміну і феритину, в тому числі і у хворих без явної стеатореї; здатна запобігти розвитку остеопорозу, обумовленого мальабсорбцією вітаміну D; покращує якість життя хворих на ХП.

Ферментні препарати призначаються, перш за все, як засоби замісної терапії, а також для пригнічення больового та диспептичного синдромів. Але основний блок показань для ферментних препаратів - порушення

(недостатність) травлення, які проявляються синдромом мальабсорбції [7].

На теперішній час доведено, що показаннями для призначення ферментних препаратів є стеаторея за умови втрати з калом більше 15 грам жиру на добу; прогресуюча трофологічна недостатність; стійкий діарейний синдром; при коефіцієнті абсорбції жиру менше 15% навіть у хворих без клінічних проявів, але за умови низьких рівнів в крові вітамінів А, D, Е, К, феритину та преальбуміну [7].

Ідеальний ферментний препарат повинен мати такі характеристики: відсутність неприємного запаху та присмаку (важливо для панкреатичного екстракту); оптимальне змішування з хімусом; стійкість до дії шлункового соку; швидке визволення ферментної активності в тонкій кишці при рН=6 та збереження цієї активності протягом не менше 2 годин; оптимальна дія при рН=6; розмір часточок панкреатину менше 1,7 мм для синхронного проходження з їжею через привратник; велика площа поверхні контакту ферментного препарату з хімусом; достатня активність ферментів; відповідність складу заявленому на етикетці; висока серійна однорідність препарату; нетоксичність; добра переносимість; відсутність суттєвих побічних ефектів.

При різних ступенях ЗНПЗ мають призначатися відповідні дози ферментних препаратів. Доведено, що порушення гідролізу жирів зі стеатореєю розвивається тільки у тих випадках, коли залишається лише 10% та менше від початкової нормальної зовнішньої секреції ПЗ.

Це означає, що для забезпечення достатнього рівня гідролізу та всмоктування жирів необхідно, щоб в дуоденальному просвіті після прийому їжі було забезпечено наявність не менше 30000 ОД FIP активної ліпази. Отже, замісна терапія має призначатися в такій дозі, щоб саме вказана вище активність ліпази досягнула дванадцятипалої кишки разом з хімусом. Тільки таким чином можливо попередити стеаторею та прогресування мальнутриції [37]. У зв'язку з цим загальноприйнята терапія ЗНПЗ передбачає призначення 25000-40000 ОД FIP ліпази з кожним основним прийомом їжі (сніданок, обід, вечеря). З проміжними прийомами їжі (легкий перекус, пізній обід та інш.) пацієнт має приймати 10000-25000 ОД FIP ліпази [43]. Ферментний препарат з метою замісної терапії необхідно приймати під час їжі або безпосередньо до прийому їжі [7].

Критеріями оцінки ефективності призначення ферментних препаратів є клінічні показники: купування діареї, нормалізація диспептичних симптомів і трофологічного статусу. У пацієнтів з відсутністю позитивних результатів лікування можуть застосовуватися лабораторні методи контролю - кількісне визначення нейтрального жиру в калі й дихальна проба з поміченим C13-триолеином. Можна використовувати також показники трофологічного статусу (рівень ретінолзв'язуючого білку, транстиретин, абсолютну кількість лімфоцитів за відсутності інших причин для лімфоцитопенії). Призначення в середньому 40 000 ОД

ліпази на прийом їжі протягом одного року призводить до нормалізації всмоктування жирів, значного підвищення маси тіла, нормалізації рівня ретінолзв'язуючого білка і преальбуміну у більшості хворих на ХП [38].

Пацієнтам, у яких зберігаються симптоми, незважаючи на прийом високих доз ферментних препаратів, покритих кишковорозчинною оболонкою, слід призначати препарати, що пригнічують кислотну продукцію шлунка для поліпшення емульгації жиру. Кращими препаратами є інгібітори протонної помпи в стандартних дозах. Кілька попередніх досліджень демонструють ефективність подібної тактики [11,15]. За персистуючої стеатореї потрібно також виключати інші причини діареї, зокрема пов'язані з надмірним бактеріальним ростом в тонкій кишці, які нерідко мають місце при ХП, інвазію найпростіших, целиакію.

Адекватна замісна терапія ферментами ПЖ значно покращує якість життя пацієнтів з ЗНПЖ; встановлен достовірний взаємозв'язок між поліпшенням показників якості життя і масою тіла або зменшенням виділення жиру з калом [11].

Ряд авторів рекомендують включати у лікування ХП на фоні ЦД типу 2 M_3 –холінолітик - гіосцин бутілбромід, який сприяє нівелюванню моторних та секреторних порушень, відновленню мікробно-тканиного комплексу кишківника, а також секреторній активності β -клітин, що реалізується в позитивному впливі на вуглеводний та ліпідний обміни. При цьому відмічається

статистично достовірне зниження індексу HOMA-IR, рівнів холестерину та ЛПНЩ, рівня кортизолу. Ці зміни позитивно впливають на клінічний перебіг ХП на фоні ЦД типу 2 та сприяють достовірному скороченню термінів регресії больового абдомінального та диспептичного синдромів. Ті ж автори рекомендують включати в комплексну терапію і пребіотичні препарати [4,5,6].

Патогенетично обґрунтованим є призначення гепатопротекторів, які складаються з двох амінокислот – аргініна та бетаїна. Аргінін відноситься до «півнезамінних» амінокислот. Як і інші амінокислоти, аргінін використовується в організмі для біосинтезу білкових молекул. Разом з тим, аргінін є компонентом циклу реакцій в гепатоцитах по зв'язуванню ендogenous аміаку (орнітинового циклу). Кінцевим результатом процесу детоксикації аміаку є утворення сечовини, яка в подальшому екскретується нирками. Окрім того, з аргініну при участі NO-сінтеаз утворюється оксид азоту, серед ефектів якого присутній протизапальний. Бетаїн (триметілглiцин) приймає участь в утворенні фосфоліпідів, які є одними з основних компонентів клітинних мембран. Бетаїн має виразні ліпотропні властивості, сприяє зниженню вмісту жирів в клітинах печінки [16]. Присутність іонів цитрату сприяє зменшенню явищ ацидозу.

Патогенетично-обумовленим є використання препаратів на основі есенціальних фосфоліпідів. Механізм дії цих речовин спрямований майже на усі ланки

патогенезу неалкогольної жирової хвороби печінки. По-перше, есенціальні фосфоліпиди є цитопротекторами не тільки у відношенні гепатоцитів, але й і ацинарних клітин ПЗ; по-друге, вони блокують основні шляхи накопичення жиру в печінці та ПЗ, тобто зменшують виразність жирової дистрофії ПЗ; по-третє, вони здійснюють антиоксидантну дію, що є дуже важливим при лікуванні ХП на тлі ЦД типу 2; по-четверте, вони поліпшують ліпідний профіль крові, що призводить до зменшення явищ дисліпідемії; по-п'яте, вони підвищують чутливість інсулінових рецепторів, за механізмами, принципово відмінними від дії препаратів групи метформіну [8].

Важливою частиною лікування хворих на ЦД типу 2 є терапія ІР, яка, насамперед, полягає у призначенні метформіну, тіозолідонів. Метформін відноситься до бігуанідів, він пригнічує утворення глюкози в печінці та знижує глікемію натще, підвищує печінкову та периферичну чутливість до інсуліну (але не впливає на його секрецію), діє на інсулінові рецептори, шляхом підвищення активності АМФК. Таким чином, дія метформіну сприяє зменшенню ІР на різних рівнях: в печінці, скелетних м'язах, жировій тканині. Окрім того, метформіну властива анорексигенна дія. Препарат уповільнює розвиток ЦД типу 2, сприяє зниженню маси тіла та має протективний кардіоваскулярний ефект, покращує ліпідний обмін, що виявляється у зниженні рівнів вільних жирних кислот, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, підвищенні рівня ХСЛПВЩ, пригнічення окисного стресу,

покращення релаксації судин та зниження проліферації гладком'язових клітин [10].

Для корекції дисліпідемії при ЦД типу 2 та ХП необхідні гіполіпідемічні засоби, а саме статини [19]. Однак статини можуть стати причиною розвитку гострого панкреатиту, викликаного ліками, причому описані випадки гострого панкреатиту внаслідок прийому аторвастатину [46], симвастатину [45] та інших.

У експерименті відмічено позитивний вплив β -глікофосфоліпідів на перебіг стеатозу ПЗ, що пов'язано з імунотуляцією. Механізм такого ефекту вивчений недостатньо, хоча є данні, що при цьому відбувається регрес стеатозу печінки та ПЗ. Окрім того, зменшуються явища ІР та порушення толерантності до глюкози, що свідчить про редукцію β -клітинної дисфункції [27].

Враховуючи те, що при ЦД типу 2 в більшості випадків зустрічається ліпідна інфільтрація цілого ряду органів-мішеней, в тому числі і ПЗ, оптимальним є призначення препаратів α -ліпоєвої кислоти, яка являє собою дітіолове сполучення природного походження, що синтезується з октаноевої кислоти ферментами в мітохондріях та існує у вигляді право- та лівообертаючих форм. Однак, тільки правообертаюча ізоформа є важливим кофактором в біологічних системах.

Біосинтез ліпоєвої кислоти *de novo* забезпечує потреби організму в ній як в коферменті та може здійснюватись бактеріями, рослинами, вищими організмами. Основним джерелом α -ліпоєвої кислоти

серед продуктів харчування є нежирне м'ясо, серце, печінка, а також фрукти та овочі [49]. Ліпоєва кислота діє як коензیم в мультиензимних комплексах мітохондрій [9].

Реакційна здатність ліпоєвої кислоти переважно обумовлена її дітіолановим кільцем. Окиснена і відновлена (дігідроліпоєва кислота-ДГЛК) форми утворюють потужну окисно-відновну пару. Доведено, що обидві ці форми здатні зв'язувати активні радикали кисню [9].

Механізм антиоксидантної дії ліпоєвої та дігідроліпоєвої кислот складається з наступного [3,12,23]: відновлена форма ДГЛК є донором електронів для відновлення інших антиоксидантів (вітаміну С та Е та глутатіону); α -ліпоєва кислота підвищує інтра- та екстрацелюлярні рівні глутатіону в Т-клітинних культурах, еритроцитах людини, гліальних клітинах та лімфоцитах периферичної крові; α -ліпоєва кислота через відновлення в ДГЛК забезпечує постійне зменшення вмісту позаклітинного та підвищення внутрішньоклітинного цистеїну, який є складовою частиною глутатіону; дігідроліпоат викликає також зниження внутрішньоклітинної концентрації заліза, що не дозволяє йому приймати участь у ПОЛ; α -ліпоєва кислота ефективно нейтралізує пероксильні та гідроксильні радикали, а також радикали кисню; α -ліпоєва кислота має позитивну ліпотропну дію, полегшуючи транспорт ацетату та жирних кислот з цитозолу в матрикс мітохондрій для подальшого окислення за рахунок підвищення продукції коензіму А; змінює спектр ліпідів крові у бік ненасичених

жирних кислот, попереджаючи розвиток атеросклерозу; мобілізує жир з жирового депо з наступною його утилізацією в енергетичному обміні.

Також ліпоєва кислота приймає участь у вуглеводному обміні: у аеробному метаболізмі продукту гліколізу – пірувата; ліпоєва кислота є коферментом у окисному декарбоксілюванні пірвіноградної та α -кетоглутарової кислот у циклі Кребсу; сприяє ліквідації метаболічного ацидозу; регулює синтез глюкози в печінці; посилює взаємодію інсуліну та рецепторів, підвищує активність глюкозних транспортерів та внутрішньоклітинний транспорт глюкози; сповільнює процеси глюконеогенезу та кетогенезу [1,3,9].

Для клінічної практики лікування ЦД типу 2 важливими є енергетичні властивості ліпоєвої кислоти, що полягають у стимуляції захвату та утилізації глюкози в м'язових тканинах незалежно від дії інсуліну; підвищенні вмісту макроергічних сполук в скелетних м'язах; корегуванні порушень метаболізм заліза та міді [1,9].

Імунотропна дія ліпоєвої кислоти проявляється у нормалізації клітинного імунітету та зниженні підвищених рівнів інтерлейкинів-1 та фактору некрозу пухлин- α [1,9].

При профілактичному введенні ліпоєвої кислоти значно знижується продукція NO β -клітинами ПЗ. Також є дані, що ліпоєва кислота з успіхом використовувалась при лікуванні ХП на тлі МС та жирової дистрофії ПЗ [7,9].

Перспективним для лікування ХП на фоні ЦД 2 типу є використання L-карнітину. Карнітин є умовно незамінною амінокислотою, потреба у якій у дорослих складає 200 – 500 мг/добу. Ендогенний синтез L-карнітину відбувається переважно в печінці та нирках шляхом трансформації лізину, а донатором метильних груп є метіонін. Джерелом лізину та метіоніну є харчові продукти, а також власні білки м'язової тканини. Ендогенний синтез забезпечує тільки $\frac{1}{4}$ добової потреби в L-карнітині, а інша кількість потрапляє в організм з їжею [31].

L-карнітин синтезується в печінці та нирках та транспортується в усі органи та тканини, але 97% знаходиться в скелетних м'язах та міокарді, тобто в тканинах, які використовують жирні кислоти як головне джерело енергії [31].

Важливою властивістю L-карнітину є участь у процесі утворення ацетил-CoA з жирних кислот. У клітині функціонує механізм транспорту багатоланцюгових жирних кислот через внутрішню мітохондріальну мембрану в матрикс мітохондрій при безпосередній участі карнітину та ферментних систем. В мітохондріях відбувається β -окиснення жирних кислот з утворенням АТФ у циклі Кребсу [31]. Також карнітин активізує розпад жирів, стимулює окислення жирних кислот, приймає участь у їх транспортовці у мітохондрії, таким чином зменшуючи накопичення жиру у тканинах [33]. Окрім

того, карнітин сприяє зниженню рівня ТГ, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ у крові [33].

L-карнітин має нейропротективну дію, що, мабуть, обумовлено його мітохондріотропними властивостями [50].

Завдяки анаболічному ефекту карнітин сприяє регенерації слизової шлунково-кишкового тракту при гастритах та пептичній виразці, сприяє оптимізації продукції ферментів шлунково-кишкового тракту при гіпоацидних гастритах та ХП [14,33].

В дослідженні M. Figler et al., де вивчалась вторинна придбана карнітинова недостатність у хворих на алкогольний ХП, було виявлено, що у хворих з ЗНПЗ виявлялось зниження вмісту в крові ефірів карнітину, але яке відновлювалось проведенням адекватної замісної ферментної терапії [39]. Також доведена ефективність антиоксидантів, а саме вітаміну Е.

Однією з мішеней медикаментозного лікування є ожиріння, яке зустрічається в більш ніж 40% випадків ЦД типу 2 поєданого з ХП. Вважається, що у пацієнтів з МС та ІМТ більш ніж 30 кг/м^2 (або 27 кг/м^2 з ускладненнями) зменшення маси тіла тільки за допомогою дієти та зміни образу життя неможливо. Таким хворим призначають препарат, рекомендований FDA - орлістат. Орлістат – інгібітор кишкових ліпаз, який перешкоджає розщепленню та абсорбції жиру в кишківнику.

Аналіз доступної літератури переконливо доводить, що взаємозв'язок між ХП та ЦД типу 2 досить скла-

дний. Всі патологічні процеси при ЦД типу 2 вносять суттєвий вклад у розвиток та прогресування ХП, та навпаки.

Поліморбідність ЦД типу 2 та ХП має причино-наслідковий характер, враховуючи розвиток на тлі ЦД типу 2 спочатку функціональних порушень ПЗ, а згодом і органічних порушень ПЗ, які проявляються ХП.

Значення проблеми коморбідності ЦД типу 2 та ХП полягає у додаткових труднощах для встановлення діагнозу та проведення адекватної терапії, враховуючи тісні етіопатогенетичні ланки цих станів, що призводить до погіршення якості життя пацієнтів, збільшення витрат на діагностику та лікування, збільшення частоти та тривалості перебування хворих у стаціонарі.

На підставі проаналізованих даних можливо підкреслити, що лікування захворювань ПЗ у хворих на ЦД типу 2 є важкою проблемою та потребує персоніфікованого підходу. Перспективи подальших досліджень у розширенні розуміння змін у ПЗ на фоні ЦД типу 2 та розробці схем діагностики та медикаментозної терапії поєднаного перебігу ЦД типу 2 та ХП.

Перелік літератури:

1. Акт исследования / МО РФ, III Центр судебно – медицинских и криминалистических экспертиз, отдел химико – токсикологической экспертизы.- М. : [Б. и.], 31 июля 2003 г.
2. Бабінець Л.С. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектомії / Л.С.

Бабінець, Н.В. Назарчук // Вестник Клуба Панкреатологов.-2014.-№3.-С. 4-8.

3. Бустаманте Д. Метаболизм α -липоевой кислоты в печени при различных формах патологии / Д. Бустаманте, Д. Лодж, Л. Маркоччи и др. //Международ. мед. журн.- 2001.- №2.-С. 133-141.

4. Гриневич В.Б. Динамика некоторых метаболических нарушений на фоне терапии с использованием селективного М-холинолитика гиосцина бутилбромида у больных хроническим панкреатитом / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ф.А. Карев [и др.] // Фарматека.- 2010.-№2.-С. 88-93.

5. Гриневич В.Б. Особенности течения хронического панкреатита у тучных пациентов с моторными нарушениями / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов // Эксперимент. и клин. Гастроэнтерология.- 2012.- №7.- С. 29-34.

6. Гриневич В.Б. Функциональное расстройство сфинктера Одди и стеатоз поджелудочной железы: подходы к терапии / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук // Consilium Medicum.- 2012.- № 1 (Прилож. Гастроэнтерология).- С. 3-6.

7. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин // Донецк: Лебедь, 2011.- 464 с.

8. Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / К.-Й. Гундерманн // Клинические перспективы гастроэнтерол.б гепатол.-2002.-№2.-С. 21-24.

9. Дегтярева И.И. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в гепатологии: метод. рекомендации / И.И. Дегтярева, М.Н. Козачок, М.Н. Селюк // Укр. воен.-мед. акад.- К., 2003.- 12 с.
10. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // М.: Изд-во «Мед. Информ. Агенство».-2011.-220 с.
11. Ивашкин В.Т. Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов / В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, И.А Соколина и др.// Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 20–24.
12. Карлович Т.И. Альфа-липоевая кислота в гепатологии / Т.И. Карлович, Л.Ю. Ильченко // Здоров`я України. – 2009.-№21/1.- С. 28-29.
13. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит, затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2005 № 271.
14. Копелевич В.М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению / В.М. Копелевич // Укр. біох. журн. – 2005.- Т. 77, № 4.-С. 30-50.
15. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатитом критической оценки исследований выполненных по стандартам доказательной медицины с учетом практического опыта / Ю.А. Кучерявый // Клин.

перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2005. – № 6. – С. 35–41.

16. Лобас Е.В. Результаты лечения больных сочетанными хроническими алкогольными заболеваниями печени и поджелудочной железы, протекающими на фоне ожирения, комбинацией цитрагина и атоксила / Е.В. Лобас // Гастроэнтерология: міжвід. зб.- Дніпропетровськ, 2006.- Вип. 37.- С. 534-538.

17. Маев И.В. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы / И.В. Маев, А.В. Свиридова, Ю.А. Кучерявый // Фарматека. – 2011. – № 2. – С. 32–39.

18. Мартинчук А.А. 13С-Амілазний дихальний тест у діагностиці зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих з ожирінням / А.А. Мартинчук, О.С. Ларін, С.М. Ткач // Клін. Ендокринологія та ендокрин. Хірургія.- 2006.- №4.- С. 45-48.

19. Мігенько Л.М. Застосування статинів для корекції дисліпідних та інших трофологічних порушень при хронічному панкреатиті / Л.М. Мігенько // Вісн. наук. Досліджень.- 2010.- №2.- С. 106-108.

20. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения / О.Н. Минушкин // Consilium Medicum.-2002.- Т.4, №1.-С.23-26.

21. Охлобыстин А.В. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом / А.В. Охлобыстин, В.Т. Ивашкин // Consilium-Medicum. – 2000. – Т. 2, № 7.
22. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита.- РЖГГК.-2013.-№1.- С. 66-87.
23. Терапия альфа-липоевой кислотой. Тиогамма: научный обзор.-М. : Медпрактика, 2000.- 20 с.
24. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз. Атероматоз и атеросклероз / В.Н. Титов // Тверь.- 2008.- 189 с.
25. Ткач С.М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія.-2012.-№1.- С.127-132.
26. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012.- №1118.- 56 с.
27. Фадеенко Г.Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными / Г.Д. Фадеенко, К.А. Просоленко, К.Ю. Дубров // Вестник клуба панкреатологов. – 2010.- №1.- С. 21-25.
28. Філіппов Ю.О. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи вирішення / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія: міжвід. зб. - 2005.-Вип. 36.- С. 9-17.

29. Шифрин О.С. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита / О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – № 3. – С. 3–8.
30. Юрьева А.В. Корреляционные связи между клиническими, лабораторными и инструментальными данными у больных хроническим панкреатитом на фоне постхолецистэктомического синдрома и повышенной массы тела / А.В. Юрьева // Укр. Мед. Альманах.- 2008.- №4.- С. 199-203.
31. Яковлева Л.В. L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение / Л.В. Яковлева, Е.М. Безчаснюк, А.В. Улесов [и др.] // Укр. журн. клін. та лаб. мед. – 2011.- Т. 6.- №2.- С. 17-24.
32. Ahmed S.A. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges / S.A. Ahmed, C. Wray, H.L. Rilo et al. // Curr. Probl. Surg. – 2006. – Vol. 43, N 3. – P. 127–238.
33. Binienda Z.K. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction / Z.K. Binienda // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2003.- Vol. 993.- P. 289-295.
34. Bhardwaj P. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis / P. Bhardwaj, P.K. Garg, S.K. Maulik et al. // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136, N 1. – P. 149–159.
35. Bornman P.C. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / P.C. Bornman, J.F. Botha, J.M. Ramos et al. // S. Afr. Med. J. – 2010. – Vol. 100, N 12 (Pt. 2). – P. 845–860.

36. Chauhan S. Pain management in chronic pancreatitis: a treatment algorithm / S. Chauhan, C.E. Forsmark // Best practice: Research Clinical Gastroenterology.-2010.-Vol. 24.- P. 323-335.
37. Duggan S. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review / S. Duggan, M. O`Sullivan, S. Feehan [et al.] // Nutr. Clin. Pract.- 2010.- Vol. 25, №4.- P. 362-370.
38. Dominguez - Munoz J.E. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J.E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. VilarinoInsua et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. –2007. – Vol. 5, N 4. – P. 484–488.
39. Figler M. Carnitine profile in pancreatic enzyme supplemented patients with chronic pancreatitis / M. Figler, G.C. Talian, J. Bene [et al.] // Pancreatology.-2007.- Vol. 7, № 2-3.- P. 269-270.
40. Frulloni L. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbrielli et al. // Dig. Liver Dis. – 2010. – Vol. 42 (suppl. 6). – P. 381–406.
41. Zhuan Liao Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis / Liao Zhuan et al. // J. Interv. Gastroenterol.- 2013.- №3(4).- P. 133–136.
42. Lieb J.G. Review article: pain and chronic pancreatitis / J.G. Lieb, 2nd, P.E. Forsmark // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29, N 7. – P. 706–719.
43. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr.- Bremen: UNI-MED, 2007.- 71 p.

44. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr.- Bremen: UNI-MED.- 2010.- 91 p.;
45. McDonald K.B. Pancreatitis associated with simvastatin plus fenofibrate / K.B. McDonald, B.G. Garber, M.M. Perreault // *Ann. Pharmacother.*- 2002.- Vol. 36.- P. 275-279.
46. Miltiados G. Acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and atorvastatin therapy / G. Miltiados, A. Anthropoulou, M. Elisaf // *JOP.*- 2003.- Vol. 4.- P. 20-21.
47. Pancreas Study Group p. S. o. G. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005) // *Chin. J. Dig. Dis.* – 2005. – Vol. 6, N 4. – P. 198–201.
48. Rickels R. Michael Detection, Evaluation and Treatment of Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012 / Michael R. Rickels et al. // *Pancreatol.*-2013.-13(4): 10.1016 /j.pan. 2013.05.002.
49. Shay K. P. Альфа-липоевая кислота как пищевая добавка: молекулярные механизмы действия и терапевтический потенциал/ К. P. Shay, R.F. Moreau, E.J. Smith et al. // *Therapia.*- 2010.-№4.-С. 40-50.
50. Steiber A. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective / A. Steiber, J. Kerner, C.L. Hoppel // *Mol. Aspects Med.*- 2004.- Vol. 25, № 5-6.- P. 455-473.
51. Tandon R.K. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report / R.K. Tandon, N. Sato, P.K. Garg et al.// *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17, N 4. – P. 508–518.