

Підшлункова залоза в літньому та старечому віці

Н. Б. Губерґріц¹, О. А. Гомозова²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ішемічна панкреатопатія, літній та старечий вік, замісна ферментна терапія

*Старенье часто видно по приметам,
которые грустней седых волос:
Толкает нас к непрошеным советам
густеющий сосудистый склероз.
Есть нужно мало и совсем не пить,
соленого и сладкого нельзя,
А женщин стороною обходит —
Вот старости печальная стезя.*

Ігор Губерман,
ізраїльський поет-сатирик

Збільшення тривалості життя супроводжується зростанням частоти вік-асоційованих захворювань, які є найважливішою проблемою клінічної медицини. До них відноситься зокрема і ураження підшлункової залози (ПЗ), що виявляється в основному у вигляді прогресуючої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ). З такими пацієнтами зустрічаються не лише геріатри. Ці проблеми торкаються професійної сфери лікарів багатьох спеціальностей. Етіологічною та патогенетичною основою синдрому «старіючих органів травлення», зокрема «старіючої» ПЗ, є хронічний абдомінальний ішемічний синдром (АІС) (рис. 1).

АІС — діагноз, який вкрай рідко встановлюється в гастроентерологічній практиці, хоча у 75,5% випадків при аутопсії померлих від ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу церебральних артерій, артерій нижніх кінцівок та від їхніх ускладнень виявляється атеросклероз черевного відділу аорти та його гілок [5]. Тобто діагностика АІС практично не проводиться, незважаючи на можливість використання у клінічній практиці

не лише інвазивних (ангіографія), а й неінвазивних (доплерографія) методів. Одними з основних причин такої ситуації є неспецифічність клінічних проявів захворювання, недостатня обізнаність лікарів. У зв'язку з цим відповідні методи дослідження не призначаються, правильний діагноз не встановлюється, а тому лікування виявляється неефективним. Ще одним наслідком недостатньої діагностики АІС є те, що більш ніж у половині випадків діагноз

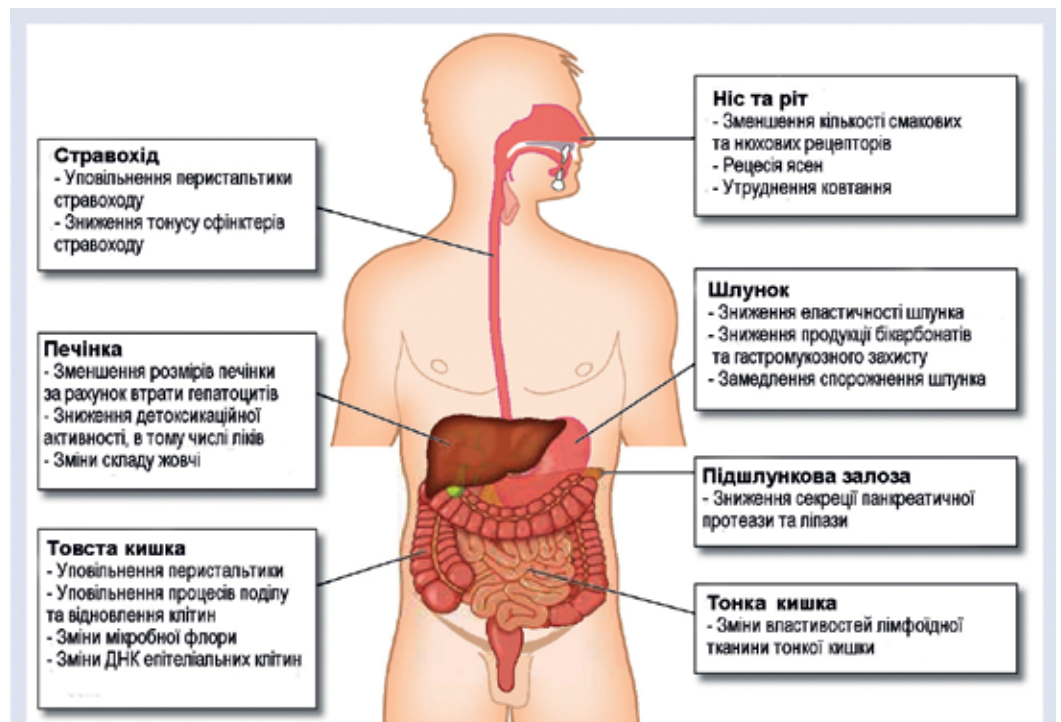


Рис. 1. Патологія різних органів травлення при хронічному АІС (за М. Ahmed, 2021 [5]).

встановлюється лише при розвитку гострого порушення мезентеріального кровообігу, тобто у разі його тяжкого порушення. На ранніх стадіях, коли АІС необхідно лікувати, щоб не допустити гострої хірургічної ситуації, діагностика не проводиться.

Історія вивчення АІС починається з повідомлення Despre (1834) [5] про інфаркт кишечника з попередньою ішемією. Відтоді АІС має різні назви: «інтермітуюча анемічна дисперистальтика», «перемежуюча ангіосклеротична диспратія», «інтестинальна ангіна», «черевна ангіна», «черевна жаба», «вісцеральна ангіна», «хронічна ішемія кишечника», «ішемічна хвороба органів травлення» [5]. У МКХ-10 АІС або його синоніми не мають шифру; власні шифри мають лише атеросклероз аорти (І 70.0), аневризма черевної аорти без згадки про розрив (І 71.4), емболія та тромбоз черевної аорти (І 74.0), синдром компресії черевного стовбура черевної аорти (І 77.4), судинні хвороби кишечника (К 55.0 – гострі судинні хвороби кишечника; К 55.1 – хронічні судинні хвороби кишечника; К 55.2 – ангіодисплазія ободової кишки; К 55.8 – інші судинні хвороби кишечника; К 55.9 – судинні хвороби кишечника неуточнені).

При АІС порушений кровотік у черевному відділі аорти та/або в її непарних вісцеральних гілках, першою з яких є черевний стовбур (від нього відходять селезінкова, загальна печінкова та ліва шлункова артерії), другою – верхня та третя – нижня брижові артерії.

АІС призводить до морфологічних та функціональних порушень всіх органів черевної порожнини (ОЧП), причому при інтравасальній етіології (при атеросклерозі – основній причині хронічного АІС) зміни зазвичай виражені більшою мірою, ніж при екстравасальній. Це пояснюють тим, що при атеросклерозі одночасно уражається кілька артеріальних басейнів.

Зміни, які виникають у ПЗ з віком, докладно розглянуті в огляді професора J. M. Löhr et al. (2018) [12]. На рис. 2 з цього огляду показано, що зміни ПЗ з віком полягають у зменшенні об'єму соку та секретії ферментів ПЗ через прогресування фіброзу та атрофії паренхіми залози внаслідок розвитку хронічної ішемії через потовщення стінок артерій із зменшенням кровотоку у ПЗ.

Спочатку у пацієнтів літнього віку у ПЗ розвивається осередковий фіброз, який у цьому віці вважається фізіологічним. Він переважно розташовується по периферії органу, тобто уражаються переважно периферичні часточки. Осередковий часточковий фіброз поєднується з протоковою папілярною гіперплазією з подальшим формуванням фіброзування ацинусів (початок внутрішньодолькового фіброзу), потім при прогресуванні процесу розвивається тяжкий внутрішньодольковий та міждольковий фіброз (рис. 3) [7].

На рис. 4 показана гістологічна картина нормальної ПЗ дорослої людини та ПЗ людини літнього віку.

Професор K. Suda et al. (2007) [18] у настанові щодо патології ПЗ підкреслювали такі основні зміни при «старіючій» ПЗ: гіперплазія/метаплазія слизової оболонки проток та їхнє кістозне розширення, втрата паренхіми, «оголені» острівці Лангерганса (див. нижче), наявність великої кількості адипоцитів (рис. 5).

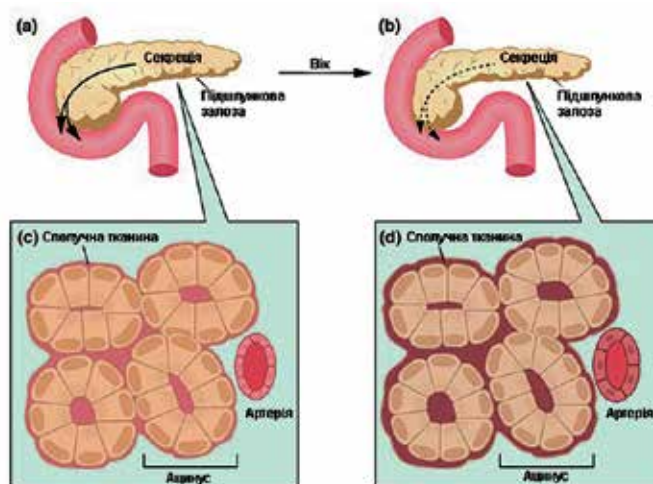


Рис. 2. Зміна ПЗ з віком (за J. M. Löhr et al., 2018 [12]). (a), (b) – макроскопічно; (c), (d) – мікроскопічно.

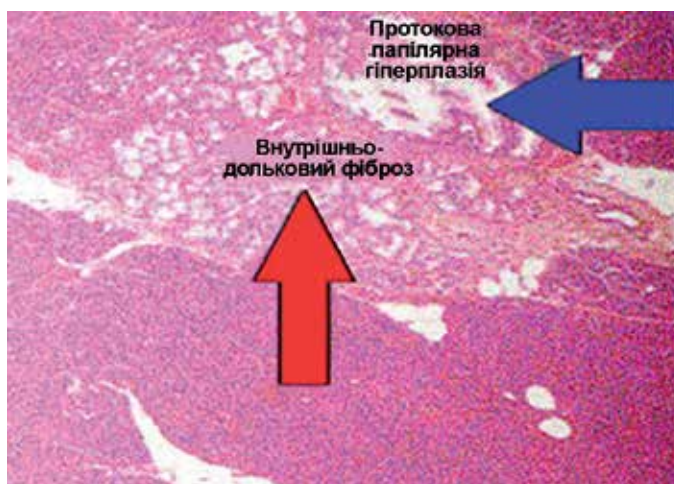
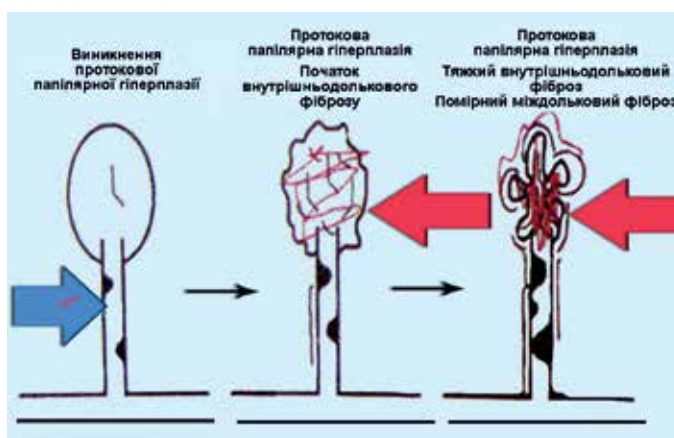


Рис. 3. Внутрішньодольковий, міждольковий фіброз, протокова папілярна гіперплазія ПЗ (a, b) [7].

Один з варіантів «старіючої» ПЗ – це ліпоїдоз, коли жирова тканина знаходиться переважно навколо часточок, а також стеатоз (краплі жиру всередині ацинарних клітин) (рис. 6). Клінічно дані стани не визначаються, їх можна ідентифікувати за даними ультразвукового дослідження (УЗД) та особливо комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії ОЧП. Ліпоматозна псевдогіпертрофія ПЗ спостерігається у старечому віці на пізніх стадіях хронічного панкреатиту (ХП), коли жирова тканина накопичується навколо часточок та всередині

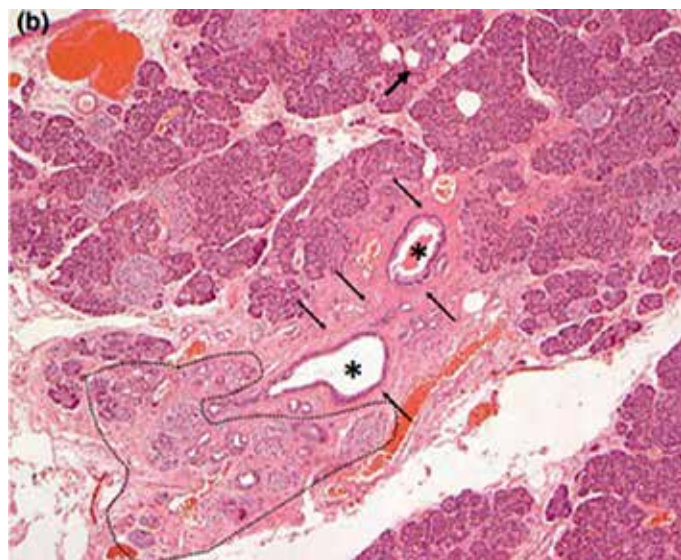
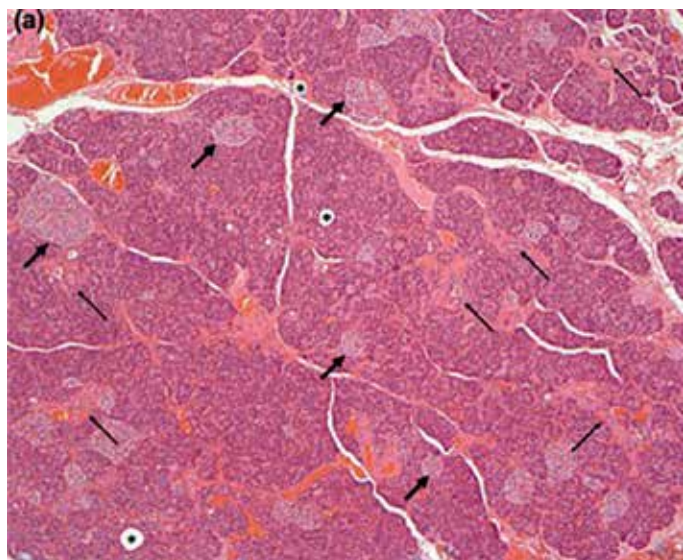


Рис. 4. Гістологічна картина нормальної ПЗ дорослої людини та «старіючої» ПЗ (за J. M. Löhner et al., 2018 [12]). Гематоксилін та еозин, зб. $\times 100$.

(a) Нормальна ПЗ дорослої людини зі «щільно упакованою» ацинарною паренхімою, рівномірно розташовані островці (товсті стрілки), кілька малопомітних проток, оточених тонкою колагеновою оболонкою (тонкі стрілки) і невелика кількість одиночних адипоцитів (*).

(b) «Старіюча» ПЗ з вираженим фіброзом навколо малих проток (тонкі стрілки), PanIN-1A (*) і осередкова субтотальна атрофія часточки (тонка лінія). Невелике скупчення адипоцитів (товста стрілка).

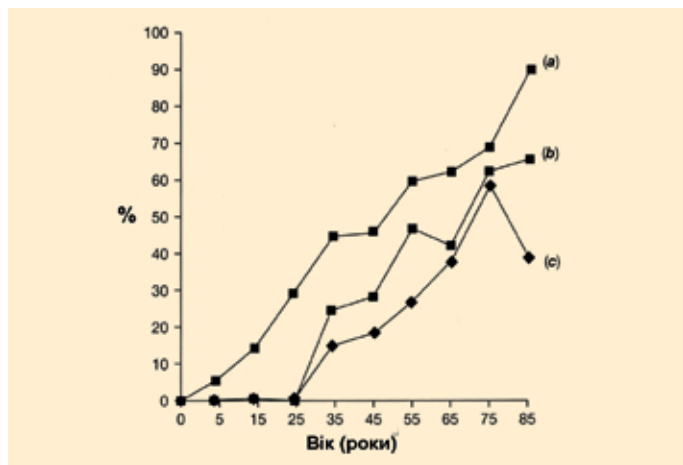


Рис. 5. Основні зміни тканини ПЗ у літньому та старечому віці (по K. Suda, 2007 [18]).

(a) — метаплазія/гіперплазія клітин слизових проток;

(b) — кістозне розширення бічних проток;

(c) — «оголені» островці Лангерганса.

них, заміщаючи паренхіму. Клінічна картина проявляється тяжкою екзо- та ендокринною недостатністю ПЗ (рис. 7).

З віком у ПЗ розвивається кістозне розширення проток, що може асоціюватися з втратою паренхіми та наявністю «оголених» островців Лангерганса у навколишній тканині (рис. 8, 9) [11, 18]. Відповідно до огляду професора J. M. Löhner et al. (2018), у нормі в ПЗ повинна бути «щільно упакована» ацинарна тканина, але коли відбувається атрофія ацинарної тканини, це дозволяє протокам кістозно розширюватися, оскільки їх практично нічого не стримує навколо (відсутня нормальна ацинарна тканина біля протоки). Погіршує цей процес відсутність належної еластичності стінки проток.

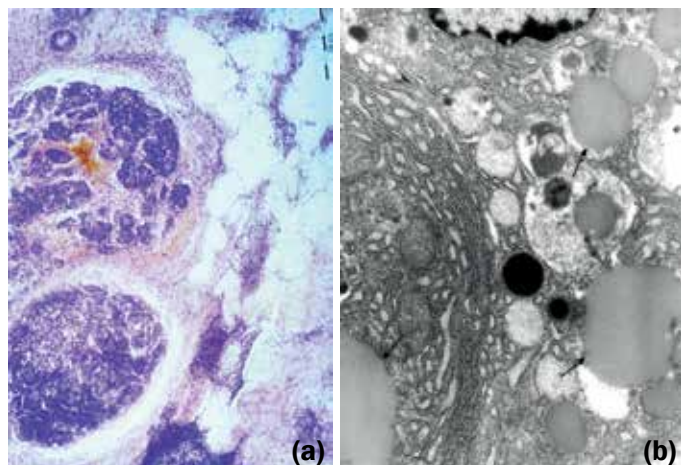


Рис. 6. Ліпоїдоз ПЗ (a) та стеатоз ПЗ (b) (за K. Morgenroth et al., 1991 [15]) — пояснення у тексті.

В нормі островці Лангерганса повинні бути щільно оточені ацинарною тканиною — це так званий гало-феномен (тобто біля островців ацинуса складаються з ацинарних клітин більших розмірів, порівняно з тими, що знаходяться подалі від них). Але коли відбувається атрофія ацинарної тканини, це дозволяє використовувати термін «оголені» островці Лангерганса. На рис. 9 [11] показано зміни під час панкреатографії при аутопсії: безліч кістозних розширень периферичних проток. Пам'ятати лікарям про ці особливості у пацієнтів літнього та старечого віку необхідно для того, щоб при виявленні кістозних розширень бічних проток ПЗ правильно інтерпретувати отримані дані. Особливо збільшення кількості кістозно розширених бічних проток визначається на периферії ПЗ, оскільки там з віком ще більше зменшується кількість ацинарної тканини та знижується еластичність стінок спочатку

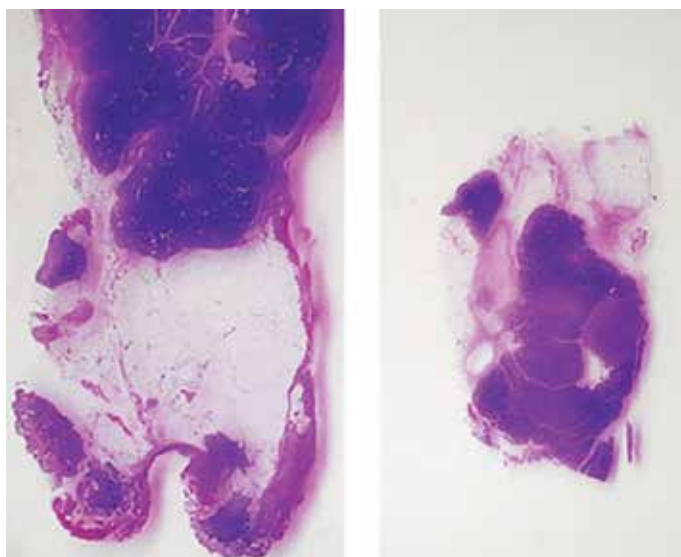


Рис. 7. Ліпоматозна псевдогіпертрофія ПЗ. Судан, зб. $\times 200$. (за K. Suda, 2007 [18]).

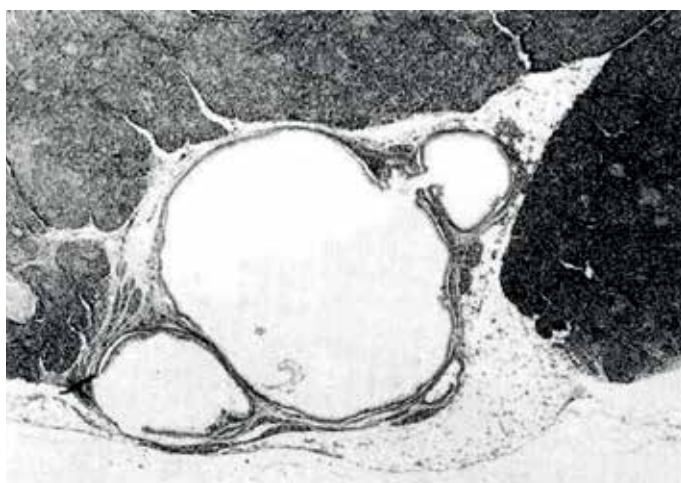


Рис. 8. Кістозно розширена протока (у центрі) асоціюється з втратою паренхіми та оголеними острівцями Лангерганса в навколишній тканині. Гематоксилін та еозин, мале збільшення (за K. Suda, 2007 [18]).



Рис. 9. Множинні кістозні розширення бічних проток при посмертному введенні в них барію (аутопсія літнього старечого віку) (за L. Kreef et al., 1973 [11]).

більш тонких бічних проток, ніж в основній частині паренхіми ПЗ.

Макроскопічні зміни ПЗ з віком також важко інтерпретувати. Існує думка, що у пацієнтів літнього віку внаслідок атрофічних процесів ПЗ обов'язково зменшується в розмірах, однак у дослідженні Y. Saisho et al. (2007) було показано, що на фоні зменшення загального об'єму ПЗ, об'єму паренхіми ПЗ у пацієнтів літнього віку зростає об'єм жиру, але особливо важливо те, що збільшується співвідношення жир/паренхіма, тобто стає більше жиру та менше паренхіми (рис. 10) [17]. Таким чином, об'єм ПЗ візуально може й не зменшуватись, але це відбувається за рахунок збільшення кількості жиру, тоді як об'єм функціонально активної паренхіми зменшується. За даними КТ/магнітно-резонансної томографії типовим для ПЗ пацієнтів літнього та старечого віку є виявлення її жирової дистрофії, але частіше визначається зменшення розмірів ПЗ через її атрофію (рис. 11).

У великому дослідженні B. S. Anand et al. (1989) було вивчено зміну діаметра панкреатичних проток з віком за даними ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Згідно з цими результатами, діаметр проток з віком збільшується не тільки на периферії ПЗ, про що зазначалося вище, але також це відбувається і в голівці, тілі, хвості та так званій додатковій протоці. Однак виражених кістозних змін у цих протоках не виявляється (рис. 12) [6]. Розширення головної панкреатичної протоки було підтверджено у дослідженні J. Glaser et al., 2000 (рис. 13) [8]. У цій ситуації ускладнюється проведення диференціального діагнозу між розширенням проток, обумовленим пухлиною ПЗ, та віковими змінами проток.

Професор J. M. Lohr et al. (2018) таким чином представили патогенез і наслідки хронічної ішемічної панкреатопатії (рис. 14) [12]. Загальні вікові зміни, такі як атеросклеротичне зниження перфузії, призводять до специфічних змін у ПЗ, які полягають у зменшенні об'єму функціонально активної паренхіми, зниженні продукції ферментів, об'єму секрету, що

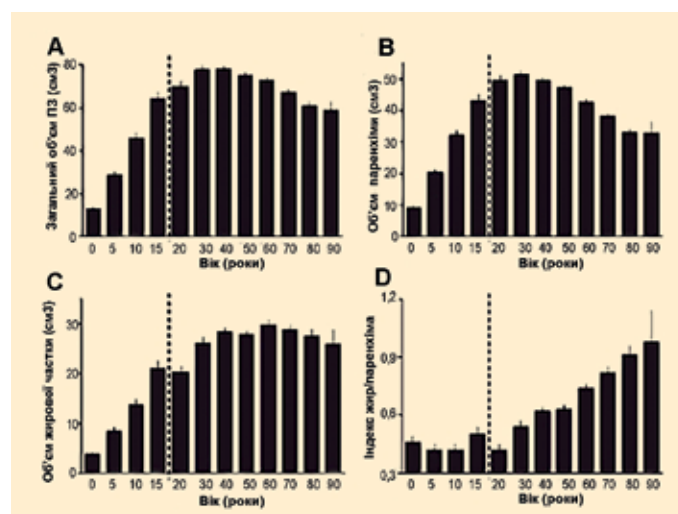


Рис. 10. Співвідношення ацинарної тканини та жиру в тканині ПЗ — зміна з віком (за Y. Saisho et al., 2007 [17]).

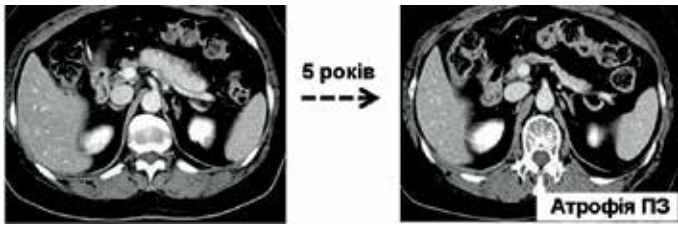


Рис. 11. Зменшення об'єму ПЗ (атрофія) у динаміці спостереження за хворим літнього віку за даними КТ (за Y. Yamada et al., 2020 [20]).

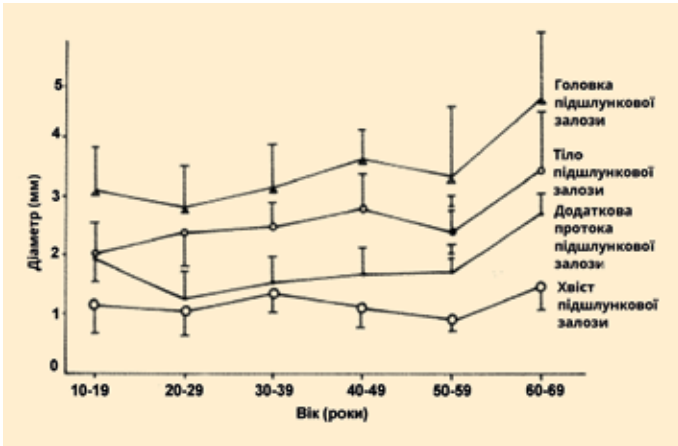


Рис. 12. Зміна діаметра панкреатичних проток з віком (ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія) (за B. S. Anand et al., 1989 [6]).

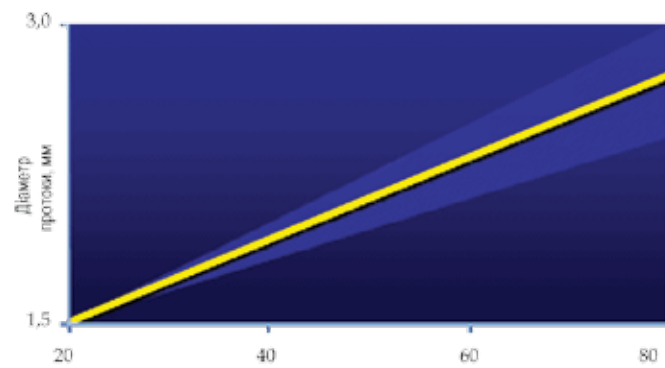


Рис. 13. Розширення головної панкреатичної протоки з віком (за J. Glaser et al., 2000 [8]).

проявляється ознаками екзокринної недостатності ПЗ. ЗНПЗ, а також специфічні вікові зміни у вигляді зменшення споживання їжі сприяють мальдігестії з дефіцитом жиророзчинних вітамінів і далі розвитку вторинних клінічних наслідків, зокрема порушенню щільності кісткової тканини — остеопорозу як вікового, так і пов'язаного з дефіцитом вітаміну D, зміною кальцієвого обміну.

Зменшення об'єму панкреатичної секреції з віком, про яке згадувалося вище, було чітко показано у дослідженні T. Torigoe et al. (2014), в якому аналізувалися дані, отримані при магнітно-резонансній холангіопанкреатографії з використанням секретину (рис. 15) [19]. Також було показано, що з віком зменшуються показники фекальної еластази 1 (рис. 16) [9]. Клінічно це проявляється ознаками прогресуючої ЗНПЗ.

В одному з популяційних досліджень, у якому вивчалися показники фекального еластазного тесту

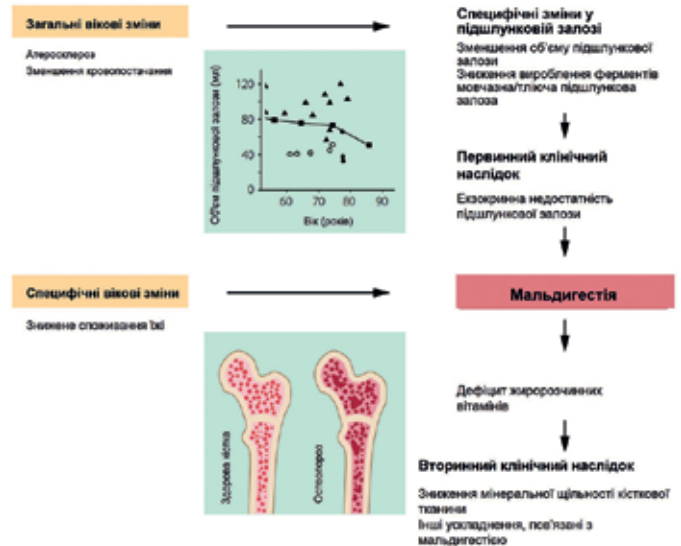


Рис. 14. Патогенез та наслідки вікових змін ПЗ (за J. M. Löhr et al., 2018 [12]).

у 914 обстежених хворих у віці 50–75 років, було виявлено таке: у 11,5 % обстежених спостерігались симптоми ЗНПЗ та показники фекальної еластази менше 200 мкг/г, причому у 5,1% пацієнтів спостерігалась тяжка ЗНПЗ (еластаза менше 100 мкг/г); спостерігалось підвищення частоти ЗНПЗ із віком; рідше спостерігався розвиток ЗНПЗ у тих, хто приймав інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; серед факторів ризику ЗНПЗ були чоловіча стать та куріння [16].

Окремо хотілося б зазначити зв'язок між патологічними переломами та функцією ПЗ. K. Cho et al., 2008 [7] обстежили невелику групу хворих (30 осіб) із патологічними переломами. Середній вік цих пацієнтів знаходився у межах 78 років. Було виявлено, що підвищений вміст С-пептиду негативно корелював з рівнями амілази, вітаміну D, паратгормону в крові, показниками нутритивного статусу, мінеральною щільністю кісток, також характерним було зниження результатів фекального еластазного тесту. Автори дійшли висновку, що порушення функціонального

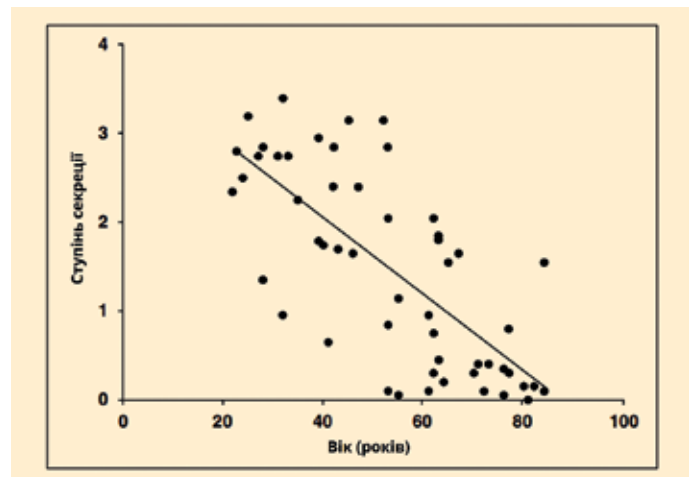


Рис. 15. Зменшення об'єму панкреатичної секреції з віком (магнітно-резонансна холангіопанкреатографія з використанням секретину) (за T. Torigoe et al., 2014 [19]).

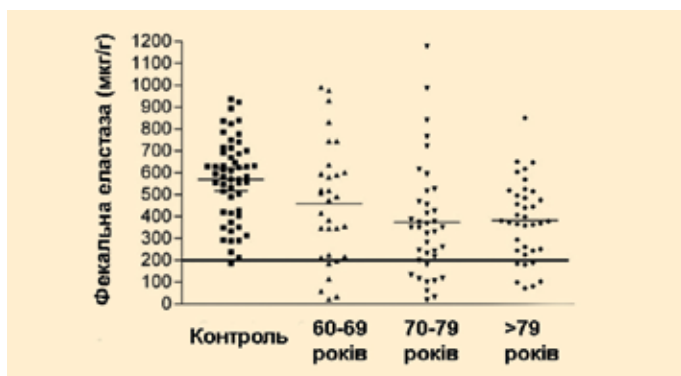


Рис. 16. Зниження показників фекального еластазного тесту з віком (за К. Н. Herzig et al., 2011 [9]).

стану ПЗ має значення у розвитку патологічних переломів у пацієнтів літнього віку, тобто не тільки характерні вікові зміни призводять до переломів, але й ЗНПЗ робить свій внесок у підвищення ризику патологічних переломів у пацієнтів літнього віку. У розвитку мальабсорбції та мальдигестії також бере участь хронічна ішемічна ентеропатія як одна із складових загальної хронічної абдомінальної ішемії, яка розвивається у літньому віці [4].

У літньому та старечому віці у пацієнтів розвивається не лише ЗНПЗ, а й ендокринна недостатність — цукровий діабет (ЦД), оскільки через хронічну абдомінальну ішемію уражається і ацинарна, і острівцева тканина ПЗ. У нормі інсулін від острівців, які щільно огорнуті капілярною мережею, прямує до ацинарної тканини (наявність інсулоацинарної осі), де виявляє трофічні ефекти, сприяє вивільненню ферментів у відповідь на стимулятори, тобто таким чином утворюється гало-феномен (див. вище). Тому при ЦД ще й з цієї причини порушується зовнішня панкреатична секреція, проте не завжди можна зрозуміти, яка недостатність ПЗ є первинною (екзо- або ендокринна). З віком ацинарна тканина атрофується, у цьому разі використовується термін «оголені» острівці Лангерганса, тобто ефект гало-феномена нівелюється (рис. 17). Острівцеві клітини також уражаються при хронічному АІС, тому ЦД частіше розвивається у літньому віці. На відміну від інсуліну глюкагон та соматостатин мають антитрофічний ефект, оскільки пригнічують зовнішню секрецію ПЗ, знижують трофіку ацинарних клітин (рис. 17). На рис. 18 показано, що за даними КТ ОЧП об'єм ПЗ при ЦД, особливо 1-го типу, зменшується, тобто відбувається атрофія ацинарної тканини [13].

В основі етіопатогенезу ішемічної панкреатопатії необхідно виділити три напрямки (рис. 19) [2].

АІС, в основі формування якого лежить атеросклероз, — це основна причина розвитку ішемічної панкреатопатії у літньому віці. Запідозрити АІС можна при УЗД аорти, виявляючи бляшки, аневризми (рис. 20), а підтвердити за допомогою доплерографії судин черевної порожнини.

Зі свого боку, деякі захворювання ПЗ можуть призводити до розвитку АІС (наприклад, наявність великої псевдокісти ПЗ, що стискає великі мезентеріальні судини, може сприяти формуванню абдомінальної ішемії). У такій ситуації необхідно з'ясувати, що є

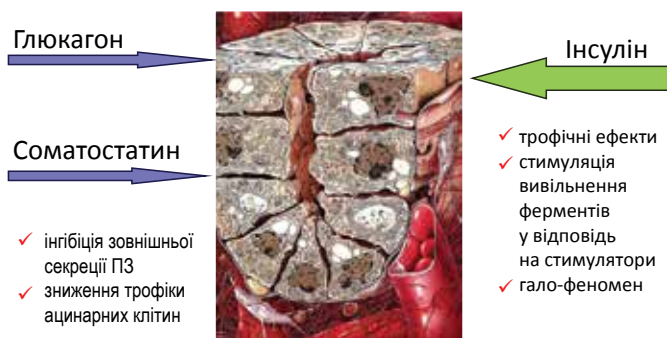


Рис. 17. Вплив гормонів ПЗ на її ацинарну тканину, формування гало-феномену [7].

первинним у розвитку АІС: ураження самих судин або їхнє здавлення ззовні. Це необхідно для вироблення відповідної тактики лікування.

Ще один механізм розвитку ішемічної панкреатопатії розвивається при панкреатиті, що супроводжується набряком ПЗ зі здавленням інтрапанкреатичних судин та підвищенням тиску в інтерстиції понад 20 мм рт. ст., однак це є менш характерним у літньому віці, частіше спостерігається при гострому панкреатиті.

Таким чином все ж таки основна причина розвитку панкреатопатії у літньому віці — це хронічний АІС.

Л. Б. Лазебнік та співавт. (2003) [3] виділяють такі клінічні варіанти ішемічних панкреатопатій:

- гострий ішемічний панкреатит;
- хронічний ішемічний панкреатит;
- ліпоматоз ПЗ;

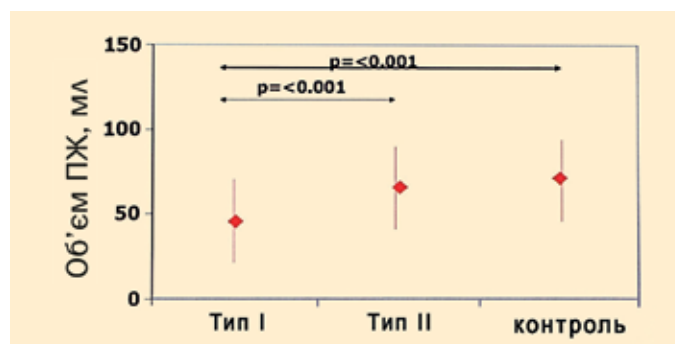


Рис. 18. Об'єм ПЗ при ЦД за даними КТ (за J. M. Löhner et al., 1987 [13]).

При панкреатиті — набряку ПЗ зі стисненням інтрапанкреатичних судин, підвищенні тиску в інтерстиції понад 20 мм рт. ст.



Рис. 19. Патогенез ішемічної панкреатопатії (за Н. Б. Губергіц та співавт., 2006 [1]).

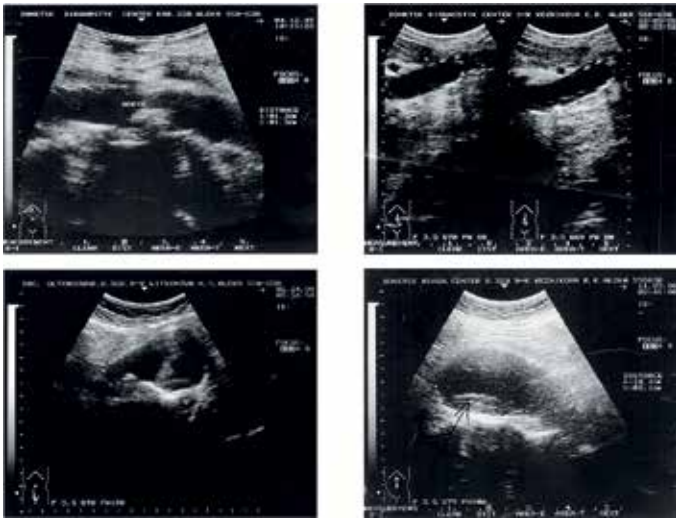


Рис. 20. Результати УЗД черевного відділу аорти у пацієнтів літнього та старечого віку (за Н. Б. Губергіц та співавт., 2006 [1]). Зверху — атеросклеротичні бляшки у черевному відділі аорти; внизу — анеурізми черевного відділу аорти з тромботичними масами в них (власні спостереження).

а також ускладнення:

- секреторна та інкреторна недостатність ПЗ;
- кісти ПЗ;
- склероз ПЗ;
- панкреонекроз.

Серед причин гострої ішемічної панкреатопатії необхідно зазначити: виражений атеросклероз судин черевної порожнини; мітральний стеноз та бактеріальний ендокардит, які створюють схильність до розвитку тромбозів; тромбоваскуліт. До факторів ризику належать: рак ПЗ (через підвищене тромбоутворення); цироз печінки (через розвиток венозного стазу); анеуризма, тромбоз селезінкової вени; інфаркт міокарда; ниркова недостатність; проведення аортографії; висипний тиф. При гострій ішемічній панкреатопатії розвивається некроз ПЗ, якому відповідають і гістологічні зміни (зимогенні гранули «вивалюються» з ацинарних клітин, спостерігаються ознаки аутолізу). Звичайно, цей стан частіше діагностується як гострий панкреатит (панкреонекроз). Однак за наявності вищезгаданих факторів ризику необхідно розглядати можливість розвитку гострої ішемічної панкреатопатії, оскільки у лікуванні в цьому випадку необхідно буде розглядати застосування антиагрегантної терапії.

Клінічна картина хронічної ішемічної панкреатопатії проявляється такими ознаками: нестійке випорожнення, діарея або запори, метеоризм, мальабсорбція, зниження толерантності до харчового навантаження, а також внаслідок зниження функції ПЗ визначається схуднення хворих. Необхідно звернути увагу, що у таких пацієнтів больовий синдром або відсутній, або незначно виражений.

У багатоцентровому перехресному дослідженні, яке проводилося в Німеччині (2 центри) та Україні (1 центр), вивчалися особливості клінічної картини ХП, зокрема й у хворих похилого віку (741 пацієнт, з них 148 (20%) — хворі на ХП літнього віку). Виділялись такі особливості цього захворювання

у літньому віці: рідкісний зв'язок із прийомом алкоголю, курінням, генетичними мутаціями, множинними факторами ризику; частіше виявлялися ідіопатичний та обструктивний панкреатит, псевдокісти, ендокринна та екзоринна недостатність ПЗ, а також характерним був безболісний перебіг [10].

У дослідженні J. Glaser et al. (2000) [8] для діагностики ішемічної панкреатопатії застосовувалось УЗД ОЧП. Було показано, що ехогенність ПЗ з віком частіше стає виразно вищою, ніж ехогенність печінки (у молодому віці частіше ехогенність ПЗ нижча або подібна до ехогенності печінки) (рис. 21).

Професор Е. J. Balthazar (2018) (рис. 22) при КТ ОЧП у хворого на хронічну ішемічну панкреатопатію зазначив такі особливості: розширення головної протоки, кальцифікати в місцях відходження бічних проток, однак це спостерігається рідко. Також при КТ ОЧП можна виявити атрофічні зміни ПЗ, які уражають орган нерівномірно та можуть прогресувати з часом. Особливо такі процеси розвиваються у хворих при поєднанні із ЦД. Крім того, може спостерігатися вікова атрофічна жирова трансформація ПЗ із точковими кальцифікатами. Для діагностики ішемічної панкреатопатії необхідно використовувати дані, отримані при доплерографії черевного відділу аорти та її гілок [7].

Рекомендації щодо харчування для таких пацієнтів включають [2]:

- 5–6-разовий прийом їжі;
- обмеження або виключення висококалорійних рафінованих продуктів та страв (цукор, кондитерські вироби, маргарин, тваринні жири, борошняні вироби тощо);
- джерелом вуглеводів повинні бути овочі, зокрема трохи картоплі (запеченої, відвареної);
- ліпотропні продукти (нежирний сир, гречана, пшенична, вівсяна каші в помірній кількості);
- незамінні компоненти їжі (сезонні овочі, свіжі соки, зелень, відвар шипшини, аптечні дріжджі);
- продукти, що містять повноцінний білок (риба, нежирні сорти м'яса, птах, кролик, яйця, сир, молочнокислі продукти);

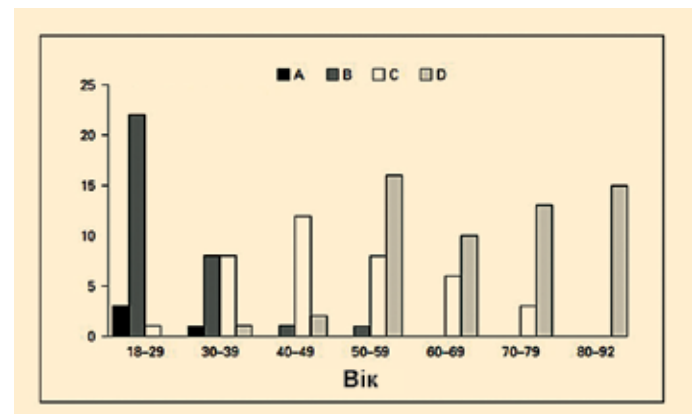


Рис. 21. Зміна ехогенності ПЗ з віком (за J. Glaser et al., 2000 [8]).

A — ехогенність ПЗ нижча, ніж печінки; B — подібна до печінки; C — вища; D — явно вища, ніж печінки. n=131 пацієнт у віці 18–92 роки (медіана 52 роки).

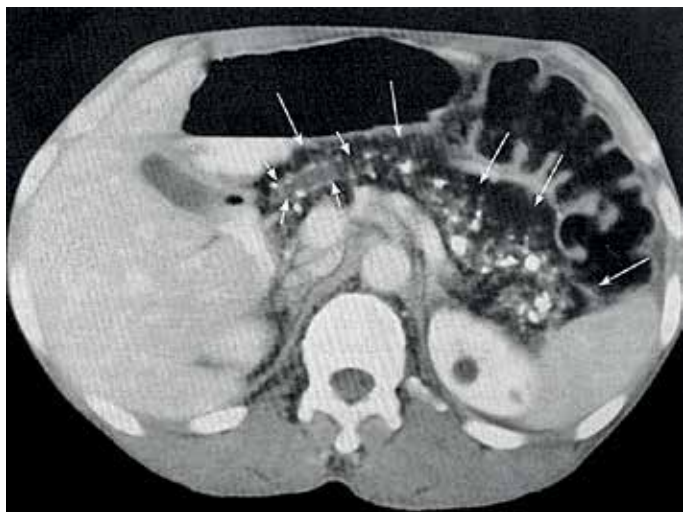


Рис. 22. КТ ОЧП у хворого на хронічну ішемічну панкреатопатію (за E. J. Balthazar, 2018 [7]). Пояснення у тексті.

- продукти функціонального харчування та дієтичні добавки (соевий лецитин, морепродукти, добавки з морських водоростей, спіруліна, вітамінно-мінеральні суміші);
- заміна тваринних жирів (крім риб'ячого) рослинними — соєвою, оливковою, соняшниковою, арахісовою, кукурудзяною оліями;
- збагачення їжі лецитином, холіном, інозитолом, магнієм, йодом, вітамінами А, В, С, Е;
- збагачення харчовими волокнами, особливо пектином (хліб з борошна грубого помелу, пшоно, капуста, сухофрукти, пшеничні висівки, овочі, фрукти тощо).

Зазвичай у людей літнього віку вже є кілька вік-асоційованих захворювань, що може призвести до поліпрагмазії, тому для лікування ЗНПЗ необхідно призначити мінімальну кількість препаратів, що відповідають рівню А доказової медицини. Цим вимогам задовольняє мінімікросферичний двооболонковий ферментний препарат Креон® 10 000, 25 000 FIP («золотий» стандарт замісної терапії). Капсули Креон® розчиняються в шлунку, що дозволяє Креон мінімікросфери® вивільнитися з капсул у шлунок і далі безперешкодно пройти крізь воротар і потрапити у дванадцятипалу кишку, в якій швидко розчиняється оболонка Креон мінімікросфери®, і ферменти починають діяти, беручи участь у гідролізі нутрієнтів.

У порівняльному дослідженні [14], у якому вивчалися властивості різних ферментних препаратів

(розмір частинок, активність ферментів, швидкість їхнього вивільнення у дванадцятипалій кишці), було показано, що Креон мінімікросфери® менше 2 мм, тоді як мікросфери, мікротаблетки інших досліджуваних препаратів у деяких випадках були більшими за цей розмір (іноді значно), що призводило до уповільнення їхньої евакуації зі шлунку, асинхронізму пасажу хімусу та ферментного препарату та, відповідно, до менш вираженого ефекту (рис. 23). Щодо активності ліпази, то вона відповідала заявленій у Креон®, а у одного з досліджуваних препаратів — ні. Крім того, було показано, що розчинення оболонки Креон мінімікросфери® в дуоденальному просвіті відбувається швидше, а відсоток вивільнення ліпази у Креон® вище, ніж у деяких інших препаратів, що відповідно приводить до настання більш швидкого та вираженого ефекту [14].

У чому полягає стратегія замісної ферментної терапії в пацієнтів літнього віку?

По-перше, тривалість терапії. Оскільки, на жаль, не варто очікувати поліпшення функції власної ПЗ, то пацієнти потребують постійної замісної терапії (усе життя!).

По-друге, доза Креон®. Зазвичай у хворих спостерігається тяжка або помірна недостатність ПЗ, тому на основний прийом їжі рекомендується 45–50 тис. FIP, а на проміжний прийом їжі — 20–25 тис. FIP.

Безумовно, покращити функцію ПЗ за допомогою замісної ферментної терапії ми вже не зможемо, але зменшити прояви ЗНПЗ, покращити якість життя та навіть збільшити її тривалість можливо. Наші пацієнти обов'язково скажуть: «Старість — це перешкода для радощів життя. Ніколи ще я не почував себе таким молодим!» (Жюль Ренар — французький письменник та драматург).

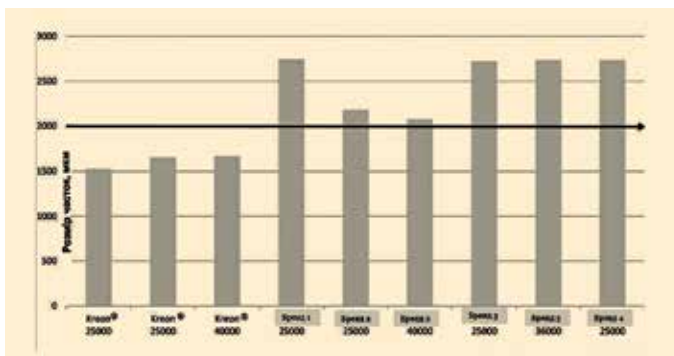


Рис. 23. Порівняння розміру частинок різних ферментних препаратів (за I. V. Maev et al., 2020 [14]).

Література:

1. Губергріц Н. Б., Зубов О. Д., Агапова Н. Г., Мороз Т. В., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А. Ішемічна панкреатопатія. *Мистецтво лікування*. 2006. № 4. С. 21–27.
2. Губергріц О. Я., Ліневський Ю. В. Лікувальне харчування: Справ. посібник. 3-е вид. перероб. та доп. Київ: Вища шк. Головне вид-во, 1989. 398 с.
3. Лазебник Л. Б., Дроздов В. М. Захворювання органів травлення у людей похилого віку. М.: Анахарсіс, 2003. 208 с.

4. Ліневський Ю. В. Діагностика та лікування хронічного ентериту. 14.00.05. Внутр. хвороби. Київський державний медичний інститут ім. О. О. Богомольця. Київ, 1979.
5. Ahmed M. Ischemic bowel disease in 2021. *World J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 27, No 29. P. 4746–4762.
6. Anand B. S., Vij J. C., Mac H. S., Chowdhury V., Kumar A. Effect of aging on the pancreatic ducts: a study based on endoscopic retrograde pancreatography. *Gastrointest. Endosc.* 1989. Vol. 35, No 3. P. 210–213.

7. Beger H. G., Warshaw A. L., Hruban R. H., et al. (eds.). The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
8. Glaser J., Stienecker K. Pancreas and aging: a study using ultrasonography. *Gerontology*. 2000. Vol. 46, No 2. P. 93–96.
9. Herzig K. H., Purhonen A. K., Rasanen K. M., Idziak J., Juvonen P., Phillips R., Walkowiak J. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr*. 2011. Vol. 11. P. 4.
10. Hirth M., Hartel N., Weiss C., Hardt P., Gubergrits N., Ebert M. P., Schneider A. Clinical course of chronic pancreatitis in elderly patients. *Digestion*. 2019. Vol. 100, No 3. P. 152–159.
11. Kreel L., Sandin B. Changes in pancreatic morphology associated with aging. *Gut*. 1973. Vol. 14, No 12. P. 962–970.
12. Löhr J. M., Panic N., Vujasinovic M., Verbeke C. S. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *J. Intern. Med*. 2018. Vol. 283, No 5. P. 446–460.
13. Löhr M., Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia*. 1987. Vol. 30, No 10. P. 757–762.
14. Maev I. V., Kucheryavyy Y. A., Gubergrits N. B., Bonnacker I., Shelest E. A., Janssen-van Solingen G. P., Dominguez-Munoz J. E. Differences in vitro properties of pancreatic preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs R. D*. 2020. Vol. 20, No 4. P. 369–376.
15. Morgenroth K., Kozuschek W. Pancreatitis. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1991. 120 p.
16. Rothenbacher D., Low M., Hardt P. D., Klor H. U., Ziegler H., Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand. J. Gastroenterol*. 2005. Vol. 40, No 6. P. 697–704.
17. Saisho Y., Butler A. E., Meier J. J., Monchamp T., Allen-Auerbach M., Rizza R. A., Butler P. C. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin. Anat*. 2007. Vol. 20, No 8. P. 933–942.
18. Suda K. (ed.). Pancreas: pathological practice and research. Basel: Karger, 2007. 318 p.
19. Torigoe T., Ito K., Yamamoto A., Kanki A., Yasokawa K., Tamada T., Yoshida K. Age-related change of the secretory flow of pancreatic juice in the main pancreatic duct: evaluation with cine-dynamic MRCP using spatially selective inversion recovery pulse. *Am. J. Roentgenol*. 2014. Vol. 202, No 5. P. 1022–1026.
20. Yamada Y., Masuda A., Sofue K., Ueshima E., Shiomi H., Sakai A., Kobayashi T., Ikegawa T., Tanaka S., Nakano R., Tanaka T. Prediction of pancreatic atrophy after steroid therapy using equilibrium-phase contrast computed tomography imaging in autoimmune pancreatitis. *JGH Open*. 2020. Vol. 4, No 4. P. 677–683.

УДК 616.37-053.89/.9

doi: 10.33149/vkr.2024.01.01

UA Підшлункова залоза в літньому та старечому віці

Н. Б. Губергріц¹, О. А. Гомозова²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ішемічна панкреатопатія, літній та старечий вік, замісна ферментна терапія

Збільшення тривалості життя супроводжується зростанням частоти вік-асоційованих захворювань, які є найважливішою проблемою клінічної медицини. До них відноситься зокрема і ураження підшлункової залози (ПЗ), що виявляється здебільшого у вигляді прогресуючої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ). Етіологічною та патогенетичною основою синдрому «старіючих органів травлення», зокрема «старіючої» ПЗ, є хронічний абдомінальний ішемічний синдром.

Зміни ПЗ з віком полягають у зменшенні об'єму соку та секреції ферментів ПЗ через прогресування фіброзу та атрофії паренхіми залози внаслідок розвитку хронічної ішемії через потовщення стінок артерій із зменшенням кровотоку у ПЗ. Один з варіантів «старіючої» ПЗ — це ліпідоз, коли жирова тканина знаходиться

переважно навколо часточок, а також стеатоз (краплі жиру всередині ацинарної клітини).

З віком у ПЗ розвивається кістозне розширення проток. Діаметр проток з віком збільшується не тільки на периферії ПЗ, але й у голівці, тілі, хвості.

Загальні вікові зміни, такі як атеросклеротичне зниження перфузії, призводять до специфічних змін ПЗ, які полягають у зменшенні об'єму функціонально активної паренхіми, зниженні продукції ферментів, об'єму секрету, що проявляється ознаками ЗНПЗ. ЗНПЗ, а також специфічні вікові зміни у вигляді зменшення споживання їжі сприяють мальдигестії з дефіцитом жиророзчинних вітамінів і далі розвитку вторинних клінічних наслідків, зокрема порушенню щільності кісткової тканини — остеопорозу як вікового, так і пов'язаного з дефіцитом вітаміну D, зміною кальцієвого обміну.

У літньому та старечому віці у пацієнтів розвивається не лише ЗНПЗ, а й ендокринна недостатність — цукровий діабет, оскільки через хронічну абдомінальну ішемію уражається і ацинарна, і острівцева тканина ПЗ.

Клінічна картина хронічної ішемічної панкреатопатії проявляється такими ознаками: нестійке випорожнення, діарея або запори, метеоризм, мальабсорбція, зниження толерантності до харчового навантаження, а також внаслідок зниження функції ПЗ спостерігається схуднення хворих. Необхідно звернути увагу, що у таких пацієнтів больовий синдром або відсутній, або незначно виражений. Для лікування ЗНПЗ необхідно призначити мінімальну кількість препаратів, що відповідають рівню А доказової медицини. Цим вимогам задовольняє мінімікро-

Креон®

Панкреатин

КРЕОН МІНІМІКРОСФЕРИ®



Містить панкреатин у найефективнішій формі випуску²⁻⁴



Проявляє максимум ліпазної активності **ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН**⁴ після потрапляння у ДПК (рН 6)⁵



Креон мінімікросфери® допомагає перетравлювати **максимальний об'єм їжі**⁵



Підтримує власне травлення, **не пригнічуючи роботу підшлункової залози**^{1,5}

Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

ДПК – дванадцятипала кишка

1. Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Корниенко Е. А., Приворотский В. Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2019. – 528 с.
2. Захаренко С. М., Мехтєв С. Н. Ферментные препараты в патогенетической терапии диарейных инфекций // Детские инфекции. – 2010. – № 3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fermentnye-preparaty-v-patogeneticheskoy-terapii-diareynyh-infektsiy/viewer>. – Дата обращения: 12.07.2022. 3. Lohr J.-M. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar; 5 (2): 153–199. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®. 5. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatic preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.

Склад: 1 капсула містить панкреатин у гастро-резистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

Лікарська форма. Капсули тверді з гастро-резистентними гранулами.

Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Показання. Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування.

Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

Спосіб застосування та дози. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру.

Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози: дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закускі.

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі*; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*. *Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючими захворюваннями. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину. Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодій не проводилися.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 16.05.2022 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, 7 поверх.

Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2289895



сферичний двооболонковий ферментний препарат Креон® 10 000, 25 000 FIP («золотий» стандарт замісної терапії). Капсули Креон® розчиняються в шлунку, що дозволяє Креон мінімікросфери® вивільнитися з капсул у шлунок і далі безперешкодно пройти через воротар і потрапити у дванадцятипалу кишку, в якій швидко розчиняється оболонка мінімікросфер, і ферменти починають діяти, беручи участь у гідролізі нутрієнтів.

EN Pancreas in the elderly and senile age

N. B. Gubergrits¹, O. A. Gomozova²

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: pancreas, exocrine pancreatic insufficiency, ischemic pancreatopathy, elderly and senile age, enzyme replacement therapy

A rise in the incidence of age-related maladies, which coincides with an increase in life expectancy, is the most significant issue in clinical medicine. These include pancreatic injury, which manifests primarily as progressive exocrine pancreatic insufficiency (EPI). Chronic abdominal ischemic syndrome is the etiological and pathogenetic basis of the syndrome of “aging digestive organs,” including the “aging” pancreas.

Age-related changes in the pancreas include a decrease in the volume of juice and the secretion of pancreatic enzymes due to the progression of fibrosis and atrophy of the pancreas parenchyma caused by the development of chronic ischemia as a result of arterial wall thickening and a decrease in blood flow in the pancreas. Lipoidosis, in which adipose tissue is primarily located around the lobules, and steatosis (fat droplets within the acinar cell) are among the potential causes of the “aging” pancreas.

The pancreas develops cystic dilatation of the ducts as it ages. The diameter of the ducts increases with age not only at the pancreas periphery but also at the head, body, and tail.

General age-related changes, such as atherosclerotic decrease in perfusion, cause specific changes in the pancreas, including a decrease in the volume of functionally active parenchyma, a decrease in the production of enzymes, and a decrease in the volume of secretions, which are manifested by EPI symptoms. EPI and specific age-related changes in the form of a decrease in food intake contribute to maldigestion with a deficiency of fat-soluble vitamins and the development of secondary clinical consequences, such as osteoporosis, which is both age-related and associated with vitamin D deficiency and changes in calcium metabolism.

In the elderly and senile age, patients have both EPI and endocrine insufficiency — diabetes mellitus — since both acinar and islet tissue of the pancreas are affected due to chronic abdominal ischemia.

Clinical manifestations of chronic ischemic pancreatopathy include unstable defecation, diarrhea or constipation, flatulence, malabsorption, decreased tolerance to food load, and weight loss due to decreased pancreatic function. It is important to observe that the pain syndrome is either absent or mildly manifested in these patients.

To treat EPI, a minimum number of medications corresponding to level A of evidence-based medicine must be administered. Mini-microsphere double-coated enzyme preparation Creon® 10 000, 25 000 FIP (the “gold standard” of replacement therapy) meets these requirements. Creon® capsules dissolve in the stomach, which enables the Creon minimicrospheres® to be released from the capsules in the stomach and then freely pass through the pylorus and enter the duodenum, where the coat of the Creon minimicrospheres® dissolves rapidly and enzymes begin to act, contributing to the hydrolysis of nutrients.