



С. М. Ткач

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Современные подходы к диагностике и коррекции экзокринной панкреатической недостаточности у больных сахарным диабетом

В обзоре представлены современные данные о частоте экзокринной панкреатической недостаточности у больных сахарным диабетом (СД). Сделан вывод о том, что экзокринная панкреатическая недостаточность разной степени имеется более чем у половины больных СД 1 и 2 типа и потенциально может влиять на компенсацию СД. Заместительную ферментную терапию следует рассматривать как один из перспективных методов лечения больных СД.

Ключевые слова: экзокринная панкреатическая недостаточность, сахарный диабет, заместительная ферментная терапия.

Как известно, в основе сахарного диабета (СД) лежит эндокринная дисфункция поджелудочной железы (ПЖ), выражающаяся в нарушении секреции инсулина и частом развитии инсулинорезистентности. Поскольку экзокринная и эндокринная части ПЖ находятся в тесной анатомической и физиологической взаимосвязи, при СД нередко возникает экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН). Хотя эта проблема изучается уже на протяжении нескольких десятилетий, многие практические врачи, включая эндокринологов и гастроэнтерологов, недооценивают клиническое значение развивающейся ЭПН у больных СД и, соответственно, не предпринимают никаких мер для ее коррекции. Данная статья призвана восполнить имеющийся у практических врачей пробел по этому вопросу.

Одна из первых публикаций по данной проблеме, в которой были представлены результаты исследования экзокринной функции ПЖ у 13 больных инсулинозависимым СД, датирована 1943 г. [36]. Одними из первых в мире Н. Pollard и соавт. обнаружили ухудшение экзокринной функции ПЖ по результатам секретинового теста у 61,5 % больных СД 1 типа. В последующем исследователи неоднократно возвращались к

этому вопросу и на ограниченном количестве больных СД (22–53 пациента) различными прямыми и косвенными методами фиксировали наличие ЭПН у 43–80 % больных [4, 15, 27, 44]. Исходя из результатов этих исследований, разброс данных о частоте развития ЭПН у больных СД 1 типа был достаточно велик, причем ни в одном случае корреляции между степенью нарушения экзокринной функции ПЖ и продолжительностью СД не выявлено. Противоречивыми также оказались результаты изучения частоты ЭПН у больных СД 2 типа. Так, по данным G. Groger и P. Layer [20], нарушений экзокринной функции ПЖ у больных с инсулинонезависимым СД практически не было выявлено. В то же время другие авторы отмечали наличие ЭПН у 16–73 % больных СД 2 типа [4, 44].

Большой разброс данных о частоте развития ЭПН у больных СД 1 и 2 типа, по-видимому, во многом был связан с применением разных методик определения экзокринной функции ПЖ, а также с небольшим массивом исследованных больных. Последний факт объясняется тем, что прямое определение экзокринной функции ПЖ путем проведения секретинового теста, считающегося «золотым» стандартом диагностики ЭПН, является дорогостоящим и трудоемким методом исследования, доступным лишь отдель-

ным крупным панкреатологическим центрам. Поэтому его использование для проведения эпидемиологических исследований по изучению частоты ЭПН при СД было крайне ограниченным. Отсутствие сопоставимых результатов в разных исследованиях долгое время обуславливало скептицизм эндокринологов и гастроэнтерологов относительно тесной взаимосвязи между экзокринной и эндокринной функциями ПЖ. Поэтому эндокринологи занимались только коррекцией гликемии и метаболических расстройств у больных СД, а гастроэнтерологи — в основном коррекцией ЭПН при заболеваниях ПЖ, в первую очередь — при хроническом панкреатите.

Совершенствование методов визуализации ПЖ позволило установить, что достаточно часто при СД отмечаются морфологические изменения со стороны ПЖ, сочетающиеся с ухудшением ее экзокринной функции [1, 2, 4]. Так, исследования J. Gilbeau и соавт. [18, 47] показали, что у диабетиков размеры ПЖ меньше, а плотность ткани больше, чем у здоровых лиц, что, вероятнее всего, вызвано инволюцией экзогенной паренхимы. Примерно у половины диабетиков отмечен фиброз ПЖ, а патологические изменения со стороны экзокринной ткани встречались в 2 раза чаще, чем в контроле [47]. Изменения экзокринной ткани ПЖ чаще отмечали у больных с СД 1 типа, они коррелировали с концентрацией С-пептида у больных СД 2 типа [5, 18]. Некоторыми исследователями было установлено, что ацинарный фиброз и атрофия ткани ПЖ чаще развивались у пациентов, у которых СД дебютировал в зрелом возрасте. В других исследованиях было показано, что атрофия ПЖ, включающая уменьшение размера самой ПЖ, ее жировую инфильтрацию, фиброз и количества ацинарных клеток, часто встречается и у молодых больных с СД [17].

В последние годы в клинической практике используют новый метод непрямого определения наличия ЭПН и ее степени — иммуноферментное определение фекальной эластазы-1 (ФЭ-1). Данный метод в настоящее время рассматривают как золотой стандарт неинвазивной диагностики ЭПН, диагностическая ценность которого приближается к информативности секретинового теста. Поскольку определение ФЭ-1 является неинвазивным, достаточно простым, хорошо воспроизводимым и стандартизованным методом, он нашел широкое применение в клинической практике. Исследование частоты наличия ЭПН при СД с помощью этого метода позволило охватить существенно большее количество больных, что будет способствовать повышению достоверности полученных данных.

В исследованиях P. Hardt и H. Kloer [21] при исследовании 128 больных с СД с помощью определения уровня ФЭ-1 и фекального химотрипсина наличие легкой ЭПН было выявлено у 46,1 % пациентов, а явной экзокринной недостаточности — еще у 28,9 %. При этом у больных СД 1 типа ЭПН определялась в 74,1 % случаев, а выраженная — в 43,6 % случаев; при СД 2 типа — соответственно в 36,4 и 19,5 % случаев.

Еще большее количество пациентов с СД (436 больных) было обследовано G. Wagner и соавт. [21, 32]. Наличие ЭПН разной степени выявлено у 59 % больных с СД 1 и 2 типа, а явную экзокринную недостаточность — соответственно в 40 и 43 % случаев.

Наш собственный большой опыт изучения частоты ЭПН при разной патологии, основанный на изучении уровня ФЭ-1 более чем у 6 тыс. больных (2002—2014), свидетельствует о том, что ЭПН разной степени выявляется в среднем у 54,3 % больных СД, из них — у 57,1 % больных СД 1 типа и 53,3 % больных СД 2 типа. Таким образом, по нашим данным, достоверной разницы между частотой выявления ЭПН у больных СД 1 и 2 типа не выявлено, однако у больных СД 2 типа достоверно чаще встречалась легкая ЭПН, а у больных СД 1 типа — тяжелая ЭПН. У большинства больных со сниженным уровнем ФЭ-1 явных клинических признаков ЭПН, таких как стеаторея, не было, хотя у подавляющего большинства больных (84,1 %) диабетический анамнез превышал 10 лет. В то же время при обследовании больных с непанкреатическими гастроэнтерологическими заболеваниями (пептические язвы, хронический атрофический гастрит, синдром раздраженной кишки, хронический гепатит и др.) достоверное снижение уровня ФЭ-1 было выявлено только в 11,6 % случаев.

Таким образом, учитывая данные мировой литературы и наши собственные результаты, можно утверждать, что для многих больных СД характерна ЭПН. Большинство исследований свидетельствуют о том, что нарушения экзокринной функции ПЖ при сахарном диабете 2 типа выражены в меньшей степени, чем при СД 1 типа, однако все равно встречаются значительно чаще, чем в контроле или у пациентов с непанкреатическими гастроэнтерологическими заболеваниями.

Почему при СД развивается ЭПН, до конца неясно, хотя относительно этого существует ряд гипотез. В частности, по мнению J. Williams, инсулин обладает трофическим эффектом на панкреатическую ацинарную ткань и его недостаток может быть причиной атрофии ПЖ [1]. Другие ученые предполагают, что появление ЭПН при

СД является непосредственным следствием нарушения выработки гормонов островков, которые обладают свойствами регуляторов функции экзокринной ткани ПЖ [26]. Об этом, в частности, свидетельствуют работы, в которых показано хроническое повышение уровня глюкозона при атрофии и экзокринной дисфункции ПЖ, а соматостатина — при экспериментальном СД [11, 34, 44]. Некоторые исследователи высказывают предположение, что панкреатический фиброз и атрофия экзокринной ПЖ могут быть следствием диабетической ангиопатии и ухудшенного кровоснабжения ПЖ, а также автономной нейропатии с возможным нарушением энтеропанкреатических рефлексов [12, 44, 47]. Развитие ЭПН может провоцировать и желчнокаменная болезнь с последующим развитием хронического панкреатита (ХП), которые часто выявляют у больных СД 2 типа и ожирением. Предполагают также, что панкреатит легкой степени может быть индуцирован диабетическим ацидозом [2].

Все эти концепции не дают точного и полного объяснения, почему изменения экзокринной функции ПЖ при СД встречаются так часто. Если инсулиновая недостаточность является главной причиной экзокринной дисфункции при СД, то почему не все пациенты с СД 1 типа страдают ею? Как можно объяснить экзокринную дисфункцию при СД 2 типа при отсутствии автономной нейропатии? Если ангиопатия является главной причиной, то почему изменения не зависят от продолжительности существования СД?

Исследования в этой области как прикладные, так и фундаментальные продолжают. Предлагаются другие патогенетические концепции, которые пытаются объяснить сочетание экзокринных и эндокринных нарушений как результат одного патологического процесса, воздействующего на орган как целое, или как первичный процесс поражения экзокринной ткани. Так, установлено, что одновременно приводит к деструкции экзокринной и эндокринной ткани ПЖ может вирусная инфекция. Это же касается и аутоиммунных заболеваний, которые также могут поражать всю ткань ПЖ. При этом большая патогенетическая роль отводится антителам к экзокринной поджелудочной ткани — аутоантителам к цитокератину, которые могут обеспечить аутоиммунную агрессию к островкам и запустить процесс поражения экзокринной части ПЖ [24, 25]. Антитела к клеткам островков (ICA 69), которые, возможно, являются специфичными, воздействуют также на экзокринную ПЖ, вовлекая ее таким образом в аутоиммунный процесс

[31]. В эксперименте гиперпродукция фактора роста опухоли ($TGF-\beta_1$) способствовала индукции у животных как панкреатита, так и сопутствующего $TGF-\alpha$ -сахарного диабета. Установлено также, что продукт регенеративного гена (*reg*), коррелирующего с изменениями в β -клетках и их функцией, является первичным продуктом экзокринной ПЖ [11, 12, 35]. Заболевания ПЖ с ее экзокринной дисфункцией могут приводить к нарушению экспрессии *reg* и изменению эндокринной функции. Установлено, что $TGF-\alpha$ и гастрин могут регулировать панкреатическую дифференциацию, а изменения их секреции могут приводить к развитию как ХП, так и СД [11, 26, 38].

В настоящее время общепризнан СД 3 типа — диабет, индуцированный заболеваниями ПЖ, не обязательно клинически манифестированными [21, 23, 28]. Это подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями. Так, хорошо известно, что при остром панкреатите переходящая гипергликемия отмечается примерно в половине случаев, а СД в дальнейшем развивается в 1—15 % случаев [47]. При хроническом панкреатите СД обнаруживают почти у 60 % больных, из них у каждого второго — инсулинозависимый [2]. После тотальной резекции ПЖ инсулинозависимый СД развивается всегда, а после частичной резекции — в 40—50 % случаев [21]. Гемохроматоз ПЖ сопровождается развитием СД в 50—60 % случаев, муковисцидоз — в 2—13 % [5].

Если принять во внимание указанные выше факты и возможность значительно более частого участия хронических заболеваний ПЖ, в частности ХП, в развитии СД, то можно объяснить высокую частоту диагностирования ЭПН у больных с СД. Не исключено, что определенная часть больных СД на самом деле являются больными ХП [4]. Предложенная гипотеза, безусловно, требует подтверждения в дальнейших исследованиях. Положение затрудняется тем, что многие данные о распространенности ХП также являются противоречивыми. По данным неселективных аутопсий, ХП обнаруживают в 6—13 % случаев [33]. Если взять за основу минимальную частоту в 6 % и допустить, что хотя бы у 40 % больных ХП развивается СД, то количество больных СД III типа окажется намного (в несколько раз) большим, чем это принято считать в настоящее время.

Таким образом, ЭПН разной степени при СД встречается достаточно часто, а «классические» теории удовлетворительного объяснения этим находкам не дают. Эпидемиологические, клини-

ческие, лабораторные и морфологические данные свидетельствуют о том, что СД III типа существует и может отмечаться значительно чаще, чем это было принято считать до настоящего времени. Это диктует необходимость тесной кооперации эндокринологов со специалистами гастроэнтерологического профиля и, наоборот, при ведении данной категории больных.

Развитие ЭПН у больных СД имеет большое клиническое значение, поскольку экзокринная часть ПЖ играет важную физиологическую роль для поддержания нормального пищеварения, питания и здоровья в целом. Основные панкреатические ферменты, такие как липаза, амилаза и трипсин, осуществляют расщепление и всасывание пищевых нутриентов, способствуя поддержанию нормального пищевого статуса и функционирования организма. В настоящее время ЭПН определяется как нарушение экболической секреторной функции ПЖ, включающее как снижение ацинарной секреции ферментов (липаза, амилаза, протеаза), так и снижение протоковой секреции бикарбоната [30]. Развитие ЭПН у больных СД имеет важное клиническое значение, поскольку может приводить к неблагоприятным клиническим последствиям, включая повышение риска кратко- и долгосрочного дефицита питательных веществ и витаминов, а также осложнений, которые ухудшают клинический исход. Согласно современным представлениям, ЭПН рассматривается как угрожающее жизни состояние, сопровождающееся повышенной смертностью вследствие повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и осложнений, связанных с мальнутрицией и мальдигестией, таких как гипокальциемия, остеопороз и переломы костей, инфекции, анемия, гипопропротеинемия, гиповитаминоз, нейропатия и др. [22]. Эти изменения не только существенно ухудшают качество жизни больных СД, но и могут осложнять его течение. Учитывая то, что в Украине СД страдает более 1 млн человек, своевременная диагностика и коррекция ЭПН у таких больных является чрезвычайно актуальной задачей.

Стандартом лечения ЭПН является заместительная ферментная терапия (ЗФТ), которую проводят для предупреждения или уменьшения стеатореи, потери веса и других симптомов, связанных с мальдигестией, а также для нормализации нутритивного статуса. Основной целью ЗФТ является оптимизация качества жизни больных с ЭПН путем коррекции нарушенного всасывания пищевых нутриентов, макро- и микроэлементов, а также нормализация нутритив-

ного статуса и уменьшение или устранение абдоминальных симптомов, связанных с нарушением пищеварения, таких как стеаторея, хронический диарейный синдром, боль, диспепсические явления и потеря веса. Фармакокинетические цели ЗФТ заключаются в оптимизации питательной ценности каждого приема пищи путем достижения адекватной и своевременной концентрации ферментов ПЖ в двенадцатиперстной кишке. Основным путем достижения целей ЗФТ является доставка необходимого количества активной липазы в нужное место и в нужное время, а именно в двенадцатиперстную кишку и начальные отделы тощей кишки параллельно с опорожнением желудка от нутриентов [8, 9, 14].

Современные принципы проведения ЗФТ, разработанные с точки зрения доказательной медицины, изложены в рекомендациях Фонда кистозного фиброза (2008), Итальянском консенсусе по лечению ХП (2010), рекомендациях Австралийско-Азиатского панкреатологического клуба по лечению ЭПН (2010), а также в рекомендациях Испанского панкреатологического клуба по диагностике и лечению ХП (2013) [3, 6, 16, 42].

Согласно последним клиническим рекомендациям лечение ЭПН строго показано у больных с симптоматической стеатореей (диарея и/или снижение массы тела) или стеатореей более 15 г жира/сут, в то время как необходимость проведения ЗФТ при наличии менее выраженной стеатореи (7,5–15,0 г жира/сут) по-прежнему дискутируется [6, 7, 10, 40].

Определяющее значение при лечении мальабсорбции вследствие ЭПН имеет адекватная дозировка панкреатических ферментных препаратов (ФП) и форма выпуска препарата. Общепринято проводить расчет необходимой дозы ФП по количеству липазы. Поскольку в идеале ЗФТ должна имитировать постпрандиальную секрецию панкреатических ферментов в необходимое время и в достаточном количестве, применяемые ФП должны обеспечивать высвобождение в двенадцатиперстной кишке 5–10 % от количества физиологически секретлируемой липазы (~140 тыс. ЕД фермента/ч в течение 4 ч, то есть ~560 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи). В плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было продемонстрировано, что оригинальный ФП, содержащий 10 тыс. ЕД липазы, снижал суточную фекальную экскрецию жира более чем на 24 % по сравнению с плацебо ($p > 0,05$), а содержащий 25 тыс. ЕД — более чем на 43 % по сравнению с плацебо ($p < 0,05$), причем пациен-

ты при этом употребляли одинаковое количество капсул [37, 45]. Таким образом, более высокая дозировка ФП эффективнее уменьшает нарушенную абсорбцию жира. Поэтому для большинства взрослых начальная доза ФП при доказанной ЭПН должна составлять 28–56 тыс. ЕД активной липазы (в среднем — 36 тыс. ЕД липазы) на каждый основной прием пищи и 20 тыс. ЕД липазы при потреблении закуска, что позволяет обеспечить надлежащее внутрипросветное усвоение жиров и протеинов, а также улучшает консистенцию стула [6, 8, 16, 29, 30, 41, 46].

Согласно последним клиническим рекомендациям, при доказанной ЭПН для ЗФТ следует использовать ферменты ПЖ в рН-чувствительных минимикросферах размером менее 1,5 мм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и содержащих высокие дозы липазы [6, 13, 14, 16, 19, 39]. Они смешиваются с пищей в желудке, при этом ферментное содержимое защищено от кислотности желудочного сока, одновременно с химусом поступают в двенадцатиперстную кишку, где оболочка при уровне $\text{pH} \geq 5,5$ быстро растворяется и высвобождает ферменты. Время приема ФП для ЗФТ зависит от диеты и индивидуальных особенностей. Поскольку экзогенные ферменты должны оказывать свое действие на нутриенты, поступающие с пищей, а для оптимального переваривания и всасывания ферменты должны эвакуироваться из желудка параллельно с нутриентами, общепринято, что ФП необходимо принимать вместе с пищей или закусками. При правильном приеме с пищей ферменты действуют примерно в течение 1 ч после приема [6, 16]. Эффективность разных схем приема ФП с заместительной целью для коррекции ЭПН исследовали в открытом рандомизированном проспективном сравнительном перекрестном исследовании. Результаты этого исследования подтвердили, что эффективность ЗФТ была достоверно выше, когда ФП принимали во время приема пищи, чем до или после него. Соответственно доля пациентов, у которых переваривание жиров при этом нормализовалось, составила 63, 54 и 50 % [9].

Наиболее важными факторами, определяющими выбор ФП для ЗФТ, являются состав препарата (то есть активность входящих в его состав ферментов и их соотношений) и форма его выпуска (для заместительной терапии наиболее эффективны ФП в виде минимикросфер). В настоящее время на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ сформулированы требования к ферментным препаратам, применяемым для ЗФТ [6, 29, 39].

Современные требования к ФП для ЗФТ

- ФП должны быть животного, преимущественно свиного происхождения.
- ФП должны содержать достаточное количество ферментов, обеспечивающих полный гидролиз нутриентов в полости двенадцатиперстной кишки (содержание липазы на один прием пищи — от 25 тыс. до 40 тыс. МЕ).
- ФП должны иметь оболочки, защищающие ферменты от переваривания желудочным соком.
- Диаметр минимикросфер ФП не должен превышать 1,6 мм, что способствует их равномерному и быстрому перемешиванию с пищей и одновременному пассажу с пищей через привратник в двенадцатиперстную кишку.
- ФП должны быстро освобождать ферменты в верхних отделах тонкой кишки.
- В составе препарата не должны быть желчные кислоты.
- ФП должны быть безопасными и нетоксичными.

Всем приведенным требованиям отвечает наиболее известный и применяемый во всем мире ферментный препарат «Креон», который в настоящее время является общепризнанным золотым стандартом ЗФТ при ЭПН [37, 39, 48]. Этот ФП содержит микросферы диаметром 0,7–1,6 мм, причем у 80 % из них диаметр не превышает 1,25 мм, то есть микросферы «Креона» являются минимикросферами. Поскольку минимикросферы «Креона» имеют меньший диаметр, чем гранулы или микропланкетки других ФП, они быстрее эвакуируются из желудка по сравнению с другими ФП. Кроме того, сходный размер большинства минимикросфер «Креона» в капсуле способствует тому, что они эвакуируются из желудка все вместе — практически в одно время, поэтому в отличие от гранул или микропланкеток почти все минимикросферы «Креона», эвакуируясь вместе с химусом, перемешиваются и соприкасаются с ним всей своей поверхностью. Минимикросферы «Креона» имеют собственную кислотоустойчивую оболочку для сохранения активности ферментов в полости желудка. В то же время эта оболочка является энтеросолюбивой, то есть быстро растворяется и освобождает ферменты при $\text{pH} 5,5–6,0$, который характерен для дуоденального просвета, где ферменты включаются в процесс пищеварения. «Креон» обеспечивает высвобождение более 90 % ферментов при $\text{pH} 5,5$ и выше в течение 45 мин и обеспечивает максимальное сохранение активности ферментов, чем выгодно отличается от других ФП.

В настоящее время все более широкое применение находит «Креон 40 000», относящийся к

ФП IV покоління, що містить високі дози ліпази (40 тис. МЕ) і трипсина (1600 МЕ). Цей препарат не тільки високоєфективний і зручний в ліченні вираженої ЕПН, особливо у хворих СД, але і з успіхом застосовується для лічення болевих форм ХП, а також в практичній первинній діагностиці ЕПН *ex juvantibus* [6, 16, 29].

Застосування ФП з замінювальною метою, як правило, тривале, нерідко — пожиттєве. Критеріями ефективності ЗФТ є зупинка втрати або збільшення маси тіла, зменшення (зникнення) послаблення стільця або його нормалізація, зменшення диспепсії, покращення результатів копрограм. Симптоматична відповідь на ЗФТ (тобто покращення або зникнення симптомів і таких ознак, як діарея, надування, абдомінальна біль або втрата маси тіла) не означає, що у пацієнтів з ЕПН траварна функція і харчовий статус нормалізувалися. Тому в ідеалі моніторинг відповіді на терапію повинен базуватися на об'єктивних параметрах — нормалізації траварної функції, кількісним показником якої є коефіцієнт абсорбції жиру (КАЖ) і фекальної екскреції жиру (ФЭЖ), результати ¹³C-тригліцеридного дихального тесту або стандартизованого дослідження харчового статусу пацієнта [7]. Однак на практиці з-за обмеженої доступності даних діагностичних тестів для висновку про ефективність ЗФТ в більшості випадків достатньо нормалізації харчових параметрів і симптоматичного покращення [6, 10].

Якщо симптоми не зникають, то доза ЗФТ є недостатньою або ФП не підходить для даного пацієнта. В таких випадках, якщо ЕПН недостатньо коректується стандартною терапією з відомою приверженістю до лічення, то підвищення дози ферментів може покращити клінічний відповідь [10, 14]. Дози ферментів зазвичай коректуються лікуючим лікарем на основі персистируючих ознак або симптомів порушення траварення, а також побічних реакцій. Хоча пацієнти зі стеатореєю отримують ЗФТ впродовж усього життя і добре знають оптимальну дозу, необхідну для кожного прийому їжі, дуже важливо нагадувати їм про недопустимість підвищення дози без вказівки лікаря.

Дослідження, що проводяться в цій області, свідчать про те, що навіть при використанні оптимальних індивідуальних дозувань ФП в залежності від показників функціональних тестів можуть бути невдачі або непол-

ний ефект від лічення. Так, за даними одного з досліджень, адекватний симптоматичний відповідь на пероральну ЗФТ асоціювався з підвищенням КАЖ і ФЭЖ до 80—85 % від нормальних показників і нормалізацією харчового статусу у 33 % пацієнтів з ЕПН [3, 6, 10, 16].

Основними причинами невдачної ЗФТ зазвичай є: 1) неправильно встановлений діагноз (непанкреатична стеаторея) і призначення ФП не за показаннями; 2) неправильний вибір ФП і недостатня доза ферментів; 3) поганий комплаєнс (надмірне вживання жирів, нерегулярний прийом — не при кожному прийомі їжі, не в час їди); 4) інактивація ферменту соляною кислотою (ліпаза необоротно інактивується при pH < 4); 5) супутня тонкокишечна патологія, що викликає стеаторею (лямбліоз, надмірний бактеріальний ріст); 6) десинхронізація транзиту ФП з хімусом (при гастропарезі, великому розмірі частинок ФП); 7) втрата активності ФП (приймання просрочених ФП) [6, 16]. Основними факторами неєфективності лічення є несоблюдення пацієнтом режиму лічення, підвищення кислотності шлунка і наявність супутньої патології, в першу чергу — тонкокишкової.

Крім того, у хворих СД, особливо СД 1 типу, нерідко зустрічаються одночасно декілька факторів, які можуть спричинити недостатній ефект проводимої ЗФТ. Так, майже у 40 % у хворих СД зустрічається діабетичний гастропарез або виражене уповільнення швидкості опорожнення шлунка, які можуть бути причиною асинхронного транзиту ФП з хімусом, його затримки в просвіті шлунка і підвищення ризику інактивації ФП хлористоводородною кислотою. Крім того, у хворих СД нерідко зустрічається супутня тонкокишечна патологія, в частині синдром надмірного бактеріального росту і целиакія, які також суттєво знижують ефективність ЗФТ. В зв'язі з цим у всіх хворих СД з наявністю ЕПН необхідно своєчасно діагностувати вказані стани, а при їх наявності проводити відповідну медикаментозну або дієтичну коррекцію (доповільне застосування прокінетиків, інгібіторів протонної помпи, антибіотиків, глютенної дієти і т. д.). Крім того, у хворих СД з наявністю ЕПН слід застосовувати ФП IV покоління, випускаєми в мінімікросферах з ентросолубильною оболонкою, а дози ФП повинні бути вищими, ніж ті, які застосовуються для корекції ЕПН у осіб без СД [19, 29, 39].

Преимущества ФП IV поколения

- Содержание высоких доз (более 25 тыс. ЕД липазы, более 1200 ЕД протеаз).
- Выпуск в виде энтеросолюбильных минимикросфер (размер 0,7–1,5 мм), обеспечивающих:
 - своевременную эвакуацию частиц панкреатина вместе с пищей;
 - адекватный контакт фермента на большой площади с химусом;
 - защиту панкреатина от разрушения желудочным соком.
- Более высокая эффективность относительно уменьшения проявлений ЭПН, особенно у больных СД.

В целом ЗФТ является безопасным методом лечения, она хорошо переносится, дает немного побочных эффектов и хорошо контролируется путем оценки симптомов и нутритивного статуса.

Таким образом, ЭПН разной степени имеется более чем у половины больных СД 1 и 2 типа и потенциально может влиять на компенсацию

СД. Достоверной разницы между частотой выявления ЭПН у больных СД 1 и 2 типа нет, хотя у больных СД 2 типа чаще встречается легкая степень ЭПН, а у больных СД 1 типа — тяжелая ЭПН. Заместительную ферментную терапию следует рассматривать как один из перспективных методов лечения больных СД. Эффективность ЗФТ в отношении коррекции ЭПН у больных СД обычно ниже, что связано с более высокой частотой сопутствующего диабетического гастропареза и тонкокишечной патологии. В связи с этим ЗФТ у больных СД с ЭПН желателно проводить в соответствии с клиническими рекомендациями, изложенными в последних консенсусах, более высокими дозами современных препаратов панкреатина в энтеросолюбильных минимикросферах, содержащих не менее 36 тыс. ЕД липазы, таких как «Креон 40 000». Дополнительными методами лечения ЭПН у больных СД являются коррекция нутритивного статуса с помощью соответствующей диеты, а также заместительная витаминотерапия.

Список литературы

1. Alberti K.G. Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes / Ed. by A. Tiengo, K.G. Alberti, S. Del Prato, M. Vranic // Diabetes secondary to pancreatopathy. International Congress Series 762. Excerpta Medica. — Amsterdam, 1988. — P. 7–20.
2. Atkinson M.A., Maclaren N.K. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1428–1436.
3. Borowitz D., Konstan M.W., O'Rourke A. et al. Coefficients of fat and nitrogen absorption in healthy subjects and individuals with cystic fibrosis // J. Pediatr. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 12. — P. 47–52.
4. Chey W.Y., Shay H., Shuman C.R. External pancreatic secretion in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. — 1963. — Vol. 59. — P. 812–821.
5. Ching C.K., Rhodes J.M. Diabetes mellitus and pancreatic disease / Ed. by J. Pickup, G. Williams // Textbook of diabetes. — Oxford: Blackwell Scientific, 1997. — P. 24.1–24.12.
6. De-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J.R. et al. Spanish Pancreatic Club recommendation on diagnostic and treatment of chronic pancreatitis // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13. — P. 18–28.
7. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P. 484–488.
8. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? // JOP. — 2010. — Vol. 11. — P. 158–162.
9. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M. et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21. — P. 993–1000.
10. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1056–1057.
11. Dyck W.P., Rudick J., Hoexter B., Janowitz H.D. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion // Gastroenterology. — 1969. — Vol. 56. — P. 531–537.
12. El Ne Wih H., Dooley C.P., Saad C. et al. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhoea and peripheral neuropathy // Dig. Dis. Sci. — 1988. — Vol. 33. — P. 705–710.
13. Ferrone M., Raimondo M., Scolapio J.S. Pancreatic enzyme // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27. — P. 910–920.
14. Fieker A., Philpott J., Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future // Clin. Exp. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 4. — P. 55–73.
15. Frier B.M., Saunders J.H.B., Wormsley K.G., Boucher I.A.D. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus // Gut. — 1976. — Vol. 17. — P. 685–691.
16. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // Dig. Liver. Dis. — 2010. — Vol. 42 (suppl. 6). — P. S381–406.
17. Gepts W. Pathology of the pancreas in juvenile diabetes // Diabetes. — 1965. — Vol. 14. — P. 619–633.
18. Gilbeau J., Poncet V., Libon E. et al. The density, contour and thickness of the pancreas in diabetics // AJR. — 1992. — Vol. 159. — P. 527–531.
19. Giuliano S.A., Dehoorne-Smith M.L., Kale-Pradhan P.B. Pancreatic enzyme products // Ann. Pharmacother. — 2011. — Vol. 45. — P. 658–666.
20. Gröger G., Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1995. — N 7. — P. 740–746.
21. Hardt P., Kloer H. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease // Johnson C., Imrie C. Pancreatic Disease: Towards the Year 2000, 1999. — P. 33–39.
22. Kadiyala V., Suleiman S., Conwell D. Pancreatic exocrine insufficiency // Gastroenterol. Endosc. News. — 2012. — P. 1–11.

23. Keen H., Barnes D.J. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance / Ed. by J. C. Pickup, G. Williams // *Textbook of diabetes*. — 2nd ed. — Oxford: Blackwell Scientific, 1997. — P. 2.1—2.10.
24. Kobayashi T., Nakanishi K., Sugimoto T. et al. Histopathological changes of the pancreas in islet cell antibodies (ICA)-positive subjects before and after the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 24A (abstract).
25. Kobayashi T., Nakanishi K., Kajio H. et al. Pancreatic cytokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. — 1990. — Vol. 33. — P. 363—370.
26. Kore M. Islet growth factors: curing diabetes and preventing chronic pancreatitis? // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 1113—1114.
27. Lankisch P.G., Manthey G., Otto J. et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus // *Digestion*. — 1982. — Vol. 25. — P. 210—216.
28. Larsen S. Diabetes secondary to chronic pancreatitis // *Dan. Med. Bull.* — 1993. — Vol. 40. — P. 153—162.
29. Layer P., Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 26. — P. 1—7.
30. Lohr J.-M. Exocrine Pancreatic Insufficiency. — Bremen: UNI-MED, 2010. — 91 p.
31. Mally I.M., Cirulli V., Hayek A., Otonkosky T. ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas // *Diabetologica*. — 1996. — Vol. 39. — P. 474—480.
32. Nakanishi K., Kobayashi T., Miyashita H. et al. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 762—766.
33. Olsen T.S. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* — 1978. — Vol. 94. — P. 54—59.
34. Patel J.Y., Weir G.C. Increased somatostatin content of islets from streptozotocin-diabetic rats // *Clin. Endocrinol.* — 1976. — N 5. — P. 191—194.
35. Perfitti R., Egan J.M., Zenilmen M.E., Shuldiner A.R. Differential expression of reg-I and reg-II genes during aging in normal mouse // *J. Gerontol.* — 1996. — Vol. 51. — P. B308—315.
36. Pollard H., Miller L., Brewer W. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test) // *Am. J. Dig. Dis.* — 1943. — N 10. — P. 20.
37. Safdi M., Bekal P.K., Martin S. et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 33. — P. 156—162.
38. Sanvito F., Nicols A., Herrera P.-J. et al. TGF- β 1 overexpression in murine pancreas induces chronic pancreatitis and, together with TNF- α , triggers insulin-dependent diabetes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 217. — P. 1279—1286.
39. Shafiq N., Rana S., Bhasin D. et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — CD006302.
40. Stallings V.A., Stark L.J., Robinson K.A. et al. Evidence-based practical recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of systematic review // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2008. — Vol. 108. — P. 832—839.
41. Taylor J.R., Gardner T.B., Waljee A.K. et al. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31. — P. 57—72.
42. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R. et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Austral-Asian Pancreatic Club recommendations // *Med. J. Austr.* — 2010. — Vol. 193. — P. 461—467.
43. Unger R.H., Aguilar-Parada E., Müller W.A., Eisentraut A.M. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects // *J. Clin. Invest.* — 1970. — Vol. 49. — P. 837—848.
44. Vacca J.B., Henke W.J., Knight W.A. The exocrine pancreas in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 1964. — Vol. 61. — P. 242—247.
45. Vecht J., Symersky T., Lamers C.B., Masclee A.A. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 721—725.
46. Waljee A.K., Dimagno M.J., Wu B.U. et al. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 235—246.
47. Warren S., LeCompte P.M. The pathology of diabetes mellitus. Lea and Febiger, Philadelphia, 1952. — 282 p.
48. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G. et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2276—2286.
49. Williams J.A., Goldfine I.D. The insulin-pancreatic acinar axis // *Diabetes*. — 1985. — Vol. 34. — P. 980—986.

С. М. Ткач

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Сучасні підходи до діагностики та корекції екзокринної панкреатичної недостатності у хворих на цукровий діабет

В огляді наведено сучасні дані щодо частоти екзокринної панкреатичної недостатності у хворих на цукровий діабет (ЦД). Зроблено висновок, що екзокринна панкреатична недостатність різного ступеня є у понад половини хворих на ЦД 1 та 2 типу та потенційно може впливати на компенсацію ЦД. Замісну ферментну терапію слід розглядати як один з перспективних методів лікування хворих на ЦД.

Ключові слова: екзокринна панкреатична недостатність, цукровий діабет, замісна ферментна терапія.

S. M. Tkach

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The modern views on diagnostic and correction of pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus

The article presents the review of the up-to-date data on the incidence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus (DM). The conclusion has been made that pancreatic exocrine insufficiency of different stages presents in more than half patients with type 1 and 2 DM; it can potentially affect the DM compensation. The enzyme replacement therapy should be considered as one of the perspective methods of treatment of DM patients.

Key words: pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus, enzyme replacement therapy. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 2 квітня 2014 р.