

**С. М. Ткач**

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

Оптимизация диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности у больных сахарным диабетом

Представлены современные данные относительно частоты, диагностики и подходов к лечению экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) у больных сахарным диабетом (СД). Показано, что формирование стойкой ЭПН у больных СД может приводить к неблагоприятным клиническим последствиям, включая повышение риска краткого- и долгосрочного дефицита питательных веществ и витаминов и осложнений, которые ухудшают клинический исход. ЭПН разной степени выявляют у значительного количества (50 % и более) больных СД 1 и 2 типа. Она может быть ответственна за вариабельность гликемического контроля и потенциально влиять на компенсацию СД. У больных СД 1 типа ЭПН встречается достоверно чаще и в более тяжелых формах, чем при СД 2 типа. В качестве одного из перспективных методов лечения больных СД с сопутствующей ЭПН следует рассматривать заместительную ферментную терапию (ЗФТ). Эффективность ЗФТ для 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 желательнее проводить в соответствии с клиническими рекомендациями, изложенными в последних консенсусах, более высокими дозами современных ферментных препаратов с высоким содержанием липазы. Представлены собственные результаты изучения диагностической информативности ^{13}C -триглицеридного дыхательного теста в качестве метода оценки эффективности ЗФТ. Сделан вывод, что ^{13}C -триглицеридный дыхательный тест можно широко применять как надежный метод контроля эффективности ЗФТ, ее оптимизации и индивидуализации у больных СД.

Ключевые слова: экзокринная панкреатическая недостаточность, сахарный диабет, диагностика, лечение.

Общепризнано, что сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, которая в последние десятилетия приобрела характер глобальной эпидемии. Общая численность больных СД в мире — 200 млн человек и его распространенность постоянно увеличивается. По оценкам экспертов, в течение ближайших 20–30 лет количество больных СД может удвоиться. На диагностику, лечение и профилактику СД в западных странах ежегодно тратят до 15–20 % бюджета здравоохранения [35].

Как известно, доля СД 1 типа, связанного с аутоиммунной деструкцией панкреатических β -клеток островков Лангерганса и абсолютной

недостаточностью секреции инсулина, составляет 5–10 %. Он обычно начинается в молодом возрасте, характеризуется наличием выраженных клинических проявлений и ранним развитием осложнений. СД 2 типа связан с развитием инсулинорезистентности и обычно дебютирует в зрелом возрасте. Длительная гипергликемия как следствие СД вызывает тяжелое повреждение разных тканей организма, проявляющееся такими осложнениями, как ангиопатия, кардиомиопатия, нейропатия, нефропатия, ретинопатия, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) и слюнных желез [23].

Развитие экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) при СД обусловлено тесной анатомической и физиологической взаимосвязью экзокринной и эндокринной частей

ПЖ [33]. Распознанные изменения структуры и функции экзокринной части ПЖ, идентифицированные у больных СД, проявляются как снижением ацинарной секреции основных пищеварительных панкреатических ферментов (амилазы, липазы, трипсина), так и неспособностью секретировать адекватный объем панкреатического сока [32, 33]. Хотя эту проблему изучают в течение 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.

Развитие ЭПН у больных СД имеет большое клиническое значение, поскольку экзокринная часть ПЖ играет важную физиологическую роль в поддержании 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, особенно у больных СД. Формирование стойкой ЭПН у больных СД может приводить к неблагоприятным клиническим последствиям, включая повышение риска краткого- и долгосрочного дефицита питательных веществ и витаминов и осложнений, которые ухудшают клинический исход. Кроме того, ЭПН также может быть ответственна и за уровень гликемии у пациентов с СД.

Согласно современным представлениям, ЭПН рассматривают как угрожающее жизни состояние, ассоциирующееся с увеличением смертности 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. [4, 7, 29]. 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 лиц, своевременная диагностика и коррекция ЭПН у таких больных является актуальной задачей.

Данные литературы свидетельствуют о том, что ЭПН, развивающаяся у больных с СД, может быть ассоциирована с большим количеством физиологических и биохимических процессов, которые могут быть нарушены в ПЖ: снижение секреции эндогенного инсулина и его способности регулировать метаболизм глюкозы, экспрессии микроРНК амилазы, сопровож-

дающееся уменьшение синтеза и высвобождения этого фермента, цитозольной концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) и магния (Mg^{2+}), активности Na^+/K^+ -АТФазы и тирозинкиназы, а также нечувствительность холецистокининовых рецепторов панкреатических ацинарных клеток [8, 14, 22, 33].

Почему при СД развивается ЭПН — окончательно не установлено. Существует ряд гипотез. Предложено достаточно много потенциальных механизмов, объясняющих развитие ЭПН у больных СД. Так, по мнению J. Williams, инсулин обладает трофическим эффектом на панкреатическую ацинарную ткань и его недостаток может быть причиной атрофии ПЖ [8, 9, 32]. Другие ученые предполагают, что появление ЭПН при СД является непосредственным следствием нарушения выработки гормонов островков, которые обладают свойствами регуляторов функции экзокринной ткани ПЖ [14, 32, 33]. Об этом, в частности, свидетельствуют работы, в которых показано хроническое повышение уровня глюкагона при атрофии и экзокринной дисфункции ПЖ, а соматостатина — при экспериментальном СД [2, 8, 16, 34]. 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 [3, 10, 24]. Развитие ЭПН может провоцировать и желчнокаменная болезнь с последующим развитием хронического панкреатита (ХП), которые часто отмечают у больных СД 2 типа с ожирением. Предполагают также, что панкреатит легкой степени может быть индуцирован диабетическим ацидозом [12].

Все эти концепции не дают точного и полного объяснения, почему изменения экзокринной функции ПЖ при СД встречаются так часто. В частности, если инсулиновая недостаточность является главной причиной ЭПН при СД, то почему не все пациенты с СД 1 типа страдают ею? Как объяснить экзокринную дисфункцию при СД 2 типа при отсутствии автономной нейропатии? Если ангиопатия является главной причиной, почему изменения не зависят от продолжительности существования СД? Таким образом, хотя ЭПН разной степени при СД встречается достаточно часто, «классические» теории полного объяснения этим находкам не дают.

Первичная диагностика ЭПН базируется на анамнестическом выявлении возможных причин и факторов риска ее развития, а также на

клинических проявлениях и данных объективного исследования. В пользу ЭПН может свидетельствовать длительный анамнез подтвержденного ХП, перенесенный острый панкреатит (особенно, панкреонекроз), злоупотребление алкоголем и курение, ожирение/метаболический синдром и/или СД, операции на поджелудочной железе, желудке и тонкой кишке в анамнезе. Основным клиническим признаком ЭПН является стеаторея — жидкий, жирный, зловонный стул, появляющийся в результате нарушения усвоения жиров. Наличие капель жира в кале, которые приклеиваются к унитазу и которые трудно смыть водой, почти наверняка указывают на ЭПН. К сожалению, стеаторея рассматривается как позднее проявление ЭПН, обычно возникающее при потере 90 % экзокринной функции ПЖ [4, 7, 15]. Другие клинические симптомы, которые могут указывать на ЭПН, включают диарею, вздутие живота и боли, нарушения питания, в частности, снижение массы тела (оценивают за 1 и 6 предшествующих месяцев), уменьшение мышечной массы и снижение мышечной силы, задержку роста или созревания, гипопротеинемия с развитием отеков, признаки остеопороза, симптомы специфического дефицита нутриентов (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии). У небольшого количества пациентов возникает дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, E и К) [7, 20, 23].

При подозрении на ЭПН после полного физического обследования, выяснения семейного анамнеза и дифференциальной диагностики необходима точная оценка внешнесекреторной функции ПЖ с помощью прямых или косвенных тестов, что имеет важное значение для назначения заместительной ферментной терапии (ЗФТ).

Прямые (инвазивные) тесты для определения функции ПЖ предусматривают использование двухпросветных гастродуоденальных зондов для сбора панкреатического сока после стимуляции холецистокинином или секретинном. Полученный секрет анализируют на содержание ферментов и бикарбонатов. В последние годы разработаны прямые эндоскопические методы, которые упростили сбор панкреатического секрета и сделали прямое тестирование функции ПЖ более доступным [7]. Прямые тесты могут диагностировать ЭПН на ранней стадии ХП, поскольку выявляют даже незначительные изменения функции ПЖ до развития явной стеатореи и изменений результатов визуализирующих исследований, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография или эндосконо-

графия. Однако прямые тесты для определения функции ПЖ в клинической практике в настоящее время используют редко и применяют в основном в высокоспециализированных центрах. Основными ограничениями для проведения прямого тестирования являются его инвазивность, обременительная процедура и сложность забора секрета ПЖ с помощью гастродуоденального зонда или эндоскопа [7, 20].

Поэтому на практике большинство гастроэнтерологов отдают предпочтение непрямым (неинвазивным) методам, в первую очередь, определению уровня фекальной эластазы-1 (ФЭ-1), которая обладает высокой специфичностью в отношении ЭПН и хорошим уровнем чувствительности у пациентов с умеренной или тяжелой ЭПН. Данный тест имеет хорошую общую диагностическую точность по сравнению с определением уровня фекального химотрипсина (92 % против 82 %), а измерения могут быть воспроизведены примерно через 7 дней после забора материала. Диагностика ЭПН легкой и тяжелой степени основана на значении ФЭ-1 менее 200 мкг/г кала и 100 мкг/г кала соответственно [1, 4, 20].

Данный метод в настоящее время рассматривают как золотой стандарт неинвазивной клинической диагностики ЭПН, диагностическая ценность которого приближается к информативности прямого секретинного теста. Применение этого метода позволило более достоверно изучить частоту ЭПН у большого количества больных СД. Так, в исследованиях Р. Hardt и Н. Kloer [18, 19] при обследовании 128 больных с СД с помощью определения уровня ФЭ-1 наличие легкой ЭПН выявлено у 46,1 % пациентов, а явной экзокринной недостаточности — у 28,9 % больных. При этом у больных СД 1 типа ЭПН определена в 74,1 % случаев, выраженная — в 43,6 % случаев, у больных СД 2 типа — соответственно в 36,4 и 19,5 % случаев. По данным других исследователей, ЭПН разной степени выявлено у 59 % больных с СД 1 и 2 типа, а явную экзокринную недостаточность — соответственно в 40–42 и 43–47 % случаев [1, 20, 27].

Наш собственный большой опыт изучения частоты ЭПН при разной патологии, основанный на изучении уровня ФЭ-1 более чем у 7000 больных (2002–2015 гг.), свидетельствует о том, что ЭПН разной степени имеет место 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 ЭПН у больных СД 1 и 2 типа не выявлено, однако у больных СД 2 типа

достоверно чаще встречается 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 отмечается, хотя большинство из них имеют длительный диабетический анамнез. 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 выявляют в среднем в 10–13 % случаев.

В последнем метаанализе частоты ЭПН при СД проанализированы результаты 11 наибольших исследований, проведенных в 2000–2013 гг. и включавших 2891 пациента [1]. Снижение уровня ФЭ-1 (менее 200 мкг/г кала) зафиксировано у 921 (31,8 %) пациента с СД, хотя гетерогенность результатов была очень высокой и частота ЭПН в разных исследованиях составляла от 5 до 57 %. После статистической обработки результатов исследований средневзвешенная частота ЭПН при СД составила 31,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 24,8–39,3). При этом количество больных с выраженной ЭПН (уровень ФЭ-1 менее 100 мкг/г кала) и умеренной и легкой ЭПН (уровень ФЭ-1 более 100 мкг/г кала, но менее 200 мкг/г) было примерно одинаковым. У больных с СД 1 типа средняя частота ЭПН составила 37,7 % (95 % ДИ 27,2–49,5), а у больных СД 2 типа — 26,2 % (95 % ДИ 19,4–34,3). Среди пациентов со сниженными показателями ФЭ-1 выраженная ЭПН обнаружена у 53,4 % (95 % ДИ 45,2–61,4) больных СД 1 типа и 50,3 % (95 % ДИ 40,7–59,9) больных СД 2 типа.

Более эффективным, чем определение содержания ФЭ-1, неинвазивным методом выявления наличия ЭПН и степени ее тяжести является ^{13}C -триглицеридный дыхательный тест (^{13}C -ТДТ), позволяющий не только косвенно определять активность панкреатической липазы в двенадцатиперстной кишке, но и оценивать эффективность ЗФТ даже после однократного приема ферментного препарата (ФП) [5, 7]. Нами первые серии ^{13}C -ТДТ проведены более 14 лет назад. На сегодняшний день мы обладаем достаточно большим опытом проведения данного теста (свыше 400 пациентов с ХП и другими гастроэнтерологическими и негастроэнтерологическими заболеваниями, включая СД 1 и 2 типа). В частности, обследование 98 больных с СД показало, что патологические изменения ^{13}C -ТДТ, свидетельствующие о наличии ЭПН, выявлены у 51 (52 %) больного, из них у 54,7 %

больных СД 1 типа (у 29 из 53 пациентов) и 48,8 % больных СД 2 типа (у 22 из 45 больных).

Как известно, общепризнанным стандартом лечения ЭПН является ЗФТ, которую проводят для предупреждения или уменьшения стеатореи, потери массы тела 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 нутритивного статуса и уменьшение или устранение абдоминальных симптомов, связанных с нарушением пищеварения, таких как стеаторея, хронический диарейный синдром, боль, диспепсические явления и потеря массы тела [6, 7, 11, 13]. Фармакокинетические цели ЗФТ заключаются в оптимизации питательной ценности каждого приема пищи путем достижения адекватной и своевременной концентрации ферментов ПЖ в двенадцатиперстной кишке. Основным способом 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 [15, 26, 28, 30].

Современные принципы диагностики ЭПН и проведения ЗФТ с точки зрения доказательной медицины изложены в клинических рекомендациях, опубликованных в 2010 г. в Италии, Австралии и Южной Африке, а также в рекомендациях Испанского панкреатологического клуба по диагностике и лечению ХП (2013) [4, 15, 29]. 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. Необходимость проведения ЗФТ при наличии менее выраженной стеатореи (7,5–15 г жира/сут) обсуждается.

Определяющее значение при лечении ЭПН имеет адекватная дозировка панкреатических ФП и форма выпуска препарата. Расчет необходимой дозы ФП для проведения ЗФТ всегда проводят по количеству липазы. Для большинства взрослых начальная доза ФП при доказанной ЭПН должна составлять 28 000–56 000 ЕД активной липазы (в среднем — 36 000 ЕД липазы) на каждый основной прием пищи и 20 000 ЕД липазы при потреблении закуски, что позволяет обеспечить надлежащее внутрипросветное усвоение жиров и протеинов, а также улучшает

консистенцію стула. В плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) продемонстрировано, что более высокая дозировка ФП эффективнее уменьшает нарушенную абсорбцию жира. В частности, если оригинальный ФП, содержащий 10 000 ЕД липазы, снижал суточную фекальную экскрецию жира более чем на 24 % по сравнению с плацебо ($p > 0,05$), то содержащий 25 000 ЕД — более чем на 43 % по сравнению с плацебо ($p < 0,05$), причем пациенты употребляли одинаковое количество капсул [24, 31].

Исходя из теоретических предпосылок, подбор необходимой дозы ФП должен базироваться на: 1) симптоматическом ответе (уменьшение/исчезновение диареи и потери массы тела); 2) массе тела пациента (идеальном индексе массы тела); 3) количестве принимаемой пищи; 4) содержании жира в стуле; 5) нутритивном статусе пациента [13, 17]. Таким образом, ЗФТ должна быть индивидуализированной для достижения баланса между минимизацией стеатореи и максимизацией статуса питания, а также нередко требует корректировки в зависимости от тяжести заболевания и клинического ответа на терапию [6].

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 [13, 17]. Результаты исследований подтвердили, что эффективность ЗФТ была достоверно выше, если ФП принимали именно во время приема пищи, а не до или после него. Доля пациентов, у которых переваривание жиров при этом нормализовалась, составила соответственно 63, 54 и 50 % [31]. Наиболее важными факторами, определяющими выбор ФП для ЗФТ, являются состав препарата (то есть активность входящих в его состав ферментов и их соотношение) и форма его выпуска (для заместительной терапии наиболее эффективны ФП в виде мини-таблеток и мини-микросфер) [13, 17, 25, 26, 28, 29].

Современным требованиям к ферментным препаратам, применяемым для ЗФТ, полностью отвечает широко применяющийся в Украине и многих европейских странах немецкий ферментный препарат «Пангрол 25 000». Препарат выпускается в желатиновых капсулах с энтеросолюбильной оболочкой, содержащих мини-таблет-

ки. Зарекомендовал себя как эффективный препарат для проведения ЗФТ при ЭПН, в том числе у больных СД [17, 25].

При попадании в желудок желатиновые капсулы «Пангрол 25 000» быстро растворяются, мини-таблетки, диаметр которых не превышает 1,8 мм, смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При значении рН дуоденального содержимого выше 5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой площади. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка. Отличительной особенностью препарата «Пангрол 25 000» является высокое содержание панкреатических ферментов в оптимальном соотношении (липаза — 25 000 ЕД, трипсин — 1250 ЕД), отсутствие в составе энтеросолюбильной оболочки токсичных фталатов, наличие дополнительных компонентов (симетикон, целлюлоза, макроголь 6000 и др.), уменьшающих метеоризм и другие диспепсические проявления. «Пангрол 25 000» зарекомендовал себя как современный ФП, высокоэффективный и удобный для проведения ЗФТ у больных СД, который также с успехом применяют для лечения болевых форм ХП и в первичной диагностике ЭПН *ex juvantibus* [25, 26].

Применение ФП с заместительной целью, как правило, длительное, нередко — пожизненное. Критериями эффективности ЗФТ являются прекращение потери или увеличение массы тела, уменьшение (исчезновение) диареи или нормализация стула, уменьшение диспепсии, улучшение результатов копрограммы.

Основными причинами неудачной ЗФТ обычно являются: 1) неправильно установленный диагноз (непанкреатическая стеаторея) и назначение ФП не по показаниям; 2) неправильный выбор ФП и недостаточная доза ферментов; 3) плохой комплаенс (избыточное употребление жиров, неаккуратный прием — не при каждом приеме пищи, не во время еды); 4) инактивация фермента соляной кислотой (липаза необратимо инактивируется при рН < 4); 5) сопутствующая тонкокишечная патология, вызывающая стеаторею (лямблиоз, чрезмерный бактериальный рост); 6) десинхронизация транзита ФП с химусом (при гастропарезе, большом размере частиц ФП); 7) потеря активности ФП (прием просроченных ФП) [6, 25, 28]. Основными факторами неэффективности лечения являются несоблюдение пациентом режима лечения,

повышение кислотности желудка и наличие сопутствующей патологии, в первую очередь — тонкокишечной [23, 29].

К сожалению, у больных СД, особенно СД 1 типа, нередко имеется сразу несколько факторов, которые могут обуславливать недостаточный эффект проводимой ЗФТ. Так, почти у 40 % у больных СД выявляют диабетический гастропарез или выраженное замедление скорости опорожнения желудка, которые могут быть причиной асинхронного транзита ФП с химусом, его задержки в просвете желудка и повышения риска инактивации ФП хлористоводородной кислотой. Кроме того, у больных СД нередко имеет место сопутствующая тонкокишечная патология, в частности синдром избыточного бактериального роста и целиакия, которые также существенно снижают эффективность ЗФТ [11, 23]. В связи с этим у всех больных СД с наличием ЭПН необходимо вовремя диагностировать указанные состояния, и при их наличии проводить соответствующую медикаментозную или диетическую коррекцию (дополнительное применение прокинетики, ингибиторов протонной помпы, антибиотиков, аглютоновой диеты и т. д.). Кроме того, у больных СД с наличием ЭПН следует применять ФП IV поколения, выпускаемые в виде мини-таблеток или мини-микросфер с энтеросолюбильной оболочкой, а дозы ФП должны быть более высокими, чем те, которые применяют для коррекции ЭПН у лиц без СД [11, 23, 29].

Симптоматический ответ на ЗФТ (улучшение или избавление от симптомов и таких признаков, как диарея, вздутие, абдоминальная боль или потеря массы тела) не означает, что у пациентов с ЭПН пищеварительная функция и нутритивный статус нормализовались. Поэтому в идеале мониторинг ответа на терапию должен базироваться на объективных параметрах — нормализации пищеварительной функции (устанавливают с помощью измерения коэффициента абсорбции жира (КАЖ) и фекальной экскреции жира (ФЭЖ), результатов ^{13}C -ТДТ или стандартизированного исследования нутритивного статуса пациента [7]).

Как отмечено выше, в качестве одного из информативных методов диагностики ЭПН применяют ^{13}C -ТДТ [5, 7]. В последнее время мы начали использовать данный тест не только для диагностики ЭПН, но и для подтверждения эффективности ЗФТ, в том числе у больных СД. В частности, нами проведено сравнительное клиническое исследование, основной целью которого было уточнение возможностей примене-

ния ^{13}C -ТДТ для оптимизации диагностики и коррекции ЭПН у больных СД.

Для достижения поставленной цели обследовано 30 пациентов с СД 1 и 2 типа и подтвержденной ЭПН (уровень ФЭ-1 менее 100 мкг/г кала). Среди обследованных было 18 мужчин и 12 женщин в возрасте от 29 до 62 лет, средний возраст — $(42,2 \pm 10,5)$ года. Кроме того, обследовали 15 здоровых добровольцев (контрольная группа). Всем пациентам из опытной и контрольной группы для исходной оценки интрадуоденальной активности панкреатической липазы согласно разработанной и описанной методике [3] проводили ^{13}C -ТДТ. Данный тест выполняли после подтверждения наличия ЭПН, а также после первого приема ферментного препарата (1 капсула «Пангрола 25 000», Berlin-Chemie AG, ФРГ). За 48–72 ч до проведения теста пациент не принимал ФП, в течение 8 ч перед тестом не курил; за два-три дня до исследования ограничивали прием продуктов, содержащих много секрета. Перед началом теста для ускорения эвакуации тестового блюда из желудка пациент принимал 10 мг метоклопрамида, затем делал первый выдох в специальный герметично закрывающийся мешочек, после чего принимал тестовое блюдо (20 г масла на двух кусочках хлеба с добавлением 250 мг ^{13}C -смеси триглицеридов (Euroisotop, Cedex, Франция)). Следующие дыхательные пробы получали каждые 15 мин в течение 6 ч. Во всех дыхательных пробах методом инфракрасной спектроскопии (инфракрасный анализатор стабильных изотопов IRIS компании WAGNER, ФРГ) определяли концентрацию $^{13}\text{CO}_2$ и показатель $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$. Нормальными показателями панкреатической функции считали суммарную концентрацию $^{13}\text{CO}_2$ на 360-й минуте более 23 %. Согласно данным предыдущих исследований, выполненных с участием пациентов с хроническим панкреатитом со стеатореей и без нее, суммарная концентрация $^{13}\text{CO}_2$ менее 23 % свидетельствует о мальдигестии жира с чувствительностью и специфичностью более 90 % [3].

В качестве первичного курса ЗФТ всем пациентам с ХП перорально назначали 25 000–50 000 ЕД липазы в форме кишечнорастворимых мини-таблеток (1 капсула «Пангрола 25 000») в течение 2 нед во время каждого из трех основных приемов пищи. Доза ФП (25 000 или 50 000 ЕД) зависела от результатов второго ^{13}C -ТДТ, проводимого для оценки суммарной активности эндогенной и экзогенной панкреатической липазы; при этом пациент принимал 1 капсулу ФП («Пангрол 25 000») с первым кусочком хлеба с маслом. При патологических результатах второго ^{13}C -ТДТ

дозу ФП увеличивали вдвое (2 капсулы «Пангрола 25000» три раза в сутки). Такую же дозу ФП назначали и при отсутствии клинического эффекта на прием «Пангрола 25000» три раза в сутки в течение 2 нед. Количественные и качественные переменные сравнивали статистически с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых образцов и точного теста Фишера соответственно.

Получены следующие результаты. У всех пациентов опытной группы до начала терапии были аномальные показатели суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ на 360-й минуте ($(14,9 \pm 7,1)\%$), свидетельствующие о недостаточной активности интрадуоденальной липазы. У всех лиц контрольной группы активность панкреатической липазы была нормальной, о чем свидетельствовали нормальные показатели ^{13}C -ТДТ (суммарная концентрация $^{13}\text{CO}_2$ составила $(34,3 \pm 8,1)\%$). При проведении повторного ^{13}C -ТДТ после приема одной капсулы «Пангрола 25000» в группе больных ХП величина суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ на 360-й минуте в среднем возросла до $(55,3 \pm 10,5)\%$ ($p < 0,001$), то есть средний прирост концентрации $^{13}\text{CO}_2$ составил $40,4\%$ (95 % ДИ $19,6$ – $88,7\%$).

После приема 1 капсулы «Пангрола 25000» результаты ^{13}C -ТДТ сразу нормализовались у 16 (53,3 %) пациентов, в дальнейшем ЗФТ у этих пациентов (1-я подгруппа) продолжали в указанной разовой дозировке. У остальных больных (2-я подгруппа), несмотря на повышение суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ до $(18,1 \pm 4,8)\%$ на 360-й минуте, полной нормализации показателей не происходило, поэтому разовую дозу ФП удвоили. Через 2 нед клиническое улучшение (уменьшение или исчезновение послабления стула или его нормализация, уменьшение диспепсии, улучшение результатов копрограммы) в 1-й подгруппе отмечено у 14 из 16 пациентов (87,5 %), во 2-й подгруппе – у 12 из 14 (85,7 %). Таким образом, первичный курс ЗФТ в индивидуально подобранной дозе ФП в зависимости от результатов ^{13}C -ТДТ позволил добиться клинического улучшения у 26 (86,6 %) из 30 больных СД с сопутствующей ЭПН. Удвоение разовой дозы ФП (2 больным в 1-й подгруппе) или дополнительное назначение ингибитора протонной помпы (2 больным во 2-й подгруппе) способствовало клиническому улучшению у 2 пациентов (по одному больному из обеих подгрупп). У 2 оставшихся пациентов с недостаточным эффектом ЗФТ впоследствии была диагностирована сопутствующая патология (целиакия и синдром избыточного бактериального роста), что потребовало коррекции лечения.

Таким образом, проведение ^{13}C -ТДТ позволило индивидуализировать и оптимизировать проведение ЗФТ и добиться клинического улучшения и коррекции ЭПН в течение 2 нед у 86,6 %, а в течение 4 нед – у 93,3 % больных СД с ЭПН. Все больные в дальнейшем продолжали получать индивидуальную ЗФТ с эффективными дозами ФП, установленными при проведении ^{13}C -ТДТ. Через 6 мес такого лечения диарея и стеаторея отсутствовали, признаки гиповитаминоза и мальнотриции не выявлялись.

В нескольких исследованиях было показано, что проведение ЗФТ с помощью достаточных доз ферментов не только эффективно для коррекции ЭПН, но и способствует улучшению гликемического контроля у больных СД [11, 23]. Исследование, проведенное N. Ewald и соавторами (2007), показало, что ФП являются безопасными для пациентов с СД и не создают никаких проблем при контроле за течением СД. В этом исследовании было показано, что через 16 нед непрерывного приема ФП с достаточным содержанием липазы отмечено уменьшение количества эпизодов легкой или среднетяжелой гипогликемии у больных СД, индуцированным панкреатитом [11]. Другие исследования с участием больных СД показали, что прием ФП усиливает продукцию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), тем самым способствуя усилению секреции инсулина [9]. Однако для окончательных выводов о влиянии ФП на гликемический контроль необходимо провести дополнительные высококачественные исследования.

Таким образом, ЭПН разной степени имеется у значительного количества (до 50 % и более) больных СД 1 и 2 типа и потенциально может влиять на компенсацию СД. По последним данным, ЭПН у больных СД 1 типа встречается достоверно чаще и в более тяжелых формах, чем при СД 2 типа. Заместительную ферментную терапию следует рассматривать как один из перспективных методов лечения больных СД. Эффективность ЗФТ для 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 желательно проводить в соответствии с клиническими рекомендациями, изложенными в последних консенсусах, более высокими дозами ФП IV поколения, таких как «Панграл 25000». В качестве надежного метода контроля эффективности ЗФТ, ее оптимизации и индивидуализации у больных СД целесообразно широко использовать ^{13}C -ТДТ.

Список літератури

1. Andriulli A, Massimo A, Festa V. et al. Exocrine pancreatic insufficiency, as assessed by fecal elastase-1 levels, in diabetic patients: An Estimate of Prevalence in Prospective Studies // *J. Diab. Metab.* — 2014. — N 5. — P. 379.
2. Campbell-Thompson. et al. Pancreas organ weight in individuals with disease-associated autoantibodies at risk for type 1 diabetes // *JAMA.* — 2012. — Vol. 30 (22). — P. 2337–2339.
3. Carraway S, Philips I, Betts P. Pancreatic exocrine insufficiency in type I diabetes mellitus // *Br. J. Nurs.* — 2000. — N 9. — P. 2030–2032.
4. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio J.R. et al. Spanish Pancreatic Club recommendation on diagnostic and treatment of chronic pancreatitis // *Pancreatol.* — 2013. — N 13. — P. 18–28.
5. 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. — N 5. — P. 484–488.
6. 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. — N 11. — P. 158–162.
7. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26. — P. 12–16.
8. Dyck W.P, Rudick J, Hoexter B, Janowitz H.D. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion // *Gastroenterol.* — 1969. — Vol. 56. — P. 531–537.
9. Ebert P, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution // *Diabetologia.* — 1980. — Vol. 19. — P. 198–204.
10. 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.
11. Ewald N, Bretzel R.G, Fantus I.G. et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2007. — Vol. 23. — P. 386–391.
12. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 28. — P. 338–342.
13. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2011. — N 4. — P. 55–73.
14. Foulis A.K, Stewart J.A. The pancreas in recent-onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine tissue // *Diabetologia.* — 1984. — Vol. 26. — P. 456–461.
15. 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.
16. 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.
17. Giuliano S.A, Dehoorne-Smith M.L, Kale-Pradhan P.B. Pancreatic enzyme products // *Ann. Pharmacother.* — 2011. — Vol. 45. — P. 658–666.
18. Hardt P, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus // *Exp. Diabetes Res.* — 2011. — Vol. 24. — P. 1–8.
19. Hardt P, Hauenschild A, Nalop J. et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus // *Pancreatol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 395–402.
20. Kadiyala V, Suleiman S, Conwell D. Pancreatic exocrine insufficiency // *Gastroenterol. Endosc. News.* — 2012. — P. 1–11.
21. 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).
22. Larger E, Philippe M.F, Barbot-Trystam L. et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes // *Diabetic Med.* — 2012. — Vol. 29. — P. 1047–1054.
23. Lohr J.M. Exocrine pancreatic insufficiency. — Bremen: Uni-Med, 2010. — 91 p.
24. Safdi M, Bekal P.K, Martin S. et al. The effects of oral pancreatic enzymes on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33. — P. 156–162.
25. Shafiq N, Rana S, Bhasin D. et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — P. CD006302.
26. Sikkens E.C.M., Cahen D.L, Kuipers E.J. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 337–347.
27. Singh J, Adeghate E, Aparico S, Hopkin R. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus // *Int J Diabetes & Metabolism.* — 2004. — Vol. 12, N 3. — P. 849–860.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Whitcomb D.C., Lehman G.A, Vasileva G. et al. Pancrelipase delayed-release capsules 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.
32. Williams A.J.K. et al. Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97 (11). — P. E2109–2113.
33. Yago M.D., Adeghate E., Singh, J. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas. Effects of islet hormones, secretagogues and nerve stimulation // *Neural regulation in the vertebrate endocrine system: Neuroendocrine Regulation / Ed. by Rao R.A. Prasada, R. Peters.* — New York: Kulwer Academic Publishers/Plenum Press, 1998. — P. 197–217.
34. Yang Y.K, Zhu W.Y. Effect of insulin on the function of the exocrine pancreas // *Sheng Li Xue Bao.* — 1995. — Vol. 47. — P. 238–244.
35. Zimmet P, Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic // *Nature.* — 2001. — Vol. 414. — P. 782–787.

С. М. Ткач

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

Оптимізація діагностики та лікування екзокринної панкреатичної недостатності у хворих на цукровий діабет

Представлено сучасні дані щодо частоти, діагностики і підходів до лікування екзокринної панкреатичної недостатності (ЕПН) у хворих на цукровий діабет (ЦД). Показано, що формування стійкої ЕПН у хворих на ЦД може призводити до несприятливих клінічних наслідків, зокрема підвищення ризику короткотривалого і тривалого дефіциту нутрієнтів та вітамінів і ускладнень, які погіршують клінічний перебіг захворювання. ЕПН різного ступеня є у значній кількості (50% та більше) хворих на ЦД 1 та 2 типу. Вона може бути відповідальною за варіабельність глікемічного контролю та потенційно впливати на компенсацію ЦД. У хворих на ЦД 1 типу ЕПН трапляється вірогідно частіше та у тяжчих формах, ніж при ЦД 2 типу. Як один з перспективних методів лікування хворих на ЦД із супутньою ЕПН слід розглядати замісну ферментну терапію (ЗФТ). Ефективність ЗФТ для корекції ЕПН у хворих на ЦД зазвичай нижча, що пов'язано з вищою частотою супутнього діабетичного гастропарезу і тонкокишкової патології. У зв'язку з цим ЗФТ у хворих на ЦД з ЕПН бажано проводити згідно з клінічними рекомендаціями, викладеними в останніх консенсусах, вищими дозами сучасних ферментних препаратів з високим вмістом ліпази. Представлено власні результати вивчення діагностичної інформативності ^{13}C -тригліцеридного дихального тесту як методу оцінки ефективності ЗФТ. Зроблено висновок, що ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест можна широко застосовувати як надійний метод контролю ефективності ЗФТ, її оптимізації та індивідуалізації у хворих на ЦД.

Ключові слова: екзокринна панкреатична недостатність, цукровий діабет, діагностика, лікування.

S. M. Tkach

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Optimization of diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus

The review presents recent data concerning frequency, diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with diabetes mellitus (DM). It has been shown, that formation of persistent PEI in DM can increase the risk of short- and long-term deficiency of nutrients and vitamins, and to the impairment of the clinical course of disease. Different stages of PEI are observed in a significant number (50% and more) of patients with DM. It may be responsible for a variability of glucose level control and potentially may affect DM compensation. In patients with type I DM, PEI is observed significantly more frequently and in more severe stages than in patients with type II DM. One of the perspective methods of treatment of DM with concomitant PEI is the enzyme replacement therapy. Its efficacy in correction of PEI in patients with DM is worse due to more frequency of concomitant diabetic gastroparesis and small bowel pathology. Thus, the enzyme replacement therapy in DM with concomitant PEI should be performed according to modern clinical guidelines, but with more high doses of pancreatic enzymes. It has presented own data of investigation of diagnostic efficacy of ^{13}C -TBT for measurement of efficacy of enzyme replacement therapy. It has been concluded that ^{13}C -TBT should be widely used for optimization and individualization of enzyme replacement therapy in DM patients.

Key words: pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus, diagnostics, treatment. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А

Стаття надійшла до редакції 15 жовтня 2015 р.