



О. В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Хронічний панкреатит при особливому типі цукрового діабету: питання діагностики, перебігу і корекції

Наведено новітні дані щодо відмінностей хронічного панкреатиту (ХП) при цукровому діабеті (ЦД) 3с типу, які слід урахувати для ранньої діагностики та своєчасного призначення медикаментозної терапії. Особливу увагу приділено вторинному ЦД, який розвинувся внаслідок гетерогенних екзокринних захворювань підшлункової залози (ПЗ), об'єднаних у класифікаційних цілях, з різним патогенезом та провідним статусом ХП. Представлено інтегральний погляд на проблему на основі аналізу сучасних гастроентерологічних і діабетологічних керівництв. Висвітлено зміну назви цього виду діабету на ЦД 3с типу. Обговорено проблему оцінки його поширеності. Розглянуто клінічні особливості, пов'язані з патогенетичними, що обґрунтовує виділення ЦД 3с типу як окремої морфофункціональної одиниці з акцентом на високий ризик протокової аденокарциноми ПЗ. Наголошено на складності верифікації ЦД 3с типу в зв'язку з діагностикою ХП. Висвітлено підходи до терапії ЦД 3с типу залежно від його причини з акцентом на корекцію екзокринної панкреатичної недостатності. Рекомендована тривала замісна ферментна терапія. Обґрунтовано існування клінічних підваріантів ЦД 3с типу з різним ступенем порушень вуглеводного обміну, що передбачає можливість різних схем цукрознижувальної терапії. Висвітлено негативні наслідки з боку шлунково-кишкового тракту, які виникають при призначенні різних варіантів цукрознижувальної терапії. За відсутності алгоритмів розглянуто принципи управління гіперглікемією та функціональним станом ПЗ, зокрема можливості та обмеження неінсулінових цукрознижувальних препаратів і показання до застосування інсулінотерапії. Управління ризиками прогресування та появи побічних ефектів є впливом на прогноз ХП в умовах ЦД 3с типу.

Ключові слова: цукровий діабет 3с типу, хронічний панкреатит, протокова аденокарцинома підшлункової залози.

Для вибору адекватної персоналізованої терапії слід з'ясувати чинники, які спричинили захворювання. Особливий інтерес становить група гетерогенних захворювань підшлункової залози (ПЗ), котрі, незважаючи на різний патогенез, зарахували до категорії хронічного панкреатиту (ХП), наявність якого зумовлює розвиток цукрового діабету (ЦД) особливого (3с) типу.

Етіологія та поширеність: чи існують проблеми?

Панкреатогенний ЦД, вторинний щодо захворювань екзокринної частини ПЗ, — це стан, який рідко враховують у клінічній практиці [12].

Можливо, тому, що він перебігає під масками ЦД 1 або 2 типу, клінічний діагноз яких звичніший.

Однак останніми роками гастроентерологи приділяють увагу цьому варіанту ЦД через тісний взаємозв'язок його маніфестацій із захворюваннями ПЗ, які спостерігаються після дистальної панкреатоектомії у пацієнтів, котрі зловживали алкоголем, на тлі ХП і в яких ризик ЦД підвищується більше ніж утричі після початку кальцифікації ПЗ. Наголошено на необхідності уточнення фактичної поширеності ЦД, пов'язаного з ХП, через зростання частоти останнього в зв'язку зі зміною способу життя і соціальними чинниками в деяких групах населення. Частота ЦД при ХП становить 40–60% залежно від ступеня кальцифікації при алкогольному і тропічному

фіброкалькульозному панкреатиті із зазначенням розвитку не лише β -клітинної недостатності, а і зниження секреції глюкагону. Також повідомляється про наявність зв'язку між ЦД і раком ПЗ. Установлено географічні відмінності у причинах вторинного ЦД у пацієнтів із захворюваннями ПЗ: в Європі — хронічний алкогольний панкреатит, у тропічних країнах та Індії — безалкогольний тропічний кальцифікувальний панкреатит.

У 2006 р. Американська діабетологічна асоціація (ADA) внесла в класифікацію ЦД як його причину розділ «Хвороби екзокринної ПЗ», уточнивши, що «будь-який процес, який дифузно її ушкоджує, може спричинити діабет». До таких процесів зараховано панкреатит, травму, інфекцію, панкреатоектомію і панкреатичну протокову аденокарциному, кістозний фіброз і гемохроматоз. У 2011 р. ADA класифікувала ЦД унаслідок хвороб екзокринної ПЗ як ЦД типу 3c [2].

Робоча група в рамках Pancreas Fest, до складу якої ввійшли фахівці в галузі ПЗ різного профілю, створена для виявлення найважливіших клінічних питань щодо цього типу ЦД, в 2012 р. розробила консенсус з використанням терміну «цукровий діабет 3c», зазначивши, що порушення вуглеводного обміну є поширеним ускладненням ХП, і надала чіткі рекомендації щодо діагностики та верифікації ЦД 3c типу [24]. З 2016 р. консорціум з вивчення ХП, діабету і раку ПЗ (Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer (CPDPC)) схвалив термін «ЦД 3c типу». Використання арабської цифри узгоджується з номенклатурою, яку використовують для ЦД 1 та 2 типу, при цьому в літературі частіше використовують маленьку літеру «с» [115].

На відміну від діабету 1 та 2 типу ЦД 3c типу становить собою групу гетерогенних екзокринних захворювань ПЗ [1, 11], об'єднаних лише для цілей класифікації [15]. CPDPC згрупував причини діабету типу 3c відповідно до їх потенційних механізмів [15]:

1. Вроджена або набута повна відсутність острівців Лангерганса (при агенезії ПЗ або тотальній панкреатоектомії).

2. Набута часткова відсутність функціональних острівців — при ХП (зокрема тропічному, раніше використовували термін «фіброкалькульозна панкреатопатія»), тяжкий гострий панкреатит, кістозний фіброз, гемохроматоз.

3. Паранеопластичний ХП — при панкреатичній протоковій аденокарциномі.

4. Інші причини: тимчасова гіперглікемія при гострому панкреатиті (може персистувати протягом кількох тижнів).

У клінічній практиці найчастішими причинами діабету 3c типу є ХП (76–79%), рак ПЗ (8–9%), спадковий гемохроматоз (7–8%), кістозний фіброз (4%) і панкреатоектомія (2–3%) [6, 12].

У 2016 р. запропоновано нове визначення ХП: «патологічний фіброзапальний синдром ПЗ в осіб з генетичними, екологічними та/або іншими чинниками ризику, які спричиняють стійкі патологічні реакції на паренхіматозну травму або стрес». Відзначено, що «до загальних ознак встановленого і прогресивного ХП належать атрофія ПЗ, фіброз, больові синдроми, деформація і стриктури проток, кальцифікація, екзокринна і ендокринна дисфункція ПЗ та її дисплазія». Це визначення свідчить про складний характер ХП, відокремлює чинники ризику від маркерів активності хвороби і кінцевих точок захворювання та дає змогу раціонально підходити до ранньої діагностики, класифікації та прогнозу з урахуванням тісного зв'язку між екзокринною та ендокринною дисфункціями ПЗ [33].

З огляду на мультиморбідність перебігу патологічних станів у клінічній практиці слід використовувати консенсус багатопрофільної робочої групи Pancreas Fest з контролю за ХП, який акцентує увагу на мультидисциплінарних аспектах, визначаючи ХП прогресивним запальним захворюванням, при якому заміна тканин ПЗ фіброзом на кінцевій стадії призводить до ускладнень, зокрема втрати ацинарних і острівцевих клітин [27]. Також відзначено високий ризик розвитку панкреатичної протокової аденокарциноми у пацієнтів з ХП, який зростає при тютюнокурінні, діабеті та наявності генетичних чинників. Однак конкретні рекомендації щодо ЦД 3c типу в цьому документі відсутні.

Брак досліджень щодо поширеності ЦД 3c типу зумовлений проблемою з верифікацією цього типу діабету в клінічній практиці. Зв'язки між ХП і діабетом складні через близькі анатомічні та фізіологічні зв'язки між екзокринною і ендокринною функцією ПЗ; патологічні стани ендокринної тканини можуть спричинити погіршення екзокринної функції і навпаки [30]. Тому в клінічній практиці найчастіше відбувається ненавмисна підміна верифікації діабету 3c типу діабетом 1 і 2 типу [29].

У разі втрати більшої частини екзокринної тканини і клітин острівців Лангерганса з розвитком їх недостатності, що відбувається внаслідок панкреонекрозу на тлі гострих панкреатитів, етіологію ЦД установити простіше, хоча не завжди панкреатогенний ЦД діагностують вчасно. Нерідко субклінічно перебігають легкі форми

гострого панкреатиту, при цьому пошкодження тканини ПЗ відбувається повільніше, порушення вуглеводного статусу варіюють від порушення глікемії натще до інсулінозалежного ЦД, що призводить до імітації ЦД як 2 типу, так і 1 типу. Ці клінічні особливості не дають змоги своєчасно верифікувати наявність ЦД 3с типу.

Незалежно від етіології будь-яке прогресування запального процесу в ПЗ погіршує показники глікемії. Так, при хронічному рецидивному перебігу панкреатиту 25–30 % пацієнтів через 20 років мають порушену толерантність до глюкози, у 40–50 % розвивається ЦД. У пацієнтів з вперше виявленим запаленням ПЗ, ЦД рідко розглядають як його потенційну причину. Тип діабету встановлюють як 2 або 1, дуже рідко — як 3с [6].

Особливості патогенезу цукрового діабету 3с типу, які використовують для верифікації діагнозу

Насамперед ЦД 3с типу слід диференціювати з ЦД 2 типу [12]. З огляду на залежність від інсуліну у низки пацієнтів із ЦД 3с типу слід пам'ятати про ЦД 1 типу. Пацієнти з багаторічним анамнезом ЦД 1 і 2 типу більш схильні до розвитку гострого і/або ХП, а в осіб з попередніми епізодами панкреатиту може виникнути діабет 1 або 2 типу незалежно від екзокринного захворювання ПЗ [11]. Панкреатогенний діабет має унікальний набір гормональних і метаболічних характеристик. З урахуванням цього і через високу частоту панкреатичної протокової аденокарциноми у більшості пацієнтів із ЦД 3с типу [6] його виділяють як окрему клінічну і метаболічну одиницю [20].

Згідно з консенсусом Pancreas Fest до патогенетичних особливостей розвитку ЦД 3с типу належать такі: ХП як синдром запалення ПЗ з незворотним пошкодженням паренхіми і функціональними змінами, які ускладнює прогресивний розлад процесів травлення, порушеннями вуглеводного статусу аж до ЦД і метаболічними порушеннями. Складні взаємодії між процесами перетравлення нутрієнтів, їх абсорбцією і метаболізмом, які регулюються ПЗ, змінюються на тлі запалення та фіброзу. Порушення процесів травлення в проксимальній кишці може призвести до порушення секреції інкретину і, відповідно, інсуліну. Втрата острівцевих клітин також спричиняє ендокринну недостатність ПЗ. На відміну від ЦД 1 типу припиняється секреція не лише інсуліну, а і глюкагону та панкреатичного поліпептиду (ПП), що може призвести до розвитку так званої

тендітної хвороби («brittle» disease) з великими коливаннями рівня глікемії і ризиком гіпоглікемії, які складно контролювати [24].

У CPDPC зазначено, що навіть на початку ХП процеси запалення та підвищена концентрація цитокінів у паренхімі ПЗ можуть призвести до дисфункції β -клітин різного ступеня. Зниження секреції інсуліну при діабеті, вторинному щодо ХП, корелює зі зниженою панкреатичною і β -клітинною масою, яка є механізмом розитку діабету 3с типу після часткової чи загальної панкреатоектомії [15]. При ЦД 3с типу спостерігають порушення вуглеводного обміну різного ступеня [6].

Для диференціального діагнозу L. Gudipaty і M. R. Rickels (2015) пропонують використовувати клінічні особливості основних форм ЦД [14]. Однак ці орієнтири (декади життя, зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, печінкова і периферична інсулінорезистентність, постпрандіальна відповідь на харчове навантаження) є досить умовними.

Частина авторів визначають периферійну чутливість до інсуліну як незмінену, інші наголошують на її значенні в патогенезі ЦД при ХП, частіше — в осіб з ожирінням і гіперліпідемією [14]. У патогенезі стійкої продукції глюкози печінкою та ізольованої печінкової резистентності до інсуліну при ЦД 3с типу автори CPDPC відводять ключову роль ПП. Саме його відповідь на індуковану інсуліном гіпоглікемію або тест зі змішаною їжею вважають важливим диференційно-діагностичним критерієм ЦД 3с типу [14]. Відсутність реакції ПП дає змогу відрізнити ЦД 3с типу від раннього ЦД 1 типу та від ЦД 2 типу, який характеризується підвищеним рівнем ПП. І хоча його роль при ЦД мало вивчено, ПП у разі найбільшої концентрації клітин, які його секретують у голівці ПЗ, і найменшого рівня продукції на відміну від інсуліну та глюкагону може діяти як регулятор внутрішньострівцевої секреції [23]. Незважаючи на те, що в основі розвитку ЦД 3с типу лежать деструкція і склероз інкреторного апарату ПЗ у міру прогресування ХП, є спостереження, що не в усіх пацієнтів при структурних змінах ПЗ розвивається стійка гіперглікемія.

Патоморфологічні дослідження при ЦД 3с типу підтверджують не лише наявність фіброзу, кіст і кальцинатів у тканині ПЗ, а і їх локалізацію. Доведено наявність особливого скупчення острівців Лангерганса в різних відділах ПЗ залежно від функціональної активності та співвідношення їх клітин різного типу (α , β , δ і PP) [5]. Це зумовлює різноманіття клінічних підваріантів ЦД 3с типу та узгоджується з думкою експер-

тів про гетерогенність екзокринних захворювань ПЗ [1, 11], об'єднаних у ЦД 3с типу лише для цілей класифікації [15].

Велике значення має те, що ХП є найсильнішим ідентифікованим чинником ризику розвитку раку ПЗ, збільшуючи його ризик щонайменше в 13,3 рази. У пацієнтів з ХП і ЦД ризик розвитку раку ПЗ підвищується в 33 рази [3]. На відміну від ЦД 1 та 2 типу, які збільшують ризик розвитку раку ПЗ, ЦД 3с типу є його передвісником щонайменше у 30 % пацієнтів [10].

Спільні підходи до діагностики хронічного панкреатиту і цукрового діабету 3с типу

Діагностика ХП, який є причиною 90 % випадків ЦД 3с типу, залишається складним завданням і принципово важливою для верифікації діагнозу ХП [11]. Використовують основні (обов'язкові) та додаткові діагностичні критерії ХП.

Основні критерії:

- наявність екзокринної недостатності ПЗ (моноклональний тест на фекальну еластазу-1 або прямі функціональні тести);
- патологічні структурні зміни ПЗ (при її візуалізації за допомогою ендоскопічного, ультразвукового досліджень, магнітно-резонансної і комп'ютерної томографії);
- відсутність автоімунних маркерів ЦД типу 1. Виявлення додаткових (малих) критеріїв потребує проведення гормональних досліджень:
- відсутність секреції ПП;
- порушення секреції інкретинів (наприклад, глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1));
- відсутність резистентності до інсуліну (наприклад, за даними НОМА-IR);
- порушення функції β -клітин (наприклад, НОМА-В, відношення С-пептид/глюкоза);
- низький рівень жиророзчинних вітамінів (А, D, Е і К).

На жаль, рутинне виконання більшості із зазначених тестів не завжди можливе.

Методам візуалізації відведена ключова роль у діагностиці ХП, незважаючи на те, що морфологічні зміни можуть бути відсутні на зображенні до пізньої стадії захворювання, що обґрунтовує переважне використання магнітно-резонансної і комп'ютерної томографії з урахуванням їх більшої чутливості та специфічності [20]. Роль функціональних тестів у клінічній практиці обмежена порівняно з легкістю методів візуалізації.

Збіг ознак пошкодження ПЗ при ЦД 3с типу з тривалим ЦД 1 і 2 типу спричиняє деякі труднощі в діагностиці. Це зумовлено чинниками,

наведеними вище. Важливим маркером є наявність деструкції або хірургічного видалення ПЗ чи недавній початок діабету у разі панкреатичної протокової аденокарциноми [11]. В останньому випадку, на думку D. K. Andersen та співавт. (2017), уперше виявлений ЦД становить особливий інтерес для онкології, оскільки диференційний діагноз «нового» діабету, спричиненого раком ПЗ, на відміну від ЦД 2 типу може сприяти ранній діагностиці аденокарциноми [4].

Слід урахувати ще одну клініко-анамнестичну особливість, відзначену D. Lew та співавт. (2017) [20], — прогресування рецидивного гострого панкреатиту в ХП всупереч Марсельським критеріям про те, що гострий і хронічний панкреатит є двома різними захворюваннями [34]. Згідно з Марсельськими критеріями рецидивний гострий панкреатит є найсильнішим прогностувальним чинником для подальшої діагностики ХП, при цьому провідними незалежними предикторами є зловживання алкоголем і тютюнокурінням [34]. Кожен наступний епізод панкреатиту спричинює більше запалення і фіброз, що призводить до втрати структури і функції залозистої тканини з подальшим руйнуванням острівцевих клітин і, відповідно, до ЦД 3с типу [20]. D. Lew та співавт. також відзначили відсутність гендерних відмінностей у поширеності гострого панкреатиту, тоді як ХП традиційно частіше уражає чоловіків.

Важливе значення має проведення скринінгу ЦД 3с типу, коли здійснюють верифікацію ХП. Слід пам'ятати, що чинниками ризику розвитку ХП на тлі ЦД 3с типу є тривалий анамнез захворювання, часткова панкреатоектомія, ранній початок кальцифікувальної форми ХП [11].

Експерти робочої групи Pancreas Fest наголошують, що лікарі різного профілю мають оцінювати стан вуглеводного обміну у пацієнтів з ХП. Основні підходи Pancreas Fest прості та легко відтворювані. Насамперед слід провести визначення рівня глюкози в плазмі натще і HbA1c у пацієнтів з ХП. Ці тести слід повторювати не рідше одного разу на рік. При сумнівних результатах одного з них проводять додаткову оцінку. Якщо результати тестів свідчать про порушення толерантності до глюкози, то рекомендують провести пероральний глюкозолерантний тест (ПГТТ) з навантаженням 75 г глюкози. Визначення рівня інсуліну та/або С-пептиду може бути корисним при диференціації ЦД 2 і 3с типу. В останньому випадку специфічним для ЦД 3с типу є відсутність відповіді ПП на приймання змішаної їжі (при ЦД 2 типу його вміст зазвичай є підвищеним, а при ЦД 1 типу може підвищуватися у відповідь на харчове наван-

таження). Автори наголошують, що діабет, вторинний щодо ХП, слід класифікувати як 3с типу, але в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду про таку форму ЦД не згадано [24].

Підходи до діагностики порушень вуглеводного статусу при фіброзно-кістозному ХП відрізняються від наведених вище. Згідно з рекомендаціями ADA і Pediatric Endocrine Society (2010) [23] гіперглікемія може бути інтермітуючою, тому визначення HbA1c є малочутливим. Діагноз устанавлюють за результатами ПГТТ. При цьому уточнюється, що діагноз діабету на підставі ПГТТ корелює з клінічно значущими ознаками фіброзно-кістозного ХП, зокрема швидкістю зниження функції легень протягом наступних 4 років, ризиком виникнення мікроангіопатій та ранньої смерті.

Що слід ураховувати в терапії хронічного панкреатиту на тлі цукрового діабету 3с типу

Різноманіття клінічних підваріантів ЦД 3с типу передбачає можливість різних варіантів цукрознижувальної терапії. В усі масштабні дослідження, зокрема DCCT і UKPDS, не залучали пацієнтів з ЦД 3с типу. Незважаючи на це, ці пацієнти, ймовірно, мають такий самий ризик мікро- і макроангіопатій, як і при ЦД 1 і 2 типу [14, 22], тому моніторинг за розвитком ретинопатії, нефропатії, нейропатії та зниження ризику серцево-судинних захворювань є обов'язковими [14].

З огляду на вторинний характер ЦД 3с типу пріоритетним завданням є корекція екзокринної недостатності та контроль глікемії.

Необхідно усунути чинники ризику прогресування ХП: змінити спосіб життя у пацієнтів з ЦД 3с типу, зокрема відмовитися від вживання алкоголю і припинити курити. З одного боку, алкогольна абстиненція погіршує контроль діабету, оскільки алкоголь різко гальмує печінковий глюконеогенез і може провокувати гіпоглікемію, особливо при інсулінотерапії. З іншого, метааналізи довели, що підвищене споживання алкоголю експоненціально збільшує ризик ХП [25]. Помірне споживання алкоголю (менше 2 доз на добу) асоціюється із захисним ефектом щодо рецидивних гострих форм і ХП [26]. Також виявлено, що ключову роль у реалізації алкогольного впливу на прогресування хвороби відіграє тютюнокуріння і генетичні чинники (X-зчеплений ген *CLDN2*) [20].

Щодо особливостей харчування, то важливе значення має запобігання або усунення недоїдання, контроль симптомів стеатореї та мінімізація постпрандіальної гіперглікемії. Рекомендації

з харчування мають включати поради щодо приймання їжі, багатой на розчинну клітковину і з низьким вмістом жиру [28]. За наявності ожиріння рекомендують зменшення маси тіла [11], за наявності больового синдрому призначають анальгетики, трициклічні антидепресанти, що продемонстровано в аналітичних доказових оглядах [8, 20]. За неефективності медикаментозного лікування показане хірургічне.

У багатьох пацієнтів з ХП є мальабсорбція жиру, хоча порушення травлення тривалий час можуть залишатися непоміченими, оскільки клінічно явна стеаторея зазвичай не спостерігається доти, доки екзокринна функція ПЗ зменшиться до 10% [29]. Однак відповідне порушення травлення, наявне у більшості пацієнтів з ХП, може спричинити дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, D, Е і К). У пацієнтів з будь-яким ступенем екзокринної недостатності ПЗ необхідне пероральне приймання ферментних препаратів. Це важливо для перетравлення жиру, дає змогу контролювати симптоми стеатореї і захищає організм від нестачі жиророзчинних вітамінів. Особливо важливе значення має корекція вітаміну D для запобігання остеопенії/остеопорозу, оскільки його дефіцит має місце у понад 90% пацієнтів з ХП [28].

Лікування ферментами ПЗ також важливе для підтримки секреції інкретинів, які поліпшують толерантність до вуглеводів [11]. Показано, що секреція ГПП-1 і гастроінтестинального поліпептиду (ГПП) зазнає впливу процесів перетравлення в тонкому кишечнику, а замісна терапія ферментами ПЗ при ХП збільшує секрецію інсуліну після їди і поліпшує метаболізм глюкози. В останньому практичному посібнику з екзокринної недостатності ПЗ М. R. Struyvenberg та співавт. (2017) представлено обґрунтовані підходи до замісної терапії ферментними препаратами [30]. Вважають за доцільне застосування у дорослих початкової дози ферментних препаратів 50 000 ОД/приймання їжі та 25 000 ОД/перекус, а максимальна доза становить 150 000 ОД/приймання їжі та 70 000 ОД/перекус.

У загальноприйнятих настановах немає принципів лікування цукрового діабету 3с типу [15]. Контроль гіперглікемії для досягнення та підтримки рівня HbA1c < 7% залишається основною метою для зниження ризику мікро- і макро-судинних ускладнень. Вважають, що ЦД 3с типу зазвичай контролюється аналогічно діабету 2 типу з початковим використанням метформіну, але більшість пацієнтів з цим варіантом вторинного діабету зрештою стають інсулінозалежними [8, 14, 20]. Однак не всі рекомендації можна екс-

траполовати на діабет унаслідок ХП через іншу патофізіологію порівняно з ЦД 2 типу.

У пацієнтів з ЦД 3с типу неявні різноманітні патоморфологічні та гормональні ознаки, а також порушення вуглеводного статусу різного ступеня [6]. Не існує порівняльних досліджень довгострокової ефективності та безпечності різних антигіперглікемічних засобів при ХП. Тому терапія залежить від фенотипу пацієнта, особливостей клінічного перебігу ЦД 3с типу і розуміння патофізіології гіперглікемії при цьому варіанті діабету. Контроль рівня глікемії може бути нестабільним через втрату відповіді глюкагону на гіпоглікемію, мальабсорбцію вуглеводів і/або нерегулярне харчування через супутній біль і/або нудоту, а також зловживання алкоголем.

Збережена на певному етапі секреція інсуліну при вищій чутливості периферичних тканин до інсуліну пояснює невисоку частоту кетоацидозу та нижчі дози інсуліну для досягнення задовільного контролю гіперглікемії. У зв'язку зі схильністю до гіпоглікемічних станів можна застосувати агресивне зниження гіперглікемії, що призводить до гіпоглікемії [8], а пацієнти мають бути обізнані із симптомами та навчені купіруванню гіпоглікемічних епізодів [20].

Слід урахувати, що при виникненні гострих епізодів панкреатиту при ЦД 3с типу при рівні $HbA1c < 8\%$ не можна використовувати пероральні цукрознижувальні препарати [14, 22]. Пероральні препарати не застосовують при фіброзно-кістозному панкреатиті [23]. Обмежене місце в терапії ЦД 3с типу відводять секретатагомам і сенситаїзерам з огляду на відсутність спеціальних рекомендацій [7].

Особливе місце в лікуванні посідає метформін. З одного боку, його можна призначати як антигіперглікемічний препарат при терапії ЦД 2 типу, з іншого — доведено його здатність при ЦД знижувати ризик раку ПЗ, що особливо важливо при ХП. Це підтверджують експериментальні дані про протипухлинну активність метформіну. Метааналіз 12 обсерваційних досліджень зв'язку між терапією метформіну і ризиком панкреатичної протокової аденокарциноми виявив зниження ризиків (відносний ризик (ВР) 0,73; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,56–0,96; $p = 0,023$) серед осіб, котрі приймали метформін [32]. В інших когортних дослідженнях отримано аналогічні результати, проте рандомізовані контрольовані дослідження не підтверджують ці дані, що потребує проведення спеціально спланованих трайлів [4, 9, 15, 18]. На підставі аналізу великої бази даних виявлено значне поліпшення виживаності (ВР 0,86; 95% ДІ 0,76–0,97; $p < 0,05$)

у групі метформіну порівняно з контрольною. Метформін поліпшує виживаність пацієнтів після резекції ПЗ (ВР 0,79; 95% ДІ 0,69–0,91; $p < 0,05$) і з локальними пухлинами (ВР 0,68; 95% ДІ 0,55–0,84; $p < 0,05$), але не за наявності метастазів, що свідчить про кореляцію впливу метформіну зі стадією пухлини [20].

Останніми роками отримано важливе обґрунтування для призначення метформіну при ХП. Так, встановлено зв'язок між ЦД 2 типу та ожирінням з мікробіотою кишечника, що було одним з основних напрямів медико-біологічних досліджень, які демонструють провідну роль кишкової мікрофлори в регуляції та патогенезі порушень обміну речовин [35]. Припускають, що гени мікробіома можуть кодувати функції перетравлення складних вуглеводів. Виявлено тісний зв'язок між ожирінням і ЦД 2 типу та наявністю певних кишкових бактерій, а також деякими бактеріальними генами. Запропоновано концепцію «метаболічної інфекції» [16], згідно з якою частина мікрофлори кишечника може впливати на запальний процес у жировій тканині. S. M. Jandhyala та співавт. показали, що порушення травлення при ХП також призводять до зміни мікробіоти кишечника, яка може спричинити метаболічні порушення [18]. Припускають, що метаболічні ефекти метформіну пов'язані зі змінами в мікрофлорі кишечника [16]. Так, препарат модулює мікробіоту: збільшує концентрацію *Akkermansia muciniphila* і тривалість життя *Caenorhabditis elegans*, що регулює Т-клітинний і цитокиновий механізми субклінічного запалення, тісно пов'язаного з інсулінорезистентністю [31]. Припускають, що метформін знижує смертність, зокрема завдяки нормалізації мікробіоти.

У пацієнтів з ХП і ЦД, які потребують інсуліну, разом з дефектом інкретинів може бути корисною антидіабетична терапія за допомогою препаратів на основі інкретинів, наприклад, агоністів рецепторів ГПП-1 та інгібіторів дипептидази IV. Вони підсилюють секрецію інсуліну, але можливість їх застосування у пацієнтів з ЦД 3с типу потребує подальшого вивчення [14]. Так, аналоги ГПП-1 мають високу частоту шлунково-кишкових побічних ефектів (нудота, затримка випорожнення шлунка, втрата ваги), які нерідко мають пацієнти з ХП. Обговорюється можливість індукування панкреатиту і підвищення ризику раку ПЗ препаратами цієї групи [17]. Більшість експертів вважають, що при ЦД 3с типу слід утриматися від застосування цієї групи препаратів [14, 22]. Кращим і більш безпечним способом корекції системи інкретинів може бути призначення ферментів ПЗ [11].

Також відсутні дані щодо використання інгібіторів натрій-глюкозного транспортера 2 типу у пацієнтів з ЦД 3с типу. Хоча вони ефективні для керування ЦД 2 типу і не спричиняють гіпоглікемії, їх основним побічним ефектом є втрата маси тіла, яка є небажаною при ЦД 3с типу [22]. Однак при частому поєднанні ХП, діабету та ожиріння зниження ваги є однією з цілей [11]. Тому слід розглядати можливість і безпечність застосування інгібіторів натрій-глюкозного транспортера 2 типу при ЦД на тлі ХП з урахуванням фенотипу пацієнта.

З огляду на прогресивний перебіг ХП багато пацієнтів потребують терапії інсуліном [11]. Пацієнти мають отримувати лікування з дотриманням загальних рекомендацій щодо дозування інсуліну як для цукрового діабету 1 типу. Інсулінотерапію у пацієнтів з абсолютною недостатністю інсуліну використовують як терапію першого вибору. У рандомізованих контрольованих дослідженнях виявлено, що інсулінотерапія при фіброзно-кістозному панкреатиті сприяє поліпшенню не лише контролю глікемії

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20, № (15). — С. 1—112. doi: 10.14341/DM2017158.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34 (Suppl. 1). — P. 62—69. doi: 10.2337/dc11-S062.
3. Andersen D.K., Andren-Sandberg A., Duell E.J. et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop // Pancreas. — 2013. — Vol. 42. — P. 1227—1237.
4. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M. et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer // Diabetes. — 2017. — Vol. 66 (5). — P. 1103—1110.
5. Brereton M.F., Vergari E., Zhang Q., Clark A. Alpha-, delta- and PP-cells: are they the architectural cornerstones of islet structure and coordination? // J. Histochem Cytochem. — 2015. — Vol. 63 (8). — P. 575—591. doi: 10.1369/0022155415583535.
6. Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management // Pancreatology. — 2011. — Vol. 11 (3). — P. 279—294. doi: 10.1159/000329188.
7. Das S., Tripathy S.K., Panda B.P. Pancreatic diabetes. Medicine Update, 2017. Section 18: Diabetes. — P. 757—761. https://issuu.com/urvitvive-di/docs/18_diabetes/1?ff=true.
8. De-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J.R. et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment) // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13. — P. 18—28.
9. Dong Y.W., Shi Y.Q., He L.W. et al. Effects of metformin on survival outcomes of pancreatic cancer: a meta-analysis // Oncotarget. — 2017. — Vol. 8 (33). — P. 55478—55488.
10. Eibl G., Cruz-Monserrate Z., Korc M. et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer // J. Acad. Nutr. Diet. — 2017. — pii: S2212-2672(17)31087-0. doi: 10.1016/j.jand.2017.07.005.
11. Ewald N., Hardt P.D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19 (42). — P. 7276—7281.
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 (4). — P. 338—342. doi: 10.1002/dmrr.2260.
13. Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 367 (4). — P. 319—328.
14. Gudipaty L., Rickels M.R. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. 2015. doi: 10.3998/panc.2015.35.
15. Hur K.Y., Lee M.S. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut // J. Diabetes Investig. — 2015. — Vol. 6 (6). — P. 600—609.
16. Iyer S.N., Tanenberg R.J., Mendez C.E. et al. Pancreatitis associated with incretin-based therapies // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36 (4). — P. e49. doi: 10.2337/dc12-1987.
17. Jandhyala S.M., Madhulika A., Deepika G. et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities // Scientific Reports. — 2017. — Vol. 3 (7). — P. 43640. doi: 10.1038/srep43640.
18. Kowall B., Rathmann W., Kostev K. Are sulfonylurea and insulin therapies associated with a larger risk of cancer than metformin therapy? A retrospective database analysis // Diabetes Care. — 2015. — Vol. 38 (1). — P. 59—65.
19. Lew D., Afghani E., Pando S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment // Dig. Dis. Sci. — 2017. — Vol. 62 (7). — P. 1702—1712. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
20. Li X., Li T., Liu Z. et al. The effect of metformin on survival of patients with pancreatic cancer: a meta-analysis // Sci. Rep. — 2017. — Vol. 7 (1). — P. 5825.
21. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions // Diabetes Metab. Syndr. Obes. — 2016. — Vol. 9. — P. 311—315. doi: 10.2147/DMSO.S99701.

22. Moran A., Brunzell C., Cohen R. C. et al. CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33 (12). — P. 2697—2708.
23. Hart P. A., Bellin M. D., Andersen D. K. et al.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreato-genic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 1 (3). — P. 226—237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
24. Rickels M. R., Bellin M., Toledo F. G. et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from Pancreas-Fest 2012. PancreasFest Recommendation Conference Participants // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13 (4). — P. 336—342.
25. Samokhvalov A. V., Rehm J., Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses // *EBioMedicine*. — 2015. — Vol. 2. — P. 1996—2002. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023.
26. Setiawan V. W., Pandol S. J., Porcel J. et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort // *Pancreas*. — 2016. — Vol. 45. — P. 819—825.
27. Sheth S. G., Conwell D. L., Whitcomb D. C. et al. Academic Pancreas Centers of Excellence: Guidance from a multidisciplinary chronic pancreatitis working group at PancreasFest // *Pancreatology*. — 2017. — Vol. 17 (3). — P. 419—430.
28. Sikkens E. C., Cahen D. L., Koch A. D. et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. 238—242.
29. Singh V. K., Haupt M. E., Geller D. E. et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23 (39). — P. 7059—7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059.
30. Struyvenberg M. R., Martin C. R., Freedman S. D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency — Breaking the myths // *BMC Med.* — 2017. — Vol. 15 (1). — P. 29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
31. Tilg H., Moschen A. R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship // *Gut*. — 2014. — Vol. 63 (9). — P. 1513—1521. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
32. Wang Z., Lai S. T., Xie L. et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 106 (1). — P. 19—26.
33. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P. et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition // *Pancreatology*. — 2016. — Vol. 16 (2). — P. 218—224. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
34. Yadav D., O'Connell M., Papachristou G. I. Natural history following the first attack of acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1096—1103.
35. Yang J. Y., Kweon M. N. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases // *BMB Rep.* — 2016. — P. 49 (10). — P. 536—541.

Е. В. Колесникова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Хронический панкреатит при особом типе сахарного диабета: вопросы диагностики, течения и коррекции

Приведены новейшие данные о различиях хронического панкреатита (ХП) при сахарном диабете (СД) 3с типа, которые следует учитывать для ранней диагностики и своевременного назначения медикаментозной терапии. Особое внимание уделено вторичному СД, развившемуся вследствие гетерогенных экзокринных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), объединенных в классификационных целях, с разным патогенезом и ведущим статусом ХП. Представлен интегральный взгляд на проблему на основе анализа современных гастроэнтерологических и диабетологических руководств. Освещено изменение названия этого вида диабета на СД 3с типа. Обсуждена проблема оценки его распространенности. Рассмотрены клинические особенности, связанные с патогенетическими, что обосновывает выделение СД 3с типа как отдельной морфофункциональной единицы с акцентом на высокий риск протоковой аденокарциномы ПЖ. Подчеркнута сложность верификации СД 3с типа в связи с диагностикой ХП. Освещены подходы к терапии СД 3с типа в зависимости от его причины с акцентом на коррекции экзокринной панкреатической недостаточности. Рекомендована длительная заместительная ферментная терапия. Обосновано существование клинических подвариантов СД 3с типа с разной степенью нарушений углеводного обмена, что предполагает возможность разных схем сахароснижающей терапии. Освещены негативные последствия со стороны желудочно-кишечного тракта, которые возникают при назначении разных вариантов сахароснижающей терапии. При отсутствии алгоритмов рассмотрены принципы управления гипергликемией и функциональным состоянием ПЖ, в частности возможности и ограничения неинсулиновых сахароснижающих препаратов и показания к применению инсулинотерапии. Управление рисками прогрессирования и появления побочных эффектов является воздействием на прогноз ХП в условиях СД 3с типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 3с типа, хронический панкреатит, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы.

O. V. Kolesnikova

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Chronic pancreatitis with a special type of diabetes mellitus: issues of diagnosis, course and correction

The data presented in the article are based on the analysis of modern results, the ultimate goal of which is a personalized choice of adequate therapy for patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus (DM) type 3. Particular attention in this regard is attracted to secondary diabetes due to a whole group of heterogeneous exocrine pancreatic diseases (pancreas), which are combined by classification in the presence of various pathogenesis, with the main role of chronic pancreatitis (CP). An integral view of the problem based on the analysis of modern gastroenterological and diabetic guidelines is presented. The terminological transformation of this diabetes into type 3c diabetes mellitus was noted, and the problem of assessing its prevalence was discussed. Clinical features are examined in close connection with pathogenetic ones on the basis of the fact that type 3c diabetes is a special morphofunctional unit with an emphasis on a high risk of pancreatic duct adenocarcinoma. The difficulties of its verification in close connection with the diagnosis of CP are discussed. The approaches to the treatment of type 3 diabetes mellitus are reflected, depending on its specific cause, with the special significance of correcting exocrine pancreatic insufficiency. There is a need for the appointment of enzyme replacement therapy for type 3c diabetes for a long period. The presence of diverse clinical sub-variants of type 3c diabetes with varying degrees of carbohydrate metabolism disorders suggests the possibility of various sugar-lowering therapy regimens. The negative consequences of the gastrointestinal tract that occur when prescribing various options for hypoglycemic therapy are discussed. In the absence of specific algorithms, the principles of controlling hyperglycemia and the functional state of the pancreas are considered: the possibilities and limitations of non-insulin sugar-lowering drugs and indications for the use of insulin therapy. Risk management of progression and the occurrence of side effects is an effect on the prognosis of CP in conditions of type 3c diabetes.

Key words: type 3c diabetes mellitus, chronic pancreatitis, pancreatic duct adenocarcinoma.

Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а
Тел. (572) 370-28-18. E-mail: tsolo.doc@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 13 грудня 2019 р.