

УДК 616.36-004-085+616.342

ТКАЧ С.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

ЭКЗОКРИННАЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ЧАСТОТА, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Резюме. Статья посвящена проблеме экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН), которая имеется у значительного числа (30–50 %) больных сахарным диабетом (СД) I и II типа и потенциально может влиять на компенсацию СД. Заместительную ферментную терапию следует рассматривать как один из перспективных методов лечения больных СД. Ее желательнее проводить в соответствии с клиническими рекомендациями, изложенными в последних консенсусах, однако более высокими дозами современных ферментных препаратов IV поколения, таких как Пангрол®25000. Дополнительными методами лечения ЭПН у больных СД являются коррекция нутритивного статуса с помощью соответствующей диеты, а также заместительная витаминотерапия.

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

Сахарный диабет (СД) является глобальной и одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Общая численность больных СД во всем мире превышает 180 миллионов человек, его распространенность постоянно растет, и ожидается, что в течение ближайших 20 лет количество больных СД удвоится. На диагностику, лечение и профилактику СД в западных странах ежегодно тратится до 15 % всего бюджета здравоохранения [43].

Как известно, СД делится на два основных типа. СД I типа (инсулинозависимый), на долю которого приходится 5–10 % от всех случаев, связан с аутоиммунной деструкцией панкреатических β -клеток островков Лангерганса и абсолютной недостаточностью секреции инсулина, обычно начинается в молодом возрасте и характеризуется наличием выраженных клинических проявлений и ранним развитием осложнений. СД II типа наблюдается у 90–95 % больных, связан с развитием инсулинорезистентности и обычно дебютирует в зрелом возрасте. Длительная гипергликемия как следствие СД вызывает тяжелое повреждение различных тканей организма, проявляющееся такими длительно протекающими хроническими патологическими состояниями, как кардиомиопатия, ангиопатия, нейропатия, нефропатия, ретинопатия, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) и слюнных желез [6].

Развитие экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) при СД обусловлено тесной анатомической и физиологической взаимосвязью экзокринной и эндокринной частей ПЖ [39, 41]. Распознанные изменения структуры и функции экзокринной части

ПЖ, идентифицированные у больных СД, проявляются как в снижении ацинарной секреции основных пищеварительных панкреатических ферментов (амилазы, липазы, трипсина), так и в неспособности секретировать адекватный объем панкреатического сока [40, 41]. 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.

В исследованиях, в которых изучались морфологические изменения ПЖ у больных СД, выявлено существенное количество структурных изменений, которые сопровождалось повышенным риском развития ЭПН. Они включали в себя фиброз, атрофию, жировую инфильтрацию, панкреатит и уменьшение размеров ПЖ по сравнению с лицами без СД и нормальной ПЖ [2, 4]. Так, при исследовании ПЖ больных диабетом Gepts et al. обнаружили, что ПЖ была меньше по размерам, чем у пациентов без СД [18]. Исследования J. Gilbeau et al. также показали, что у диабетиков размеры ПЖ меньше, а плотность ткани больше, чем у здоровых лиц, что, скорее всего, вызвано инволюцией экзогенной паренхимы [19]. У больных СД II типа исследователи обнаруживали ацинарный фиброз и атрофию ткани ПЖ, а у больных СД I типа были также отмечены уменьшение размеров ПЖ, фиброз и потеря аци-

© Ткач С.М., 2015

© «Гастроэнтерология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

нарных клеток, причем эти изменения встречались достоверно чаще, чем при СД II типа [15, 38]. Некоторые авторы обнаруживали в ПЖ больных СД уменьшение размеров гранул зимогена [20]. В целом примерно у 50 % диабетиков был отмечен фиброз ПЖ, а патологические изменения со стороны экзокринной ткани встречались примерно в 2 раза чаще, чем в контроле [20, 23, 36]. Некоторыми исследователями было установлено, что ацинарный фиброз и атрофия ткани ПЖ чаще развивались у пациентов, у которых СД начался в зрелом возрасте. В других исследованиях было показано, что атрофия ПЖ, включающая уменьшение самой ПЖ в размерах, ее жировую инфильтрацию, фиброз и уменьшение количества ацинарных клеток, нередко встречается и у молодых больных с СД [16].

Первые исследования по изучению экзокринной функции ПЖ у больных СД были проведены более 70 лет назад. Уже тогда при исследовании экзокринной функции ПЖ у 13 больных СД I типа Н. Pollard et al. впервые в мире по результатам секретинного теста обнаружили ухудшение экзокринной функции ПЖ у 61,5 % больных [33]. После этого в разные годы исследователи неоднократно возвращались к этому вопросу и на ограниченном количестве больных СД различными прямыми и косвенными методами фиксировали наличие ЭПН у 43–80 % больных [1, 3, 4, 15, 20, 27, 36, 38]. Исходя из результатов этих исследований, разброс данных о частоте развития ЭПН у больных СД I типа был достаточно велик, причем ни в одном случае корреляции между степенью нарушения экзокринной функции ПЖ и продолжительностью СД выявлено не было. Разноречивыми также были и результаты изучения частоты ЭПН у больных СД II типа. Так, по данным G. Groger и P. Layer [20], нарушений экзокринной функции ПЖ у больных с инсулинонезависимым СД выявлено практически не было. В то же время другие авторы отмечали наличие ЭПН у 16–73 % больных СД II типа [4, 22, 38].

Большой разброс данных о частоте развития ЭПН у больных СД I и II типа, по-видимому, во многом связан с применением различных методик определения экзокринной функции ПЖ, а также с небольшим массивом исследованных больных. Последний факт объясняется тем, что прямое определение экзокринной функции ПЖ путем проведения секретинного теста, считающегося золотым стандартом диагностики ЭПН, является дорогостоящим и трудоемким методом исследования, доступным только лишь отдельным крупным панкреатологическим центрам. Поэтому его использование для проведения эпидемиологических исследований по изучению частоты ЭПН при СД было крайне ограниченным.

В 90-е годы в клиническую практику пришел новый метод непрямого определения наличия ЭПН и ее степени — иммуноферментное определение эластазы-1 в кале. Данный метод в настоящее время рассматривается как золотой стандарт неинвазивной диагностики ЭПН, диагностическая ценность которого приближается к информативности секретинного теста. По-

скольку определение фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) является неинвазивным, достаточно простым, хорошо воспроизводимым и стандартизованным методом, он нашел широкое применение в клинической практике [8]. Исследование частоты наличия ЭПН при СД с помощью этого метода позволило охватить существенно большее количество больных, что, в свою очередь, позволило повысить достоверность полученных данных.

Так, в исследованиях Р. Hardt и Н. Kloet с помощью определения уровня ФЭ-1 и фекального химотрипсина наличие легкой ЭПН было выявлено у 46,1 % из 128 больных с СД, а явной экзокринной недостаточности — еще у 28,9 % больных. При этом у больных СД I типа ЭПН определялась всего в 74,1 % случаев, а выраженная — в 43,6 % случаев; при СД II типа — соответственно в 36,4 и 19,5 % случаев [23]. В своем более позднем исследовании, проведенном у 1021 пациента с СД (334 женщины, 687 мужчин; средний возраст — 50 лет; средняя продолжительность СД — 11 лет; средний возраст дебюта СД — 39 лет), Р. Hardt et al. показали, что уровень ФЭ-1 был снижен у 40,7 % больных СД, причем значительно (менее 100 мкг/г кала) — у 22,9 % пациентов [22]. При этом отмечались достоверные значительные различия между пациентами с СД I и II типа, а также между пациентами, получавшими и не получавшими инсулин. Кроме того, была выявлена слабая ассоциация снижения уровня ФЭ-1 с продолжительностью СД, возрастом, в котором дебютировала болезнь, и индексом массы тела. Большое число пациентов с СД (436 больных) было также обследовано S. Saaraway et al., которые обнаружили наличие ЭПН разной степени всего у 59 % больных с СД I и II типа, а явной экзокринной недостаточности — соответственно в 40 и 43 % случаев [3]. В сравнительно недавнем литературном обзоре (Hardt and Ewald, 2011) представлены результаты исследований, основанных на определении уровня ФЭ-1. Обследование 250 больных СД показало, что ЭПН различной степени тяжести имеется примерно у 50 % больных СД I типа и 32 % — СД II типа [21]. Тем не менее какой-либо корреляции симптоматики с низким уровнем ФЭ-1 в этих исследованиях показано не было.

Наш собственный большой опыт изучения частоты ЭПН при различной патологии, основанный на изучении уровня ФЭ-1 у более чем 6000 больных (2002–2014 гг.), свидетельствует о том, что ЭПН разной степени отмечается в среднем у 54,3 % больных СД, из них у 57,1 % больных СД I типа и 53,3 % больных СД II типа. Таким образом, по нашим данным, достоверной разницы между частотой выявления ЭПН у больных СД I и II типа не выявлено, однако у больных СД II типа достоверно чаще встречалась легкая ЭПН, а у больных СД I типа — тяжелая ЭПН. Следует отметить, что 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.

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

Таким образом, учитывая данные мировой литературы и наши собственные результаты, можно еще раз сделать несомненный вывод о том, что у больных СД очень часто обнаруживается ЭПН. Большинство исследований свидетельствуют о том, что нарушения экзокринной функции ПЖ при сахарном диабете II типа выражены в меньшей степени, чем при СД I типа, однако все равно встречаются значительно чаще, чем в контроле или у пациентов с непанкреатическими гастроэнтерологическими заболеваниями.

Имеющиеся в литературе доказательства свидетельствуют о том, что ЭПН может быть ассоциирована с большим числом физиологических и биохимических процессов, которые могут быть нарушены в ПЖ. Они включают в себя снижение секреции эндогенного инсулина и его способности регулировать метаболизм глюкозы, снижение экспрессии микроРНК амилазы, сопровождающееся снижением синтеза и высвобождения этого фермента, снижение цитозольной концентрации кальция (Ca^{2+}) и магния (Mg^{2+}), снижение активности Na^+-K^+-ATP азы и тирозинкиназы, а также нечувствительность холинестерокининовых рецепторов панкреатических ацинарных клеток [5, 41].

Почему при СД развивается ЭПН, до конца не ясно, хотя по этому поводу существует целый ряд гипотез. Предложено достаточно много потенциальных механизмов, объясняющих развитие ЭПН у больных СД. Вот некоторые из них [29]:

— Инсулин оказывает трофический эффект на ткань ПЖ, а его недостаток может приводить к атрофии ПЖ.

— Гормоны островков ПЖ обладают регуляторной функцией на экзокринную ткань, которая может ухудшаться.

— Диабетическая автономная нейропатия, специфичная в пределах ПЖ, может способствовать ухудшению экзокринной функции ПЖ.

— Диабетическая ангиопатия приводит к ухудшению кровоснабжения ПЖ и способствует развитию фиброза/атрофии.

— Повышенная концентрация гормонов и пептидов, в частности глюкагона и соматостатина, может подавлять экзокринную функцию ПЖ.

— Возможно одновременное вирусное, аутоиммунное или генетически опосредованное поражение экзокринной и эндокринной ткани ПЖ.

— Сопутствующий панкреатит (иногда приводит к ошибочной диагностике СД II типа).

По мнению J. Williams, инсулин обладает трофическим эффектом на панкреатическую ацинарную ткань, и его недостаток может быть причиной атрофии ПЖ [27, 39, 40]. Другие ученые предполагают, что появление ЭПН при СД является непосредственным следствием нарушения выработки гормонов островков, которые обладают свойствами регуляторов функции экзокринной ткани ПЖ [5, 41]. Об этом, в частности, свидетельствуют работы, в которых показано хроническое повышение глюкагона при атрофии и экзокринной дисфункции ПЖ, а соматостатина — при экспериментальном СД [9, 10]. 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 [11, 38]. Развитие ЭПН может провоцировать и желчнокаменная болезнь с последующим развитием хронического панкреатита (ХП), которые часто отмечаются у больных СД II типа и ожирением. Предполагается также, что панкреатит легкой степени может быть индуцирован и диабетическим ацидозом [23].

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 I типа страдают ею? Как должна быть объяснена экзокринная дисфункция при СД II типа при отсутствии автономной нейропатии? Если ангиопатия является главной причиной, почему изменения не зависят от продолжительности существования СД?

Поэтому исследования в этой области, как прикладные, так и фундаментальные, продолжаются. 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 приводить 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 патогенети-

ческая роль отводится антителам к экзокринной поджелудочной ткани — аутоантителам к цитокератину, которые могут обеспечить аутоиммунную агрессию к островкам и дать старт поражению экзокринной части ПЖ [25, 26]. Антитела к клеткам островков (ICA 69), которые, возможно, являются специфичными, воздействуют также и на экзокринную ПЖ, вовлекая ее таким образом в аутоиммунный процесс [30]. В эксперименте гиперпродукция фактора роста опухоли (TGF- β 1) способствовала индукции у животных как панкреатита, так и сопутствующего TGF- α -сахарного диабета. Установлено также, что продукт регенеративного гена (*reg*), коррелирующего с изменениями в β -клетках и их функцией, является первичным продуктом экзокринной ПЖ [9, 11, 32]. Заболевания ПЖ с ее экзокринной дисфункцией могут вести к нарушению экспрессии *reg* и изменению эндокринной функции. Установлено, что TGF- α и гастрин могут регулировать панкреатическую дифференциацию, а изменения их секреции могут приводить к развитию как хронического панкреатита, так и сахарного диабета [9, 34].

Кроме того, нередко у пациента можно ошибочно диагностировать СД II типа, в то время как у него фактически имеется вторичный СД (тип 3c), индуцированный заболеваниями ПЖ, не обязательно клинически манифестированными, который традиционно ассоциируется с высокой частотой ЭПН [13, 28]. Это подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями. Так, хорошо известно, что при остром панкреатите преходящая гипергликемия отмечается примерно в 50 % от всех случаев, а СД в дальнейшем развивается в 1–15 % случаев [6]. При хроническом панкреатите СД обнаруживается почти у 60 % больных, из них у каждого второго — инсулинозависимый СД [6, 28]. После тотальной резекции ПЖ инсулинозависимый СД развивается всегда, а после частичной — в 40–50 % случаев [42]. Гемохроматоз ПЖ сопровождается развитием СД в 50–60 % случаев, муковисцидоз — в 2–13 % случаев [23].

Если принять во внимание указанные выше факты и возможность значительно более частого участия хронических заболеваний ПЖ, в частности хронического панкреатита (ХП), в развитии СД, можно объяснить и такую высокую частоту диагностированной ЭПН у больных с СД. Не исключено, что определенная часть больных СД на самом деле — больные хроническим панкреатитом [13]. 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 обнаруживается в 6–13 % случаев [13, 28]. Если взять за основу минимальную частоту в 6 % и допустить, что хотя бы у 40 % больных хроническим панкреатитом развивается СД, то существование больных с СД III типа окажется намного (в несколько раз) больше, чем это принято считать в настоящее время.

Таким образом, ЭПН разной степени при СД встречаются достаточно часто, а «классические» тео-

рии полного объяснения этим находкам пока не дают. Эпидемиологические, клинические, 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 функционированию организма. В настоящее время ЭПН определяется как нарушение экболической секреторной функции ПЖ, включающей в себя как снижение ацинарной секреции ферментов (липаза, амилаза, протеаза), так и снижение протоковой секреции бикарбоната [29]. Развитие ЭПН у больных СД имеет важное клиническое значение, поскольку может приводить к неблагоприятным клиническим последствиям, включающим повышение риска кратко- и долгосрочного дефицита питательных веществ и витаминов, а также осложнений, которые ухудшают клинический исход. Кроме того, ЭПН также может быть ответственна за вариабельность гликемического контроля у пациентов с СД.

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. [8, 24]. Эти изменения не только существенно ухудшают качество жизни больных СД, но и могут осложнять его течение. С учетом того, что в Украине СД страдает более 1 миллиона человек, своевременная диагностика и коррекция ЭПН у таких больных является чрезвычайно актуальной задачей.

Стандартом лечения ЭПН является заместительная ферментная терапия (ЗФТ), которая проводится 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 нутритивного статуса и уменьшение или устранение абдоминальных симптомов, связанных с нарушением пищеварения, таких как стеаторея, хронический диарейный синдром, боль, диспептические явления и потеря веса [8, 35]. 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, 14, 35].

Современные принципы проведения ЗФТ, представленные с точки зрения доказательной медицины, изложены в Итальянском консенсусе по лечению ХП (2010 г.), клинических рекомендациях Испанского панкреатологического клуба по диагностике и лечению ХП (2013 г.) и Австралийско-Азиатского панкреатологического клуба по лечению ЭПН (2010 г.) [7, 17, 37]. Согласно этим рекомендациям, лечение ЭПН строго показано у больных с симптоматической стеатореей (диарея и/или снижение массы тела) или стеатореей более 15 г жира/день. Определяющее значение при лечении мальабсорбции вследствие ЭПН имеет адекватная дозировка панкреатических ферментных препаратов (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 консистенцию стула. В плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях было 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 при этом употребляли одинаковое количество капсул [35].

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 часа после него [14]. Результаты исследований подтвердили, что эффективность ЗФТ была достоверно выше, когда ФП принимались именно во время приема пищи, чем до или после него. Процентное количество пациентов, у которых переваривание жиров при этом нормализовалось, составило соответственно 63, 54 и 50 % [35].

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-микрофер). В настоящее время на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ сформулированы современные требования к ферментным препаратам, применяемым для ЗФТ [7, 17, 37]:

- 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 25 000 до 40 000 МЕ);

- ФП должны иметь оболочки, защищающие ферменты от переваривания желудочным соком;

- диаметр мини-таблеток или мини-микрофер ФП не должен превышать 1,8 мм, что способствует их равномерному и быстрому перемешиванию с пищей и одновременному прохождению пищи через привратник в двенадцатиперстную кишку;

- ФП должны быстро освобождать ферменты в верхних отделах тонкой кишки;

- ФП не должны иметь желчные кислоты в составе препарата;

- ФП должны быть безопасными и нетоксичными.

Этим требованиям отвечает широко применяющийся в Украине и многих других европейских странах немецкий ферментный препарат Пангрол®25000, выпускаемый в желатиновых капсулах с энтеросолюбильной оболочкой, содержащих мини-таблетки, и являющийся эффективным препаратом для проведения ЗФТ при ЭПН, в том числе у больных СД [12].

При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, мини-таблетки, диаметр которых не превышает 1,8 мм, смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При pH дуоденального содержимого выше 5 оболочки растворяются и ферменты начинают действовать на большой поверхности. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка. Отличительной особенностью препарата Пангрол®25000 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 диспептические проявления. Пангрол®25000 зарекомендовал себя как современный ФП, высокоэффективный и удобный для проведения ЗФТ у больных СД, который также с успехом применяется для лечения болевых форм хронического панкреатита и в практической первичной диагностике ЭПН *ex juvantibus* [35].

Применение ФП с заместительной целью, как правило, длительное, нередко — пожизненное. Критериями эффективности ЗФТ являются прекращение

потери или увеличение массы тела, уменьшение (исчезновение) послабления стула или его нормализация, уменьшение диспепсии, улучшение результатов копрограммы. Симптоматический ответ на ЗФТ (т.е. 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, что определяется при помощи измерения коэффициента абсорбции жира (КАЖ) и фекальной экскреции жира (ФЭЖ), результатов 13С-триглицеридного дыхательного теста или стандартизированного исследования нутритивного статуса пациента [7]. Однако на практике из-за ограниченной доступности упомянутых диагностических тестов для того, чтобы сделать вывод об эффективности ЗФТ, в большинстве случаев достаточно нормализации нутритивных параметров и симптоматического улучшения [8].

В нескольких исследованиях было показано, что проведение ЗФТ при помощи достаточных доз ферментов способствует улучшению гликемического контроля у больных СД [31]. Исследование, проведенное Ewald et al. (2007), показало, что ФП являются безопасными для пациентов с СД и не дают никаких проблем при контроле за течением СД. В этом исследовании было показано, что через 16 недель непрерывного приема ФП с достаточным содержанием липазы отмечалось уменьшение эпизодов легкой или средней тяжести гипогликемии у больных СД, индуцированным панкреатитом [11]. Другие исследования у больных СД показали, что прием ФП усиливает продукцию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), тем самым способствуя усилению секреции инсулина [10]. Тем не менее для полной оценки влияния ФП на гликемический контроль нужны дополнительные высококачественные исследования.

Если симптомы не исчезают, доза ЗФТ является недостаточной или ФП не подходит для данного пациента. В тех случаях, если ЭПН недостаточно корректируется стандартной терапией с известной приверженностью лечению, повышение дозы ферментов может улучшить клинический ответ [14]. Дозы фермента обычно корректируются лечащим врачом на основании персистирующих признаков или симптомов нарушения пищеварения, а также побочных реакций. Хотя пациенты со стеатореей получают ЗФТ в течение всей жизни и прекрасно знают оптимальную дозу, необходимую для каждого приема пищи, крайне важно напоминать им о недопустимости повышения дозы без указания врача.

Исследования, проводимые в этой области, постоянно показывают, что даже при использовании оптимальных индивидуальных дозировок ФП в зависимости от показателей функциональных тестов могут быть неудачи или неполный эффект от лечения. Так, по данным одного из исследований, адекватный симпто-

матический ответ на пероральную ЗФТ ассоциировался с повышением КАЖ и ФЭЖ только до 80–85 % от нормальных показателей и нормализацией нутритивного статуса только у 33 % пациентов с ЭПН [29, 35].

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 $\text{pH} < 4$); 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, 16]. Основными факторами неэффективности лечения являются несоблюдение пациентом режима лечения, повышение кислотности желудка и наличие сопутствующей патологии, в первую очередь тонкокишечной [14].

К сожалению, у больных СД, особенно СД I типа, нередко имеется сразу несколько факторов, которые могут обуславливать недостаточный эффект проводимой ЗФТ. Так, почти у 40 % больных СД имеется 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 [29]. В связи с этим у всех больных СД с наличием ЭПН необходимо вовремя диагностировать указанные состояния, а при их наличии — проводить соответствующую медикаментозную или диетическую коррекцию (дополнительное применение прокинетики, ингибиторов протонной помпы, антибиотиков, аглютенной диеты и т.д.). Кроме того, у больных СД с наличием ЭПН должны применяться современные ФП IV поколения, выпускаемые в мини-таблетках или мини-микросферах с энтеросолюбильной оболочкой, а дозы ФП должны быть более высокими, чем те, которые применяются для коррекции ЭПН у лиц без СД [14, 29].

Преимуществами современных ФП IV поколения являются:

- содержание высоких доз (25 000 ЕД липазы и более, 1200 ЕД протеаз и более);
- выпуск в виде энтеросолюбильных мини-микросфер (размером не более 1,8 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 в уменьшении 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 у значительного числа (30–50 %) больных СД I и II типа, и она потенциально может влиять на компенсацию СД. По последним данным, ЭПН у больных СД I типа встречается достоверно чаще и в более тяжелых формах, чем при СД II типа. Заместительную ферментную терапию следует рассматривать как один из перспективных методов лечения больных СД. Эффективность ЗФТ в 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, однако более высокими дозами современных ФП IV поколения, таких как Пангрол®25000. Дополнительными методами лечения ЭПН у больных СД являются коррекция нутритивного статуса с помощью соответствующей диеты, а также заместительная витаминотерапия.

Список литературы

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. Diabetes Metab.* — 2014. — 5. — 379.
2. Campbell-Thompson et al. Pancreas organ weight in individuals with disease-associated autoantibodies at risk for type 1 diabetes // *JAMA.* — 2012. — 30(22). — 2337-9.
3. Carraway S., Phillips I., Betts P. Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 diabetes mellitus // *Br. J. Nurs.* — 2000. — 9. — 2030-2032.
4. Chey W.Y., Shay H., Shuman C.R. External pancreatic secretion in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 1963. — 59. — 812-821.
5. Chey W.Y. Hormonal control of exocrine pancreatic secretion // *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathology and Disease* / Ed. by Go V.L.W., DiMango E.P., Gardener J.D., Lebenthal E., Scheele G.A. — Raven Press, New York, 1993. — P. 301-314.
6. Ching C.K., Rhodes J.M. Diabetes mellitus and pancreatic disease / Pickup J., Williams G. (eds). *Textbook of diabetes.* — Blackwell Scientific, Oxford, 1997. — P. 24.1-24.12.
7. De-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J.R. et al. Spanish Pancreatic Club recommendation on diagnostic and treatment of chronic pancreatitis // *Pancreatol.* — 2013. — 13. — 18-28.
8. Dominguez-Muñoz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — 26. — 12-16.
9. Dyck W.P., Rudick J., Hoexter B., Janowitz H.D. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion // *Gastroenterology.* — 1969. — 56. — 531-537.
10. Ebert P., Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution // *Diabetologia.* — 1980. — 19. — 198-204.
11. 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. — 33. — 705-710.
12. 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. — 23. — 386-91.
13. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — 28. — 338-42.
14. Fieker A., Philpott J., Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2011. — 4. — 55-73.
15. 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. — 26. — 56-61.
16. Frier B.M., Saunders J.H.B., Wormsley K.G., Boucher I.A.D. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus // *Gut.* — 1976. — 17. — 685-691.
17. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — 42(Suppl. 6). — S381-406.
18. Gepts W. Pathology of the pancreas in juvenile diabetes // *Diabetes.* — 1965. — 14. — 619-633.
19. Gilbeau J., Poncelet V., Libon E., Deruc G., Heller F.R. The density, contour and thickness of the pancreas in diabetics // *AJR.* — 1992. — 159. — 527-531.
20. Gröger G., Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1995. — 7. — 740-746.
21. Hardt P., Ewald N. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus // *Experimental Diabetes Research.* — 2011. — 24. — 1-8.
22. Hardt P., Hauenschild A., Nalop J. et al. High Prevalence of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes mellitus // *Pancreatol.* — 2003. — 3. — 395-402.
23. Hardt P., Kloer H. Diabetes Mellitus and Exocrine Pancreatic Disease / Johnson C., Imrie C. — *Pancreatic Disease: Towards the Year 2000, 1999.* — P. 33-39.
24. Kadiyala V., Suleiman S., Conwell D. Pancreatic exocrine insufficiency // *Gastroenterol & Endoscopy News.* — June 2012. — 1-11.
25. Kobayashi T., Nakanishi K., Sugimoto T., Murase T., Kosaka K. 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. — 37. — 24A (abstract).
26. 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. — 33. — 363-370.
27. Larger E., Philippe M.F., Barbot-Trystam L., Radu A., Rotariu M., Nobécourt E., Boitard C. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes // *Diabetic Medicine.* — 2012. — 29. — 1047-1054.
28. Larsen S. Diabetes secondary to chronic pancreatitis // *Dan. Med. Bull.* — 1993. — 40. — 153-162.
29. Lohr J.-M. Exocrine Pancreatic Insufficiency. — Bremen: UNI-MED, 010. — 91 p.

30. Mally I.M., Cirulli V., Hayek A., Otonkosky T. ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas // *Diabetologica*. — 1996. — 39. — 474-480.
31. Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C.S. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.* — 1998. — 24. — 19-22.
32. 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. — 51. — B308-315.
33. Pollard H., Miller L., Brewer W. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test) // *Am. J. Dig. Dis.* — 1943. — 10. — 20.
34. 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. — 217. — 1279-1286.
35. Sikkens E.C.M., Cahen D.L., Kuipers E.J., Bruno M.J. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — 24. — 337-47.
36. Singh J., Adeghate E., Aparico S., Hopkin R. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus // *Int. J. Diabetes & Metabolism*. — 2004. — Vol. 12, № 3. — 849-860.
37. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R. et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Austral-Asian Pancreatic Club recommendations // *Med. J. Austr.* — 2010. — 193. — 461-467.
38. Vacca J.B., Henke W.J., Knight W.A. The exocrine pancreas in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 1964. — 61. — 242-247.
39. Williams J.A., Goldfine I.D. The insulin-pancreatic acinar axis // *Diabetes*. — 1985. — 34. — 980-986.
40. Williams A.J.K. et al. Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type I diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97(11). — E2109-2113.
41. 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 / Prasada Rao R.A., Peters R., Kulwer Academic Publishers. — Plenum Press, New York, 1998. — P. 197-217.*
42. Yang Y.K., Zhu W.Y. Effect of insulin on the function of the exocrine pancreas // *Sheng Li Xue Bao*. — 1995. — 47. — 238-244.
43. Zimmet P., Alberti K.G., MM, Shaw J. Global and societal implication of the diabetic epidemic // *Nature*. — 2001 — 414. — 782-787.

Получено 05.03.15 ■

Ткач С.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ЕКЗОКРИННА ПАНКРЕАТИЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ: ЧАСТОТА, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Резюме. Стаття присвячена проблемі екзокринної панкреатичної недостатності (ЕПН), що є в значного числа (30–50 %) хворих на цукровий діабет (ЦД) I і II типу і потенційно може впливати на компенсацію ЦД. Замісну ферментну терапію слід розглядати як один із перспективних методів лікування хворих на ЦД. Її бажано проводити відповідно до клінічних рекомендацій, викладених в останніх консенсусах, однак

більш високими дозами сучасних ферментних препаратів IV покоління, таких як Пангрол®25000. Додатковими методами лікування ЕПН у хворих на ЦД є корекція нутритивного статусу за допомогою відповідної дієти, а також замісна вітамінотерапія.

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

Ткач С.М.

National Medical University named after A.A. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN DIABETES MELLITUS: INCIDENCE, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Summary. The article deals with exocrine pancreatic insufficiency (EPI), which is being detected in a significant number (30–50 %) of patients with diabetes mellitus (DM) type I and II and could potentially affect the compensation of DM. Enzyme replacement therapy should be considered as one of the most promising treatments in patients with DM. This therapy is preferably to be carried out in accordance with clinical guidelines set out in the

recent consensuses, however, with higher doses of modern fourth-generation enzyme preparations such as Pangrol® 25000. Additional methods of treatment for EPI in patients with DM are correction of nutritional status using appropriate diet, as well as vitamin replacement therapy.

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