

ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЕКЗОКРИННОЇ ПАНКРЕАТИЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ



Ткач
Сергій Михайлович

*д. мед. н., проф.,
відділ профілактики та лікування
цукрового діабету
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
тел./факс: (044) 253-66-26
e-mail: tkachsergio@yahoo.com*



Юзвенко
Тетяна Юріївна

*к. мед. н., ст. наук. співр.,
зав. відділу профілактики та
лікування цукрового діабету
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
тел./факс: (044) 254-30-91
e-mail: yuzvenko@bk.ru*

С.М. Ткач, Т.Л. Юзвенко

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

Як відомо, наріжним каменем цукрового діабету (ЦД) є ендокринна дисфункція підшлункової залози (ПЗ), що проявляється в порушенні секреції інсуліну і частому розвитку інсулінорезистентності. Оскільки екзокринна та ендокринна частини ПЗ перебувають у тісному анатомічному та фізіологічному взаємозв'язку, при ЦД нерідко виникає і екзокринна панкреатична недостатність (ЕПН).

Хоча ця проблема вивчається вже протягом декількох десятиліть, багато практичних лікарів, включаючи ендокринологів та гастроентерологів, недооцінюють клінічне значення розвитку ЕПН у хворих на ЦД і, відповідно, не вживають будь-яких заходів для її корекції. Водночас розвиток ЕПН у хворих на ЦД має велике клінічне значення, оскільки екзокринна частина ПЗ відіграє важливу фізіологічну роль у підтримці нормального травлення, харчування і здоров'я в цілому. Основні панкреатичні ферменти, такі як ліпаза, амілаза і трипсин, здійснюють розщеплення і всмоктування харчових нутрієнтів, сприяючи підтриманню нормального харчового статусу і функціонування організму, особливо в хворих на ЦД.

Сьогодні ЕПН визначається як порушення екологічної секреторної функції ПЗ, що включає в себе як зниження ацинарної секреції ферментів (ліпаза, амілаза, протеаза), так і зниження протокової секреції бікарбонату [29]. Розвиток ЕПН у хворих на ЦД має важливе клінічне значення, оскільки може призводити до несприятливих клінічних наслідків, у тому числі підвищення ризику коротко- і довгострокового дефіциту поживних речовин і вітамінів, а також ускладнень, які погіршують клінічний результат. За сучасними уявленнями, ЕПН

визначається як загрозливий для життя стан, що супроводжується підвищеною смертністю внаслідок зростання ризику несприятливих кардіоваскулярних подій і ускладнень, пов'язаних з мальнутрицією і мальдигестією, таких як гіпокальціємія, остеопороз і переломи кісток, інфекції, анемія, гіпопротеїнемія, гіповітаміноз, нейропатія та ін. [21, 22]. Ці зміни не тільки істотно погіршують якість життя хворих на ЦД, а й можуть ускладнювати його перебіг. Враховуючи те, що в Україні ЦД страждає понад 1 млн людей, своєчасна діагностика та корекція ЕПН у таких хворих є надзвичайно актуальним завданням.

Первинна діагностика ЕПН базується на анамністичному виявленні можливих причин та факторів ризику її розвитку, а також на клінічних проявах і даних об'єктивного дослідження. На користь ЕПН може свідчити тривалий анамнез підтвердженого хронічного панкреатиту (ХП), перенесений гострий панкреатит (особливо, панкреонекроз), зловживання алкоголем і куріння, ожиріння/метаболічний синдром та/або ЦД, операції на підшлунковій залозі, шлунку і тонкій кишці в анамнезі. Основною клінічною ознакою ЕПН є стеаторея – рідкі, жирні, смердючі випорожнення, що з'являються внаслідок порушення засвоєння жирів. Наявність крапель жиру в калі, які приліплюються до унітазу і які важко змити водою, майже напевно вказують на ЕПН. На жаль, стеаторея розглядається як пізній прояв ЕПН, що зазвичай виникає при втраті 90% екзокринної функції ПЗ [7, 8]. Інші клінічні симптоми, що можуть вказувати на ЕПН, включають діарею, здуття живота і біль, порушення харчування, зокрема зниження маси тіла (оцінюється за один і шість попередніх

місяців), зменшення м'язової маси і зниження м'язової сили, затримку росту або дозрівання, гіпопротеїнемію з розвитком набряків, ознаки остеопорозу, симптоми специфічного дефіциту нутрієнтів (випадання волосся, глосит, дерматит, парестезії). У деяких пацієнтів виникає дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, D, Е і К) [4, 11].

При підозрі на ЕПН після повного фізикального обстеження, виявлення сімейного анамнезу та диференційної діагностики необхідна точна оцінка зовнішньосекреторної функції ПЗ за допомогою прямих або непрямих тестів, що відіграє вирішальну роль для призначення замісної ферментної терапії (ЗФТ).

Прямі (інвазивні) тести для визначення функції ПЗ передбачають використання двопросвітних гастродуоденальних зондів для збору панкреатичного соку після стимуляції холецистокініном (ХЦК) або секретином. Отриманий секрет аналізують на кількість ферментів і бікарбонатів. Останніми роками були розроблені прямі ендоскопічні методи, що спростили збір панкреатичного секрету і зробили пряме тестування функції ПЗ більш доступним. Отримані за допомогою ендоскопа через 15, 30, 45 і 60 хв зразки дуоденального вмісту (після стимуляції ХЦК або секретином), що містить виділений секрет ПЗ, зберігають на льоду і передають в лабораторію для аналізу концентрації бікарбонатів і/або ферментів. Пікові концентрації бікарбонату менше 80 мг-екв/л при секретиновому тесті та/або пікові концентрації ліпази менше 780000 МО/л при ХЦК-стимульованому тесті вказують на ВНПЗ [8]. Прямі тести можуть діагностувати ЕПН на ранній стадії ХП, оскільки виявляють навіть незначні зміни функції ПЗ до розвитку явної стеатореї і змін результатів візуалізуючих досліджень, таких як ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія/магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРТ/МРХПГ) або ендосонографія (ЕСГ). Слід зазначити, однак, що прямі тести для визначення функції ПЗ у клінічній практиці сьогодні використовуються рідко. Основними обмеженнями для проведення прямого тестування є його інвазивність, обтяжлива процедура і складність забору секрету ПЗ за допомогою гастродуоденального зонда або ендоскопа [8]. Тому прямі тести проводяться лише в окремих високоспеціалізованих дослідних центрах. Нині також вивчається інформативність альтернативного неінвазивного тесту – МРХПГ із секретином, при якому після стимуляції секретину через 15, 30, 45 і 60 хв визначають об'єм виділеного в двана-

цятипалу кишку панкреатичного соку [7, 8].

Щоб уникнути труднощів, пов'язаних з прямим забором панкреатичного соку, на практиці переважна більшість гастроентерологів віддають перевагу непрямим (неінвазивним) методам, насамперед визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Визначення рівня ФЕ-1 володіє високою специфічністю відносно ЕПН і гарним рівнем чутливості в пацієнтів з помірною або важкою ЕПН. Даний тест має кращу загальну діагностичну точність порівняно з визначенням рівня фекального хімотрипсину (92% проти 82%), а вимірювання можуть бути відтворені приблизно через 7 днів після забору матеріалу. Діагностика ЕПН легкого та важкого ступеня базується на значенні фекальної еластази-1 менше 200 мкг/г і 100 мкг/г калу відповідно [7].

Даний метод сьогодні розглядається як золотий стандарт неінвазивної діагностики ЕПН, діагностична цінність якого наближається до інформативності секретинового тесту. Оскільки визначення ФЕ-1 є неінвазивним, досить простим, добре відтворюваним і стандартизованим методом, останній знайшов широке застосування в клінічній практиці. Дослідження частоти наявності ЕПН при ЦД за цим методом дозволило охопити досить велику кількість хворих і підвищити достовірність отриманих даних.

Так, у дослідженнях Р. Hardt і Н. Kloer [23] за участю 128 хворих із ЦД за допомогою визначення рівня ФЕ-1 наявність легкої ЕПН було виявлено у 46,1% пацієнтів, а вираженої екзокринної недостатності – ще у 28,9%. При цьому у хворих на ЦД I типу ЕПН визначалася лише в 74,1% випадків, а виражена – 43,6% випадків; при ЦД II типу – відповідно, в 36,4% і 19,5% випадків. За даними інших дослідників, ЕПН різного ступеня виявлялася у 59% хворих на ЦД I і II типу, а виражена екзокринна недостатність, відповідно, в 40% і 43% випадків [15, 20].

Наш власний великий досвід вивчення частоти ЕПН при різній патології, що ґрунтується на визначенні рівня ФЕ-1 більш ніж у 6 тис. хворих (2002–2015), свідчить про те, що ЕПН різного ступеня виявляється в середньому у 54,3% хворих на ЦД, з яких 57,1% мають ЦД I типу та 53,3% – ЦД II типу. Таким чином, за нашими даними, достовірної різниці між частотою виявлення ЕПН у хворих на ЦД I і II типів не виявлено, однак при ЦД II типу достовірно частіше спостерігалася легка ЕПН, а при ЦД I типу – важка ЕПН. Слід зазначити, що в більшості хворих із зниженим рівнем ФЕ-1 явних клінічних ознак ЕПН, таких як стеаторея, не було, хоча в

більшості хворих (84,1%) діабетичний анамнез перевищував 10 років. Водночас при обстеженні хворих з непанкреатичними гастроентерологічними захворюваннями (пептичні виразки, хронічний атрофічний гастрит, синдром подразненої кишки, хронічний гепатит та ін.) достовірно зниження рівня ФЕ-1 було виявлено тільки в 11,6% випадків.

Більш ефективним, ніж визначення ФЕ-1, неінвазивним методом виявлення наявності ЕПН і ступеня її тяжкості є ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест (^{13}C -ТДТ), що дозволяє не тільки визначити активність панкреатичної ліпази в дванадцятипалій кишці, а й оцінювати ефективність ЗФТ навіть після одноразового прийому ферментного препарату (ФП) [7, 8, 24]. Перші серії ^{13}C -ТДТ ми проводили більше 14 років тому, тож на сьогодні володіємо досить багатим досвідом проведення даного тесту, що включає обстеження понад 400 пацієнтів з ХП та іншими гастроентерологічними і негастроентерологічними захворюваннями, в тому числі ЦД I і II типів.

Наявні в літературі дані свідчать про те, що ЕПН може бути асоційована з великою кількістю фізіологічних і біохімічних процесів, які відбуваються в ПЗ і можуть бути порушені. Це, зокрема, зниження секреції ендogenous інсуліну та його здатності регулювати метаболізм глюкози, експресії мікроРНК амілази, що супроводжується зниженням синтезу і вивільнення цього ферменту, цитозольної концентрації кальцію (Ca^{2+}) і магнію (Mg^{2+}), активності $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ази і тирозинкінази, а також нечутливість холецистокінінових рецепторів панкреатичних ацинарних клітин [5, 41].

Чому при ЦД розвивається ХНН, достеменно невідомо, хоча з цього приводу існує ціла низка гіпотез. Запропоновано досить багато потенційних механізмів, що пояснюють розвиток ЕПН у хворих на ЦД (табл. 1). Так, на думку J. Williams, інсулін

володіє трофічним ефектом на панкреатичну ацинарну тканину і його нестача може бути причиною атрофії ПЗ [27, 39, 40]. Інші вчені припускають, що поява ЕПН при ЦД є безпосереднім наслідком порушення вироблення гормонів острівців, які мають властивості регуляторів функції екзокринної тканини ПЗ [5,41]. Про це, зокрема, свідчать роботи, в яких показано хронічне підвищення глюкагону при атрофії і екзокринній дисфункції ПЗ, а соматостатину – при експериментальному ЦД [9, 10]. Деякі дослідники висловлюють припущення, що панкреатичний фіброз і атрофія екзокринної ПЗ можуть бути наслідком діабетичної ангіопатії і погіршення кровопостачання ПЗ, а також автономної нейропатії з можливим порушенням ентеропанкреатичних рефлексів [11, 38]. Розвиток ЕПН може провокувати і жовчнокам'яна хвороба з подальшим розвитком хронічного панкреатиту (ХП), які найчастіше відзначаються у хворих на ЦД II типу з ожирінням. Існує також думка, що панкреатит легкого ступеня може бути індукований і діабетичним ацидозом [23].

Усі ці концепції не дають точного і повного пояснення, чому зміни екзокринної функції ПЗ при ЦД відбуваються так часто. Якщо інсулінова недостатність є головною причиною екзокринної дисфункції при ЦД, то чому її відзначають не в усіх пацієнтів з ЦД I типу? Як пояснити екзокринну дисфункцію при ЦД II типу за відсутності автономної нейропатії? Якщо ангіопатія є головною причиною, чому зміни не залежать від тривалості існування ЦД?

Отже, дослідження в цій галузі, як прикладні, так і фундаментальні, тривають. Пропонуються інші патогенетичні концепції, які намагаються пояснити поєднання екзокринних та ендокринних порушень як результат одного патологічного процесу, що впливає на орган як ціле або як первинний процес

Таблиця 1

Потенційні механізми, здатні призвести до розвитку ЕПН у хворих на ЦД [29]

- Інсулін справляє трофічний ефект на тканину ПЗ, а його нестача може призводити до її атрофії.
- Гормони острівців ПЗ володіють регуляторною функцією на екзокринну тканину, яка може погіршуватися.
- Діабетична автономна нейропатія, специфічна в межах ПЗ, може сприяти погіршенню її екзокринної функції.
- Діабетична ангіопатія призводить до погіршення кровопостачання ПЗ і сприяє розвитку фіброзу/атрофії.
- Підвищена концентрація гормонів і пептидів, зокрема глюкагону і соматостатину, може пригнічувати екзокринну функцію ПЗ.
- Можливе одночасне вірусне, автоімунне або генетично опосередковане ураження екзокринної та ендокринної тканини ПЗ.
- Супутній панкреатит іноді призводить до помилкової діагностики ЦД 2 типу.

ураження екзокринної тканини. Так, встановлено, що одночасно призводить до деструкції екзокринної та ендокринної тканини ПЗ здатна вірусна інфекція. Те саме стосується автоімунних захворювань, які також можуть вражати всю тканину ПЗ. При цьому велика патогенетична роль належить антитілам до екзокринної підшлункової тканини – автоантитілам до цитокератину, які можуть забезпечити автоімунну агресію до острівців і покласти початок ураженню екзокринної частини ПЗ [25, 26]. Антитіла до клітин острівців (ICA 69), які, можливо, є специфічними, впливають також і на екзокринну ПЗ, залучаючи її таким чином в автоімунний процес [30]. В експерименті гіперпродукція фактора росту пухлини (TGF β_1) сприяла індукції у тварин як панкреатиту, так і супутнього TGF α -цукрового діабету. Встановлено також, що продукт регенеративного гена (*reg*), що корелює із змінами в β -клітинах і їх функцією, є первинним продуктом екзокринної ПЗ [9, 11, 32]. Захворювання ПЗ з її екзокринної дисфункцією можуть призвести до порушення експресії *reg* і зміни ендокринної функції. Відомо, що TGF α і гастрин можуть регулювати панкреатичну диференціацію, а зміни їх секреції – призводити до розвитку як хронічного панкреатиту, так і цукрового діабету [9, 34].

Крім того, нерідко в пацієнта можна помилково діагностувати ЦД 2 типу, тоді як у нього фактично вторинний ЦД (тип 3c), індукований захворюваннями ПЗ, не обов'язково клінічно маніфестованими, який традиційно асоціюється з високою частотою ЕПН [13, 28]. Це підтверджують численні клінічні спостереження. Так, добре відомо, що при гострому панкреатиті минуща гіперглікемія відзначається приблизно в 50% усіх випадків, а ЦД надалі розвивається в 1–15% випадків [6]. При хронічному панкреатиті ЦД виявляється майже у 60% хворих, з яких у кожного другого – інсулінозалежний ЦД [6, 28]. Після тотальної резекції ПЗ інсулінозалежний ЦД розвивається завжди, а після часткової резекції – у 40–50% випадків [42]. Гемохроматоз ПЗ супроводжується розвитком ЦД у 50–60% випадків, муковісцидоз – 2–13% випадків [23].

Якщо взяти до уваги зазначені вище факти і можливість значно частішої участі хронічних захворювань ПЗ, зокрема хронічного панкреатиту (ХП), у розвитку ЦД, можна пояснити і таку високу частоту діагностованої ЕПН у хворих на ЦД. Не виключено, що певна частина хворих на ЦД насправді хворіють на хронічний панкреатит [13]. Запропонована гіпотеза, безперечно, вимагає підтвердження в подальших дослідженнях. Ситуація ускладнюється

тим, що багато даних про поширеність ХП також є суперечливими. За даними неселективних автопсій, ХП виявляється в 6–13% випадків [13, 28]. Якщо взяти за основу мінімальну частоту 6% і припустити, що хоча б у 40% хворих на хронічний панкреатит розвивається ЦД, то хворих на ЦД III типу виявиться набагато (в кілька разів) більше, ніж це прийнято вважати сьогодні.

В останньому мета-аналізі частоти розвитку ЕПН при ЦД проаналізовані результати 11 найбільших досліджень, проведених щодо цього в 2000–2013 рр., до яких було залучено 2891 пацієнта [1]. Зниження рівня ФЕ1 (менше 200 мкг/г калу) зафіксовано лише у 921 пацієнта з ЦД (31,8%), хоча гетерогенність результатів була дуже високою, і частота ЕПН у різних дослідженнях коливалася від 5 до 57%. Після ретельної статистичної обробки результатів досліджень середньозважена частота ЕПН при ЦД дорівнювала 31,6% (95% ДІ 24,8–39,3). При цьому хворі з вираженою ЕПН (рівень ФЕ1 менше 100 мкг/г калу) і помірною та легкою ЕПН (рівень ФЕ1 >100, але <200 мкг/г) розподілилися приблизно порівну. У хворих на ЦД 1 типу середня частота ЕПН склала 37,7% (ДІ 27,2–49,5), а у хворих на ЦД 2 типу – 26,2% (ДІ 19,4–34,3). Серед пацієнтів із зниженими показниками ФЕ1 виражена ЕПН виявлялася в 53,4% (ДІ 45,2–61,4) хворих на ЦД 1 типу та 50,3% (ДІ 40,7–59,9) хворих на ЦД 2 типу.

Таким чином, ЕПН різного ступеня при ЦД зустрічаються досить часто, а «класичні» теорії задовільного пояснення цим знахідкам не дають. Епідеміологічні, клінічні, лабораторні та морфологічні дані свідчать про те, що ЦД III типу існує і може відзначатися значно частіше, ніж це було прийнято вважати досі. Це диктує необхідність тісної кооперації ендокринологів з фахівцями гастроентерологічного профілю, і навпаки, при веденні даної категорії хворих.

Стандартом лікування ЕПН є замісна ферментна терапія (ЗФТ), що проводиться для запобігання або зменшення стеатореї, втрати ваги та інших симптомів, пов'язаних з мальдигестією, а також для нормалізації нутритивного статусу.

Основною метою ЗФТ є оптимізація якості життя хворих з ЕПН шляхом корекції порушеного всмоктування харчових нутрієнтів, макро- і мікроелементів, а також нормалізація нутритивного статусу та зменшення або усунення абдомінальних симптомів, пов'язаних з порушенням травлення, таких як стеаторея, хронічний діарейний синдром, біль, диспептичні явища і втрата ваги [8, 35]. Фармакокінетична мета ЗФТ полягає в оптимізації

поживної цінності кожного прийому їжі шляхом досягнення адекватної та своєчасної концентрації ферментів ПЗ у дванадцятипалій кишці. Основним шляхом досягнення мети ЗФТ є доставляння необхідної кількості активної ліпази в потрібне місце і в потрібний час, а саме в дванадцятипалу кишку і початкові відділи тонкої кишки паралельно з випорожненням шлунка від нутрієнтів [8, 14, 35].

Сучасні принципи проведення ЗФТ, представлені з точки зору доказової медицини, викладені в Італійському консенсусі з лікування ХП (2010), клінічних рекомендаціях Іспанського панкреатологічного клубу з діагностики та лікування ХП (2013) і Австралійсько-Азійського панкреатологічного клубу з лікування ЕПН (2010) [7, 17, 37]. Згідно з цими рекомендаціями, лікування ЕПН суворо показано в хворих із симптоматичною стеатореєю (діарея та/або зниження маси тіла) або стеатореєю більше 15 г жиру на день. Визначальне значення при лікуванні мальабсорбції внаслідок ЕПН має адекватне дозування панкреатичних ферментних препаратів (ФП) і форма випуску препарату. Розрахунок необхідної дози ФП для проведення ЗФТ завжди проводять за кількістю ліпази. Для більшості дорослих початкова доза при доведеній ЕПН має становити 28000–56000 ОД активної ліпази (в середньому, 36000 ОД) на кожен основний прийом їжі і 20000 ОД ліпази при споживанні закуски, що дозволяє забезпечити належне внутрішньопросвітне засвоєння жирів і протеїнів, а також покращує консистенцію випорожнень. У плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) було продемонстровано, що більш високе дозування ФП ефективніше зменшує порушену абсорбцію жиру. Зокрема, якщо оригінальний ФП, що містить 10000 ОД ліпази, знижував добову фекальну екскрецію жиру більш ніж на 24% порівняно з плацебо ($p > 0,05$), то з вмістом 25000 ОД

– більш ніж на 43% ($p < 0,05$), причому пацієнти при цьому вживали однакову кількість капсул [35].

Оскільки екзогенні ферменти мають впливати на нутрієнти, що надходять з їжею, а для оптимального травлення і всмоктування – евакуюватися з шлунка паралельно з нутрієнтами, загальноприйнято, що ФП необхідно приймати разом з їжею або закусками. При правильному прийомі з їжею ферменти діють приблизно протягом 1 год після прийому [14]. Результати досліджень підтвердили, що ефективність ЗФТ була достовірно вищою, коли ФП вживалися саме під час прийому їжі, ніж до чи після нього. Відповідні пропорції пацієнтів, у яких перетравлювання жирів при цьому нормалізувалося, склали відповідно 63, 54 і 50% [35].

Найважливішими факторами, що визначають вибір ФП для ЗФТ, є склад препарату (тобто активність ферментів у його складі та їх співвідношень) і форма його випуску (для замісної терапії найбільш ефективні ФП у вигляді мінітаблеток і мінімікросфер). Сьогодні на підставі експериментальних, теоретичних, біохімічних і клінічних робіт сформульовані сучасні вимоги до ферментних препаратів, що використовуються для ЗФТ (табл. 2) [7, 17, 37].

Цим вимогам відповідає широко застосовуваний в Україні та багатьох інших європейських країнах німецький ферментний препарат Пангрол®25000, що випускається в желатинових капсулах з ентросолюбільною оболонкою, які містять мінітаблетки, і є ефективним препаратом для проведення ЗФТ при ЕПН, у тому числі в хворих на ЦД [12]. При потраплянні в шлунок желатинові капсули швидко розчиняються, мінітаблетки, діаметр яких не перевищує 1,8 мм, змішуються з їжею і поступово надходять в дванадцятипалу кишку. При рН дуоденального вмісту вище 5 оболонки розчиняються, і ферменти починають діяти на великій поверхні. При цьому практично відтворюються фізіологічні

Таблиця 2

Сучасні вимоги до ФП для ЗФТ

- Повинні бути тваринного, переважно свинячого, походження.
- Повинні містити достатню кількість ферментів, що забезпечують повний гідроліз нутрієнтів в порожнині дванадцятипалої кишки (вміст ліпази на один прийом їжі – 25000–40000 МО).
- Повинні мати оболонки для захисту ферментів від перетравлювання шлунковим соком.
- Діаметр мінітаблеток або мінімікросфер ФП не повинен перевищувати 1,8 мм, що сприятиме їх рівномірному швидкому змішуванню й одночасному пасажу з їжею через воротар у дванадцятипалу кишку.
- Повинні швидко звільняти ферменти у верхніх відділах тонкої кишки.
- Не повинні містити жовчні кислоти.
- Повинні бути безпечними і нетоксичними.

процеси травлення, коли панкреатичний сік виділяється порціями у відповідь на періодичне надходження їжі із шлунка. Відмінною особливістю препарату Пангрол®25000 є високий вміст панкреатичних ферментів в оптимальному співвідношенні (ліпаза – 25000 ОД, трипсин – 1250 ОД), відсутність у складі ентеросолюбильної оболонки токсичних фталатів, наявність додаткових компонентів (симетикон, целюлоза, макроголь 6000 та ін.), що зменшують метеоризм та інші диспептичні прояви. Пангрол®25000 зарекомендував себе як сучасний ФП, високоефективний і зручний для проведення ЗФТ у хворих на ЦД, який також з успіхом застосовується в лікуванні больових форм хронічного панкреатиту і в практичній первинній діагностиці ЕПН *ex juvantibus* [35].

Застосування ФП із замісної метою, як правило, тривале, а нерідко й довічне. Критеріями ефективності ЗФТ є припинення втрати або збільшення маси тіла, зменшення (зникнення) послаблення випорожнення або його нормалізація, зменшення диспепсії, поліпшення результатів копрограми. Симптоматична відповідь на ЗФТ (тобто поліпшення або позбавлення від симптомів і таких ознак, як діарея, здуття, абдомінальний біль або втрата маси тіла) не означає, що в пацієнтів з ЕПН травна функція і нутритивний статус нормалізувалися. Тому в ідеалі моніторинг відповіді на терапію має базуватися на об'єктивних параметрах: нормалізації травної функції, що вимірюється за допомогою коефіцієнта абсорбції жиру (КАЖ) та фекальної екскреції жиру (ФЕЖ), результатів ¹³C-тригліцеридного дихального тесту або стандартизованого дослідження нутритивного статусу пацієнта [7]. Проте на практиці, через обмежену доступність згаданих діагностичних тестів, для того, щоб зробити висновок про ефективність ЗФТ, здебільшого достатньо нормалізації нутритивних параметрів та симптоматичного поліпшення [8].

У кількох дослідженнях було встановлено, що проведення ЗФТ за допомогою достатніх доз ферментів сприяє поліпшенню глікемічного контролю у хворих на ЦД [31]. Дослідження, проведене Ewald et al. (2007), показало, що ФП є безпечними для пацієнтів з ЦД і не становлять жодних проблем при контролі за перебігом ЦД. У цьому дослідженні було показано, що через 16 тижнів безперервного прийому ФП з достатнім вмістом ліпази відзначалося зменшення епізодів легкої або середньотяжкої гіпоглікемії у хворих на ЦД з індукованим панкреатитом [11]. Інші дослідження довели, що прийом ФП стимулює продукцію глюкагоноподібного пепти-

ду-1 (GLP-1), тим самим сприяючи посиленню секреції інсуліну [10]. Водночас для повної оцінки впливу ФП на глікемічний контроль потрібні додаткові високоякісні дослідження.

Якщо симптоми не зникають, доза ЗФТ є недостатньою, або ФП не підходить для даного пацієнта. У тих випадках, коли ЕПН недостатньо коригується стандартною терапією з відомою прихильністю до лікування, підвищення дози ферментів може поліпшити клінічну відповідь [14]. Дози ферменту зазвичай коригуються лікарем на підставі персистуючих ознак або симптомів порушення травлення, а також побічних реакцій. Хоча пацієнти із стеатореєю отримують ЗФТ протягом усього життя і чудово знають оптимальну дозу, необхідну для кожного прийому їжі, вкрай важливо нагадувати їм про неприпустимість підвищення дози без вказівки лікаря.

Дослідження, що проводяться в цьому напрямі, постійно показують, що навіть при використанні оптимальних індивідуальних дозувань ФП залежно від показників функціональних тестів можуть траплятися невдачі або отримання неповного ефекту від лікування. Так, за даними одного дослідження, адекватна симптоматична відповідь на пероральну ЗФТ асоціювалася з підвищенням КАЖ і ФЕЖ тільки до 80–85% від нормальних показників і нормалізацією нутритивного статусу лише в 33% пацієнтів з ЕПН [29, 35].

Основними причинами невдалої ЗФТ зазвичай є: 1) неправильно встановлений діагноз (непанкреатична стеаторея) і призначення ФП не за показаннями; 2) неправильний вибір ФП і недостатня доза ферментів; 3) поганий комплаєнс (надмірне вживання жирів, нерегулярний прийом – не під час кожного прийому їжі, не під час їди); 4) інактивація ферменту соляною кислотою (ліпаза необоротно інактивується при pH <4); 5) супутня тонкокишкова патологія, що викликає стеаторею (лямбліоз, надмірний бактеріальний ріст); 6) десинхронізація транзиту ФП із хімосом (при гастропарезі, великому розмірі частинок ФП); 7) втрата активності ФП (прийом прострочених ФП) [6, 16]. Основними факторами неефективності лікування є недотримання пацієнтом режиму лікування, підвищення кислотності шлунка та наявність супутньої патології, насамперед тонкокишкової [14].

На жаль, у хворих на ЦД, особливо I типу, нерідко присутні відразу кілька факторів, які можуть обумовлювати недостатній ефект проведеної ЗФТ. Так, майже у 40% хворих на ЦД спостерігається діабетичний гастропарез або виражене упо-

вільнення швидкості випорожнення шлунка, що може бути причиною асинхронного транзиту ФП із хімусом, його затримання в просвіті шлунка та підвищення ризику інактивації ФП хлористоводневою кислотою. Крім того, у хворих нерідко має місце супутня тонкокишкова патологія, зокрема синдром надмірного бактеріального росту і целиакія, що також істотно знижує ефективність ЗФТ [29]. Тому в усіх хворих на ЦД з наявністю ЕПН необхідно вчасно діагностувати вказані стани, а за їх наявності проводити відповідну медикаментозну або дієтичну корекцію (додаткове застосування прокінетиків, інгібіторів протонної помпи, антибіотиків, аглютенної дієти та ін.). Крім того, повинні застосовуватися сучасні ФП IV покоління (табл. 2), що випускаються в мінітаблетках, або мінімікросфери з ентеросолюбильною оболонкою, а дози ФП мають бути вищими, ніж ті, що застосовуються для корекції ЕПН в осіб без ЦД [14, 29].

Загалом ЗФТ є безпечним методом лікування, вона добре переноситься, має небагато побічних ефектів і добре контролюється шляхом оцінки симптомів і нутритивного статусу.

Таким чином, ЕПН присутня в багатьох (30–50%) хворих на ЦД I і II типів, і вона потенційно може впливати на компенсацію захворювання. За останніми даними, ЕПН у хворих на ЦД I типу зустрічається достовірно частіше й у важчих формах, ніж при ЦД II типу. Замість ферментну терапію слід розглядати як один з перспективних методів лікування хворих на ЦД. Ефективність ЗФТ у корекції ЕПН у хворих на ЦД зазвичай нижче, що пов'язане з більш високою частотою супутнього діабетичного гастропарезу і тонкокишкової патології. У зв'язку з цим ЗФТ бажано проводити відповідно до клінічних рекомендацій, викладених в останніх консенсусах, проте у вищих дозах сучасних ФП 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.

ЛІТЕРАТУРА

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, Philips I, Betts P.* Pancreatic exocrine insufficiency in type I diabetes mellitus. *Br J Nurs* 2000; 9: 2030-2032.
4. *Chey WY, Shay H, Shuman CR.* External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.*, 1963, 59:812-821.
5. *Chey WY.* Hormonal control of exocrine pancreatic secretion. In: *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathology and Disease.* Eds. Go, V. L. W., DiMango, E. P., Gardener, J. D., Lebenthal, E. and Scheele, G. A. Raven Press, New York. 1993; pp 301-314.
6. *Ching CK, Rhodes JM.* Diabetes mellitus and pancreatic disease. In: *Pickup J, Williams G (eds) Textbook of diabetes.* Blackwell Scientific, Oxford, 1997, pp 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. *Pancreatology* 2013; 13: 18-28.
8. *Dominguez-Muñoz JE.* Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 12-16.
9. *Dyck WP, Rudick J, Hoexter B, Janowitz HD.* 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 Wihhi H, Dooley CP, 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 RG, Fantus IG 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 AK and Stewart JA.* The pancreas in recent-onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine tissue. *Diabetologia* 26:456-461, 1984.
16. *Frier BM, Saunders JHB, Wormsley KG, Boucher IAD.* 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 FR.* 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. *Pancreatology* 2003; 3:395-402.
23. *Hardt P., Kloer H.* Diabetes Mellitus and Exocrine Pancreatic Disease. In: Johnson C., Imrie C. *Pancreatic Disease: Towards the Year 2000*, 1999, pp 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 MF, 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*; 2010: 91 p.
30. *Mally IM, 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 CS.* 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 JM, Zenilmen ME, Shuldiner AR.* 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 ECM, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ et al.* Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 337-47.
36. *Singh J, Adegate E, Aparico S, Hopkin R.* Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. *Int J Diabetes & Metabolism* 2004; Vol. 12; No. 3: 849-860.
37. *Toouli J, Biankin AV, Oliver MR et al.* Management of pancreatic exocrine insufficiency: Austral-Asian Pancreatic Club recommendations. *Med J Austr* 2010; 193: 461-467.
38. *Vacca JB, Henke WJ, Knight WA.* The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.*, 1964; 61:242-247.
39. *Williams JA, Goldfine ID.* The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes*, 1985, 34:980-986.
40. *Williams AJK et al.* Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11):E2109-2113.
41. *Yago MD, Adegate E, Singh, J.* Interactions between the endocrine and exocrine pancreas. Effects of islet hormones, secretagogues and nerve stimulation. In: *Neural regulation in the vertebrate endocrine system: Neuroendocrine Regulation*. Eds. Prasada Rao, R. A. and Peters, R. Kulwer Academic Publishers/Plenum Press, New York. 1998; pp. 197-217.
42. *Yang YK, Zhu WY.* Effect of insulin on the function of the exocrine pancreas. *Sheng Li Xue Bao* 1995; 47: 238-244.
43. *Zimmet P, Alberti KG, MM, Shaw J.* Global and societal implication of the diabetic epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.

РЕЗЮМЕ

Практичні підходи до діагностики та лікування екзокринної панкреатичної недостатності у хворих на цукровий діабет

С.М. Ткач, Т.Л. Юзвенко

У лекції відображено сучасні практичні підходи до діагностики та лікування екзокринної панкреатичної недостатності у хворих на цукровий діабет. Висвітлено потенційні патогенетичні механізми, що сприяють розвитку екзокринної панкреатичної недостатності, сучасні методи її діагностики, такі як визначення фекальної еластази-1 та ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест, а також її частоту в хворих на цукровий діабет I і II типів. Докладно розглянуто принципи корекції екзокринної панкреатичної недостатності, сучасні препарати й основні причини недостатньої ефективності замісної ферментної терапії.

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

РЕЗЮМЕ

Практические подходы к диагностике и лечению экзокринной панкреатической недостаточности у больных сахарным диабетом

С.М. Ткач, Т.Л. Юзвенко

В лекции освещены современные практические подходы к диагностике и лечению экзокринной панкреатической недостаточности у больных сахарным диабетом. Обсуждены потенциальные патогенетические механизмы, способствующие развитию экзокринной панкреатической недостаточности, современные методы ее диагностики, такие как определение уровня фекальной эластазы-1 и ^{13}C -триглицеридный дыхательный тест, а также ее частота у больных сахарным диабетом I и II типов. Подробно рассмотрены принципы коррекции экзокринной панкреатической недостаточности.

сти, применяемые препараты и основные причины недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии.

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

SUMMARY

Practical approaches to diagnostic and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus

S. Tkach, T. Yuzvenko

In the review the state-of-the-art practical approaches to diagnostics and treatment of exocrine

pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus are discussed. It has underlined potential pathogenetic mechanisms of development of exocrine pancreatic insufficiency and its frequency in patients with diabetes mellitus, recognized using modern diagnostic methods, such as determination of fecal elastase 1 level and ¹³C-triglyceride breath test. In details it has discussed the principles of correction of exocrine pancreatic insufficiency, use of modern drugs and the main causes of failure of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with diabetes mellitus.

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

Дата надходження до редакції 04.11.15 р.