

# Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика, лечение

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко  
Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, лечение, заместительная терапия

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой уникальный орган с чрезвычайно сложной анатомо-физиологической организацией. Одновременное существование тканей, обладающих эндокринной и экзокринной активностью, потребовало проведения многолетних исследований для изучения функциональных взаимосвязей между этими двумя частями органа. Как с физиологической, так и с клинической точки зрения гораздо легче изучать внешне- и внутрисекреторную функции по отдельности. Поэтому на протяжении многих лет экзокринная часть ПЖ (ацинусы) исследовалась гастроэнтерологами, тогда как функциональная активность эндокринных участков (островков) являлась областью пристального интереса диабетологов. Однако на современном этапе развития медицинской науки приходит понимание того, что эти различные отделы ПЖ являются частью одного органа, поэтому нарушение экзо- и эндокринной функции следует рассматривать целостно, в рамках так называемой ацинарно-островково-ацинарной (АОА) оси [56, 57].

В настоящее время все ученые и врачи прекрасно понимают механизмы возникновения вторичного, т. е. панкреатогенного сахарного диабета (СД) у больных хроническим панкреатитом, который также называют СД 3-го типа. А вот положение о том, что при СД может вторично страдать внешнесекреторная функция ПЖ, известно меньше. Разберем ситуацию, обратную панкреатогенному СД.

Действительно, у большого количества больных СД наблюдается значительное снижение не только эндокринной, но и экзокринной функции ПЖ, что было впервые показано Н. Pollardy et al. еще в 1943 г. [58]. Более того, у больных СД наблюдаются достаточно выраженные морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ [34]. Патологические механизмы, ведущие к развитию

внешнесекреторной недостаточности ПЖ, еще не полностью изучены, но все же в основе этой недостаточности лежат преимущественно нарушения взаимодействия между эндо- и экзокринными структурами органа.

В большинстве исследований отмечается, что степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД чаще бывает легкой или умеренной, а тяжелая недостаточность со стеатореей встречается сравнительно редко. Несмотря на это, у больных СД доказано смещение максимума абсорбции нутриентов в дистальные отделы тонкой кишки, что характерно для экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ). Увеличение объема нутриентов, поступающих в подвздошную кишку, способствует нарушению ее моторики и секреции, а следовательно, и появлению симптомов кишечной диспепсии (спастическая кишечная боль, метеоризм, урчание, нарушения стула) [32, 33, 40, 43, 44]. Эти симптомы нередко принимают за диабетическую гастро-, энтеро- и колопатию, тогда как в ряде случаев они связаны с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [3, 11, 65]. Это заставляет более тщательно разобрать патогенез и средства лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ, развившейся в результате СД.

## Особенности строения и нормальной физиологии ПЖ

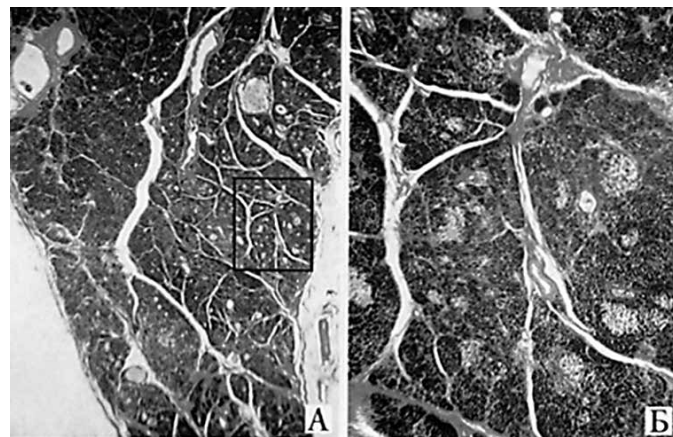
Функционально активная паренхима ПЖ, представленная ацинусами и островками, синтезирует большое количество разнообразных гормонов. Известно, что здоровая ПЖ взрослого человека содержит около 1 млн островков, разбросанных по всему органу. Один островок содержит, в среднем, около 5000 эндокринных клеток, в том числе клетки, синтезирующие и секретирующие инсулин, амилин ( $\beta$ -клетки), глюкагон ( $\alpha$ -клетки), соматостатин ( $\delta$ -клетки), панкреатический полипептид (ПП) и адреномедуллин (PP/F-клетки). Их количество

в панкреатических островках составляет, соответственно, 68%, 20%, 1% и 2%. Недавно также обнаружены  $\varepsilon$ -клетки, продуцирующие грелин. Каждый гормон, вырабатываемый ПЖ, имеет огромное значение для организма. Так, инсулин, секретируемый  $\beta$ -клетками, принимает участие в регуляции экзокринной секреции ПЖ: он стимулирует базальную секрецию амилазы и потенцирует секретогог-стимулированную секрецию амилазы [67]. В условиях *in vivo* доказано ингибирующее влияние глюкогона на панкреатическую секрецию; предполагается, что это воздействие может быть опосредовано стимуляцией выброса соматостатина. Соматостатин обнаруживается в  $\delta$ -клетках ПЖ, тонкой кишке и нервных терминалах. Он ингибирует экзокринную секрецию ПЖ в АОА-оси, но механизм этого тормозного влияния еще изучается [67]. Согласно одной из теорий, паракринный мессенджер соматостатин непосредственно ингибирует функцию ацинарных клеток, связываясь с рецепторами соматостатина на их поверхности; по другой версии, этот гормон оказывает косвенное воздействие, ингибируя высвобождение секретина, холецистокинина и инсулина [67]. ПП поступает в кровоток только после еды. Натощак эндогенный ПП высвобождается циклично и его поступление в кровь тесно связано с деятельностью циклического мигрирующего моторного комплекса в двенадцатиперстной кишке. Внутривенное введение ПП приводит к подавлению базальной и стимулированной панкреатической секреции амилазы и бикарбонатов. В настоящее время грелин признан сильным ингибитором секреции панкреатической амилазы, он также обладает способностью тормозить высвобождение инсулина. Амилин, синтезируемый в  $\beta$ -клетках в ответ на прием пищи, считается мощным ингибитором стимулированной секреции панкреатических ферментов. Панкреастатин, обнаруживаемый в  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\delta$ -клетках островков, препятствует высвобождению инсулина, индуцированному различными физиологическими и гормональными стимулами. Известно еще несколько ингибиторных гормонов: пептид YY подавляет секретин- и холецистокинин-стимулированную панкреатическую секрецию, а аденомедуллин тормозит секрецию инсулина. Холецистокинин, оказывающий стимулирующее влияние на секрецию инсулина, способен регулировать сократимость желчного пузыря и экзокринную секрецию ПЖ, а как нейропептид он влияет на уровень тревожности, насыщаемости и другие поведенческие реакции [67].

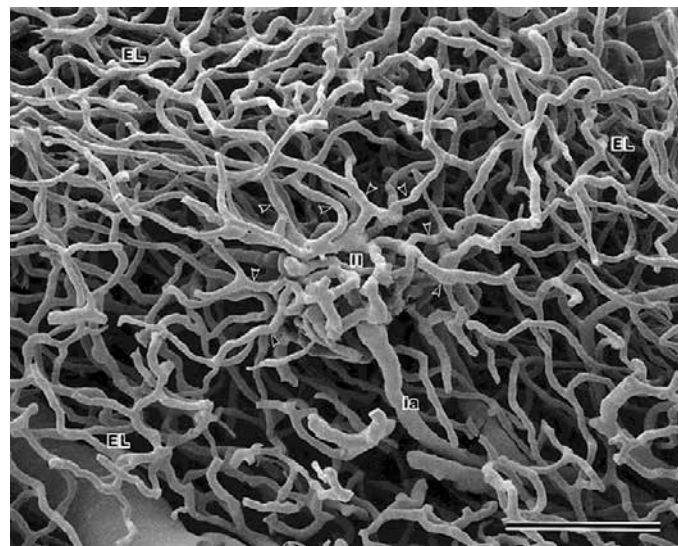
Немаловажной особенностью, обеспечивающей гармоничное функционирование экзо- и эндокринной паренхимы ПЖ, является уникальная система кровоснабжения органа, которая позволила ученым заявить о существовании так называемой инсуло-ацинарной сосудистой системы (рис. 1).

Согласно имеющимся в настоящее время данным, считается, что кровоток в ПЖ направлен от островков к ацинусам. Инсуло-ацинарная система представлена афферентными сосудами, которые сначала идут к островкам, образуя в них

внутриостровковые клубочки, а затем покидают панкреатические островки в виде эфферентных капилляров, снабжающих кровью экзокринную часть органа (рис. 2).



**Рис. 1.** Участок скопления панкреатических островков в задненижней части головки железы (по И. И. Каган и соавт., 2004 [4]). Фотография сагиттальной гистотопограммы головки. Окраска по Ван-Гизону. А — обзорный снимок, Б — участок задненижней части головки.



**Рис. 2.** Человеческий внутрислобулярный островок (II), расположенный глубоко в экзокринной дольке (EL) ПЖ (по Т. Murakami et al., 1997 [52]). Глубоко расположенный островок имеет множество инсуло-ацинарных портовых сосудов (наконечник стрелки), которые продолжают в лобулярные капилляры (EL). Примечание: ia — афферентные сосуды островков.

Такая особенность кровоснабжения приводит к созданию высокой концентрации гормонов (в том числе инсулина) в экзокринной части ПЖ по сравнению с общим кровотоком. Предполагается, что именно описанная выше особенность объясняет тесные внутрипанкреатические взаимодействия между эндо- и экзокринной частью ПЖ: способность гормонов ПЖ воздействовать на внешнюю секрецию органа. В настоящее время точные механизмы влияния эндокринных островков на экзокринную паренхиму ПЖ еще не определены, но, возможно, данное воздействие опосредуется через мембранные контакты соседних клеток

посредством паракринных взаимодействий неконтактирующих клеток, а также за счет микроваскулярных порталных взаимоотношений [7]. Другие авторы приводят данные, демонстрирующие существование специальных сигнальных путей между панкреатическими клетками, которые осуществляют функциональную взаимосвязь между ними посредством внеклеточной жидкости; подчеркивается также значимость локальных взаимодействий конечных продуктов метаболизма как эндо-, так и экзокринных частей ПЖ [56]. Поэтому, описывая тесные внутрисекреторные взаимоотношения экзо- и эндокринной паренхимы ПЖ, некоторые исследователи говорят о существовании так называемой АОА-оси, обеспечивающей утилизацию глюкозы посредством инсулинозависимого (в мышечной, жировой ткани) и амилазозависимого (в кишечнике с обязательным участием его микрофлоры) механизмов [56]. Данная теория АОА-оси объясняет способность панкреатических ферментов влиять на гомеостаз глюкозы на уровне кишечника и системной циркуляции, а также описывает дополнительные внепищеварительные свойства ферментов ПЖ.

В современной литературе приводятся убедительные доказательства существования АОА-оси, которые демонстрируют способность инсулина и других гормонов, синтезируемых островками ПЖ (глюкагон, соматостатин и др.), оказывать существенное влияние на функционирование ацинарных клеток, в частности в отношении синтеза амилазы (особенность, получившая широкую известность под названием «Нало-феномен»).

#### Эпидемиология

По мнению N. Ewald et al., представивших обзор литературы за последние 10 лет по проблеме панкреатогенного СД, СД 3-го типа встречается значительно чаще, чем СД 1-го типа, и часто неправильно интерпретируется [19]. Панкреатогенный СД следует подозревать в каждом случае впервые выявленного СД. Исследователи настаивают на обязательном определении степени ЭНПЖ, уточнении уровня гликемии, С-пептида,  $HbA_{1c}$ , ПП, аутоиммунных маркеров (антител к островкам и инсулину), витамина D.

В большей части исследований экзокринной функции ПЖ при СД получены данные о снижении продукции бикарбонатов и ферментов. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ больше выражена при инсулинозависимом СД (ИЗСД) и выявляется у 40–80% таких больных [26, 28, 30, 39, 58]. Все же степень снижения продукции различных ферментов отличается: например, при ИЗСД в большей степени страдает продукция протеолитических ферментов. Кроме того, нарушается реакция на различные стимуляторы панкреатической секреции [26].

У больных с СД 2-го типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже — у 15–73% пациентов [28, 60]. Однако при обследовании больных СД 2-го типа с диареей и периферической невропатией оказалось, что нарушение экзокринной функции ПЖ имеет

место у всех таких пациентов, а продукция амилазы и бикарбонатов при введении различных стимуляторов достигала всего лишь 40% от нормы [15].

В последние годы с введением в широкую клиническую практику беззондового метода исследования панкреатической секреции — определения панкреатической фекальной эластазы 1 (ФЭ-1) — увеличилось количество исследований по изучению внешнесекреторной функции ПЖ при СД. Такие исследования проводятся и в Украине. Так, В. Г. Передерий с соавт. (2004) [8] обследовали 35 больных с ИЗСД и 92 больных с СД 2-го типа. Снижение показателей ФЭ-1, т. е. наличие панкреатической недостаточности, было обнаружено соответственно в 57,1% и 53,3% случаев, т. е. у 54,3% всех обследованных больных СД. В той же клинике В. Гдаль с соавт. (2001) [2] обследовали 18 больных СД 1-го и 2-го типов, которым проводили оценку продукции липазы ПЖ с помощью  $^{13}C$ -триглицеридного дыхательного теста. У 16 из 18 пациентов показатели дыхательного теста были снижены, причем у больных с тяжелым течением СД и средней степенью тяжести заболевания выявлено значительное снижение результатов дыхательного теста во всех случаях.

В настоящее время проведено достаточно большое количество эпидемиологических исследований по изучению частоты внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД как с помощью «золотого стандарта» — прямого зондового метода (секретин-панкреозиминового теста — СПЗТ), так и с помощью различных беззондовых методов (ФЭ-1, дыхательные тесты и др.). Результаты представлены в табл. 1.

Крайне разноречивы данные о частоте развития панкреатической недостаточности у больных СД в зависимости от их массы тела, пола, возраста, давности СД. Так, по данным одних исследователей, чем «старше возраст» СД, тем больше вероятность панкреатической недостаточности, сниженные показатели ФЭ-1 чаще обнаруживают при длительности диабетического анамнеза более 10 лет [3, 6]; другие авторы указывают, что зависимости между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности нет [22, 39]. Некоторые авторы считают, что внешнесекреторная функция ПЖ чаще страдает у пациентов зрелого возраста с СД [9], другие указывают на возможность панкреатической недостаточности у молодых больных СД [3].

#### Морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ при СД

ПЖ у больных СД имеет меньший размер по сравнению со здоровыми индивидуумами, что объясняют инволюцией экзокринной ткани железы [46]. Чаще более выраженной оказывается атрофия в области тела ПЖ у больных ИЗСД, чем у больных СД 2-го типа [24]. Убедительных данных о зависимости между морфологическими изменениями ПЖ и длительностью СД, а также возрастом пациента нет [46]. Однако доказана связь между наличием в крови больных СД антител к клеткам

**Таблица 1**

Частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД (по J. E. Dominguez-Munoz, 2005, с дополнениями)

Исследование	Количество больных	Частота панкреатической недостаточности, %	Применявшийся метод исследования
ИЗСД			
V. M. Frier et al., 1976 [22]	20	80	СПЗТ
P. G. Lankisch et al., 1982 [39]	53	43	СПЗТ
P. D. Hardt et al., 1999 [27]	128*	74	Эластаза 1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt et al., 2000 [28]	114*	57	Эластаза 1
W. Rathmann et al., 2001 [60]	112	26	Эластаза 1
В. Г. Передерий с соавт., 2004 [8]	35	57	Эластаза 1
А. С. Ларин с соавт., 2006 [6]	74	51	Эластаза 1
N. Ewald et al., 2007 [18]	546	21,1 тяжелая	Эластаза 1
СД 2-го типа			
P. D. Hardt et al., 1999 [27]	128*	36	Эластаза 1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt et al., 2000 [28]	114*	35	Эластаза 1
A. Icks et al., 2001 [30]	544	12	Эластаза 1
В. Г. Передерий с соавт., 2004 [8]	92	53	Эластаза 1
А. С. Ларин с соавт., 2006 [6]	82	56	Эластаза 1
R. Kangrga et al., 2016 [31]	48*	33,3	Эластаза 1
V. Lindkvist et al., 2018 [45]	309	Легкая – 5,2%, средне-тяжелая – 4,9%	Эластаза 1
N. R. Prasanna Kumar et al., 2018 [59]	88	Средне-тяжелая – 7,7%, тяжелая – 34,1%	Эластаза 1

**Примечание:** \* – обследованы больные с СД и 1-го, и 2-го типа.

островков (islet cell antibodies – ICA) и развитием изменений протоковой системы ПЖ. Например, изменения при проведении эндоскопической ретроградной панкреатографии обнаруживают у 40% больных с ИЗСД и у 59% больных СД 2-го типа, имеющих ICA в крови, но только у 9% больных СД 2-го типа без ICA [53]. Кроме изменений протоков ПЖ у больных ИЗСД при морфологическом исследовании обнаруживают фиброз, жировую инфильтрацию ПЖ [23, 34].

При морфологическом исследовании ПЖ при ИЗСД выявлено, что ацинарные клетки, расположенные вокруг островков, атрофируются, что может быть объяснено потерей трофического эффекта инсулина и утратой гало-феномена [21]. Показано, что при ИЗСД уже после манифестации в ПЖ может развиваться процесс перерождения железистой ткани в соединительную, что и приводит к внешнесекреторной недостаточности ПЖ [3].

Анализ аутопсийного материала, полученного у пациентов, страдавших ЭНПЖ и ИЗСД, констатировал значительное уменьшение количества островков и зон  $\beta$ -клеток, достоверное снижение числа зон, содержащих  $\alpha$ -клетки, при сохранении количества островков [70]. Помимо фиброза, атрофии и жирового перерождения, в экзокринной части ПЖ обнаружена выраженная лимфатическая инфильтрация (46,8%) с преимущественным доминированием в инфильтрате Т-лимфоцитов и макрофагов. Данный факт исследователи объяснили возникновением иммунных реакций при ИЗСД в отношении экзокринной ткани ПЖ и, в частности,  $\beta$ -клеток.

Недавно опубликованный обзор, выполненный S. Mohapatra et al., резюмировал современные данные о структурных и функциональных изменениях, происходящих в экзокринной паренхиме ПЖ [50]. Авторы этой работы привели убедительные данные об уменьшении массы и объема ПЖ у больных СД 1-го типа ( $p < 0,005$ ) и 2-го типа по сравнению с контрольными лицами, сопоставимыми по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). Анализ данных аутопсий ( $n=1272$ ) подтвердил, что на фоне СД происходят значимые гистологические изменения в ткани ПЖ: развивается интраацинарный фиброз различной степени выраженности, появляется незначительная воспалительная инфильтрация с гиалинизацией артерий без значимых изменений панкреатического протока. Основываясь на полученных данных, ученые считают, что умеренный/выраженный субклинический фиброз ПЖ, развивающийся на фоне СД как 1-го, так и 2-го типа, обуславливает развитие и возникновение экзокринной дисфункции ПЖ средней степени тяжести даже при отсутствии клинических или гистологических признаков хронического панкреатита. Выявленный феномен S. Mohapatra et al. описывают как «диабетическая экзокринная панкреатопатия».

#### Патогенез

Как уже было указано выше, патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД до конца

не выяснен, однако подчеркивается многофакторность механизмов, определяющих возникновение ЭНПЖ на фоне СД [73]. Одну из главных ролей в развитии ЭНПЖ отдают атрофии ПЖ. Учитывая трофическое действие инсулина на ацинарную ткань ПЖ через инсуло-ацинарную портальную систему, ученые предполагают, что локальное уменьшение поступления инсулина может привести к атрофии ПЖ [73]. Установлено, что уменьшение ПЖ в объеме ассоциировано с возникновением ЭНПЖ при СД. С другой стороны, есть сведения об ингибировании базальной и холецистокинин-стимулированной секреции ферментов ПЖ в условиях острой гипергликемии. В условиях гипергликемии происходит также пролиферация и активация панкреатических звездчатых клеток, приводящая к образованию коллагена и фиброзу ПЖ.

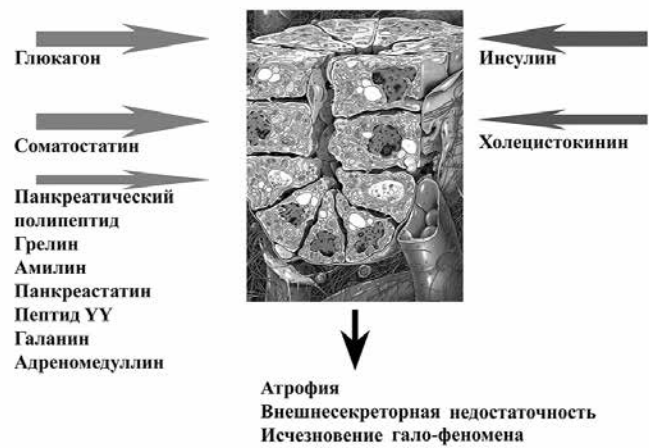
В настоящее время выдвинуты следующие гипотезы, объясняющие формирование ЭНПЖ при СД:

- дисбаланс стимулирующих и ингибирующих панкреатическую секрецию гормонов (инсулин ↓, глюкагон ↑, соматостатин ↑ (рис. 3));
- фиброз ПЖ как результат ангиопатии;
- аутоиммунные механизмы;
- автономная невропатия;
- нарушение экскреции гастроинтестинальных регуляторных медиаторов;
- ингибирующее влияние на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза.

Так, в частности, у экспериментальных животных и у больных СД глюкагон в малых дозах приводил к снижению выработки трипсина и липазы, а в больших дозах — и амилазы [14, 20]. Более того, была выдвинута гипотеза, что глюкагон может способствовать развитию атрофии ПЖ [39]. Соматостатин уменьшает базальную панкреатическую секрецию на 50% и отчетливо подавляет стимулированную секрецию ПЖ [16, 69]. Считают, что это происходит как в результате прямого угнетающего действия соматостатина, так и вследствие снижения выработки холецистокинина под влиянием соматостатина [16]. С другой стороны, вполне вероятно, что в условиях длительной гиперинсулинемии (имеющей место при ожирении, СД 2-го типа) и гиперстимуляции панкреатических ацинарных клеток гормоны, вырабатываемые островками, вступают в контакт с ацинусами, ослабляя синтез ферментов ПЖ. Эти данные позволяют предполагать, что дисбаланс между гормонами островков ПЖ является одной из главных причин панкреатической недостаточности при СД (рис. 3). Однако эта гипотеза противоречит тому, что экзокринная функция ПЖ снижается хотя и у большинства, но не у всех больных ИЗСД.

Данные о роли диабетической ангиопатии в патогенезе снижения внешней секреции ПЖ немногочисленны. Эта гипотеза представляется достаточно обоснованной, тем более что большинство авторов находят связь между давностью СД и частотой панкреатической недостаточности [34].

Определенное значение придают аутоиммунным механизмам, в частности ИСА, которые, возможно, действуют не только на островковую, но и на



**Рис. 3.** Дисбаланс между гормонами, стимулирующими секрецию ПЖ (зеленая стрелка) и ингибирующими ее (красные стрелки) при СД (по J. Keller et al., 2004 [34]; H. Veger [67]). Ацинарные клетки уменьшены в размере, в них снижено количество зимогенных гранул (изображение ацинуса — по K. Morgenroth et al., 1991 [51]).

эндокринную ткань ПЖ [47]. Интересно, что у 75% больных ИЗСД в крови обнаруживают антитела к панкреатической липазе. Эти же антитела выявляют у 30% родственников первой степени родства пациентов с ИЗСД, но только у 10% здоровых, не являющихся родственниками больных ИЗСД [54]. В развитии панкреатической недостаточности предполагают также патогенетическое значение антицистокератин-аутоантител [36, 37].

На наш взгляд, важные данные получены C. Sema-kula et al. (1996) [63], которые показали, что при ИЗСД у 10% больных регистрируется повышенный уровень липазы или амилазы в крови с одновременным обнаружением высокого титра аутоантител к островковым клеткам. У 20% больных активность липазы или амилазы крови была понижена. Авторы предполагают, что повышенные показатели ферментов крови могут свидетельствовать о повреждении ацинарных клеток, тогда как пониженный уровень ферментов может наблюдаться вследствие уменьшения выраженности гало-эффекта.

Следует отметить, что роль аутоиммунных механизмов в развитии панкреатической недостаточности при СД не до конца выяснена. Возможно, аутоиммунные механизмы приводят к одновременному снижению экзо- и эндокринной функций ПЖ. Не исключено, что аутоиммунный процесс затрагивает вначале экзокринную паренхиму с последующим распространением процесса на эндокринную ткань или наоборот. В подтверждение данного факта следует упомянуть о работе J. Ross et al. [61]. Обследовав больных СД 1-го типа с длительностью заболевания <3 месяцев (n=70), пациентов с СД 1-го типа со стажем заболевания >3 месяцев (n=57), а также лиц без СД, но с аутоантителами, характерными для СД 1-го типа, (n=56) и здоровых добровольцев (n=110), исследователи зафиксировали интересный факт [61]. Оказалось, что минимальный уровень активности амилазы и липазы крови регистрировался у больных СД 1-го типа, в т. ч. с небольшой длительностью заболевания по сравнению с участниками, имевшими аутоантитела, но

не страдавшими СД. Основываясь на полученных данных, исследователи предположили, что снижение продукции панкреатических ферментов может являться предиктором развития и прогрессирования СД 1-го типа.

Подобные данные получены у детей, страдающих СД: содержание ФЭ-1 у маленьких пациентов, больных СД 1-го типа, было достоверно ниже по сравнению с представителями контрольной группы, не имевших данной метаболической патологии [38]. Авторы предположили, что ЭНПЖ будет усугубляться по мере усиления выработки аутоантител, специфичных для СД 1-го типа.

Не выяснена роль вирусов в формировании функциональной недостаточности ПЖ (и экзо-, и эндокринной); вероятно, вирусы могут выступать в роли триггерных факторов аутоиммунного процесса или прямо поражать ткань ПЖ.

Автономная невропатия является довольно частым осложнением СД, чем, например, объясняют развитие гастропареза, нарушения моторики кишечника при ИЗСД. Продукция ферментов ПЖ у человека сильно зависит от холинергического тонуса, который, в свою очередь, модулируется влиянием на рецепторы холецистокинина, расположенные в парасимпатических нервах. Вот почему у больных с автономной невропатией нарушается реакция панкреатической секреции на холецистокинин и его аналоги. Например, у больных СД 2-го типа понижена продукция ферментов ПЖ в ответ на стимуляцию холецистокинином и введение аминокислот [15]. Следовательно, автономная невропатия нарушает энтеро-панкреатические рефлексy [61].

У больных СД наблюдаются нарушения выработки ПП, кишечных гормонов (мотилина), имеющих потенциальное воздействие на экзокринную функцию ПЖ. Предполагают также, что в формировании панкреатической недостаточности при СД имеет значение снижение продукции кишечных пептидов – пептида YY и глюкагоноподобного пептида 1 [25, 29]. В патогенезе панкреатической недостаточности при СД предполагают также роль диабетического ацидоза, который может провоцировать развитие панкреатита [68].

По мнению R. Talukdar et al. [66], постаравшихся суммировать все эти сведения, схематично патогенез ЭНПЖ при СД выглядит следующим образом (рис. 4).

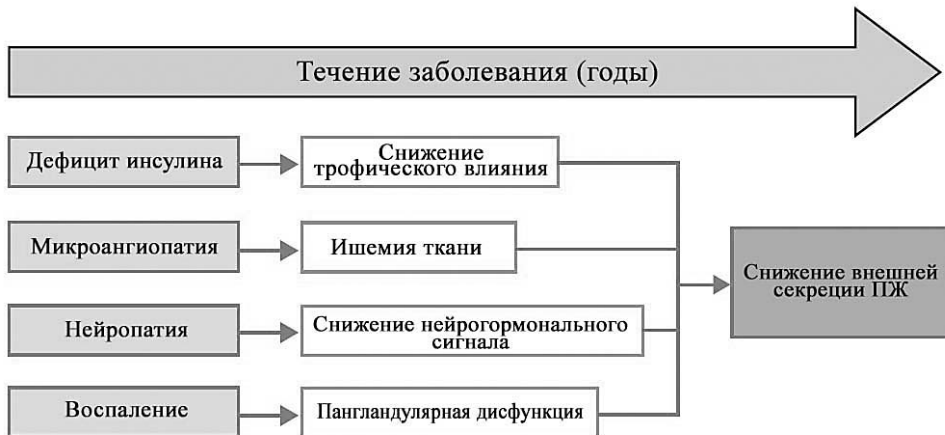


Рис. 4. Патогенез ЭНПЖ при СД (по R. Talukdar et al., 2017 [66]).

В развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ большое значение имеет не только сам СД, но и метаболический синдром (МС), включающий в себя в качестве компонента СД 2-го типа. Подробно такую концепцию развил профессор Х. У. Клер (Германия) в своей лекции в V Национальной школе гастроэнтерологов, гепатологов Украины (Киев, 2003) [5] (рис. 5).

Прежде всего, развитию и МС, и панкреатита как острого, так и хронического способствует избыточное потребление жирной пищи, алкоголя. Этому же способствует современный «американский» стиль питания в бистро типа Макдоналдс и др. При развитии МС нарушается гормональный профиль с повышением уровня в крови эстрогенов или андрогенов. При повышении содержания эстрогенов в крови формируется антиатерогенный липидный профиль крови, а поступающий с пищей холестерин в основном выделяется в желчь. Вследствие этого желчь перенасыщается холестерином, в ней формируются микролиты, а затем и конкременты. При длительном травмировании микролитами области фатерова соска формируется папиллостеноз. Он, в свою очередь, способствует развитию внутрипротоковой

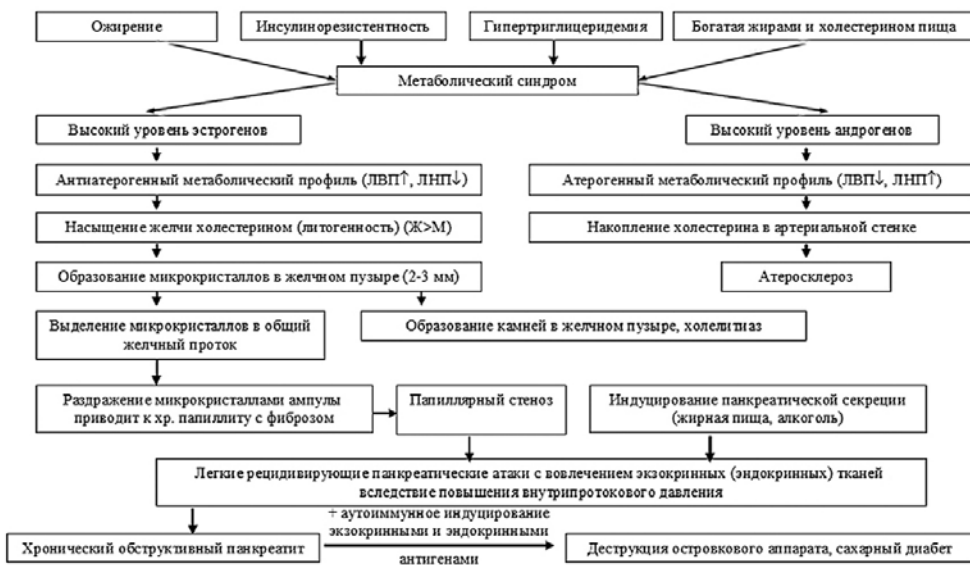


Рис. 5. Патогенез клинических проявлений со стороны органов пищеварения при СД (по J. Keller et al., 2004 [34]).

панкреатической гипертензии, хронического обструктивного панкреатита. Понятно, что при панкреатите прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, в том числе эндокринная. Она включается в патогенез МС, усугубляя проявления СД. Таким образом формируется первое замкнутое патогенетическое кольцо. При преимущественном повышении уровня андрогенов в крови создается атерогенный липидный профиль, способствующий прогрессированию атеросклероза. Нарушение трофики ПЖ, как и других органов брюшной полости, ускоряет ее фиброзирование и прогрессирование панкреатической недостаточности. В этом случае вновь формирующийся панкреатогенный СД усугубляет проявления МС (второе патогенетическое кольцо). Вообще же ожирение как компонент МС и само по себе способствует снижению внешней секреции ПЖ, вероятно из-за жировой дистрофии ацинарных клеток и/или липоидоза органа. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность развивается приблизительно в трети случаев у больных ожирением [1]. Кроме папиллостеноза, о котором было сказано выше, развитию панкреатита способствует и желчнокаменная болезнь, которая является общепризнанным этиологическим фактором острого и хронического панкреатитов [13]. Эту гипотезу, по большей части подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать на практике при составлении плана обследования и лечения пациентов.

Таким образом, СД 2-го типа не только самостоятельно, но и в составе МС участвует в развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Но уже не столько через дисбаланс инсулина и контринсулярных гормонов, диабетическую ангиопатию и т. д., сколько через формирование хронического панкреатита. Вообще, мы считаем, что немалая часть случаев ЭНПЖ у больных СД обусловлена именно хроническим панкреатитом, т. е. эти больные изначально страдают панкреатитом, а результатом является снижение как экзо-, так и эндокринной функций ПЖ, т. е. СД 3-го типа. Может быть поэтому при СД столь часто встречаются выраженные морфологические изменения паренхимы ПЖ и ее протоковой системы. Подобную гипотезу высказывают и другие авторы [6, 12].

Патогенез клинических проявлений, развивающихся при СД как в результате диабетической автономной невропатии, так и в результате внешнесекреторной недостаточности ПЖ, представлен на рис. 6. Из этого рисунка видно, что внешнесекреторная недостаточность ПЖ имеет большое, если не сказать решающее, значение в развитии болевого синдрома, диспепсии, нарушений стула у больных СД.

#### Оптимальная диагностика ЭНПЖ при СД

Определение ФЭ-1 позволяет измерить уровни эластазы 1 – протеолитического фермента,



Рис. 6. Взаимосвязь МС и панкреатита (по Х. У. Клер, 2003 [5]).

продуцируемого ацинарными клетками ПЖ, в кале. Доказано, что содержание ФЭ-1 коррелирует с продукцией других ферментов ПЖ, эластазы в кале очень стабильна и легко измеряется [73]. ФЭ-1 продемонстрировала хорошую чувствительность и специфичность в диагностике умеренной и тяжелой ЭНПЖ. Именно поэтому измерение уровня ФЭ-1 признано «инструментом скрининга ЭНПЖ», которое также может использоваться при СД.

Согласно результатам различных исследований, между содержанием ФЭ-1 и различными показателями компенсации углеводного обмена, концентрацией панкреатических ферментов существуют сильные взаимосвязи. Например, R. Kangrga et al., проводя скрининг ЭНПЖ у больных СД посредством определения уровня ФЭ-1, констатировали резкое снижение уровня ФЭ-1 у больных СД ( $p=0,001$ ), также как и концентрации С-пептида ( $p=0,03$ ), амилазы ( $p=0,02$ ) по сравнению со здоровыми добровольцами (рис. 7) [31]. При этом содержание С-реактивного протеина ( $p=0,004$ ) и триглицеридов ( $p=0,02$ ) значительно превосходило аналогичные показатели в контрольной группе. Примечательно, что у больных СД содержание витамина D разительно отличалось от такового у здоровых волонтеров, будучи гораздо ниже нормативных значений ( $p=0,001$ ). Исследователи зафиксировали наличие положительной корреляционной связи у больных СД между показателями ФЭ и уровнем С-пептида ( $p=0,04$ ), липазы ( $p=0,009$ ), С-реактивного протеина ( $p=0,04$ ), ИМТ ( $p=0,02$ ), а также полом ( $p=0,03$ ).

В другой работе зафиксирована обратная корреляционная взаимосвязь между значениями ФЭ-1 и длительностью СД ( $p=0,004$ ), уровнем  $HbA_{1c}$  ( $p=0,031$ ) [17]. Содержание С-пептида положительно коррелировало с показателями ФЭ-1 ( $p<0,001$ ); между значениями ИМТ и ФЭ-1 также зафиксирована значимая корреляционная связь ( $p=0,042$ ; рис. 8).

В ходе проспективного сравнительного исследования, в котором приняли участие больные СД 2-го типа и здоровые волонтеры, анализировалась

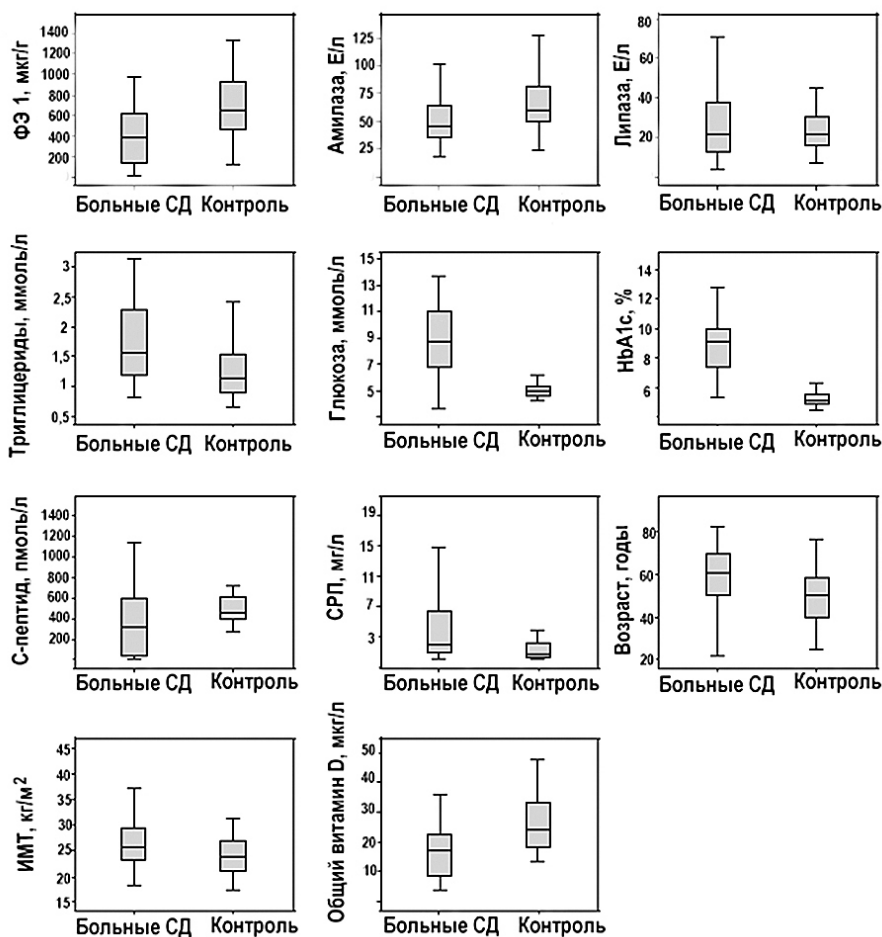
распространенность ЭНПЖ и зависимость между содержанием ФЭ-1 и степенью гипергликемии [59]. Авторы зафиксировали статистически значимую взаимосвязь между уровнем ФЭ-1 и  $HbA_{1c}$  ( $p=0,003$ ), а также между содержанием ФЭ-1 и развитием ретинопатии ( $p=0,001$ ), состоянием периферических артерий ( $p=0,001$ ). Ученые считают, что ранняя диагностика ЭНПЖ и своевременное назначение панкреатических ферментов может улучшить качество жизни пациентов с тяжелой панкреатической недостаточностью.

Зависимость между ФЭ-1 и абсорбцией липидов анализировалась в открытом рандомизированном перекрестном исследовании, выполненном В. Lindkvist et al. [45]. Согласно дизайну исследования, в нем приняли участие больные СД 2-го типа, принимавшие пероральные гипогликемические препараты, в возрасте 18–70 лет ( $n=315$ ). Несмотря на то, что распространенность легкой и умеренной ЭНПЖ была относительно невелика (5,2% и 4,9%, соответственно), исследователи зафиксировали наличие корреляционной связи между снижением уровня ФЭ-1 и низкой концентрацией витамина D, эйкозопентаеновой кислоты в сыворотке крови.

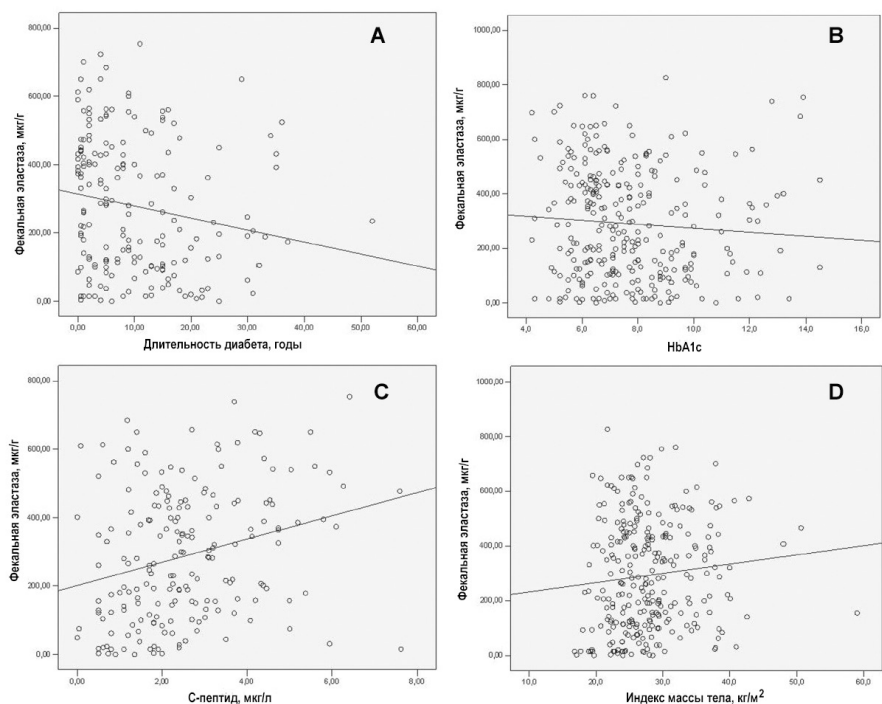
**Панкреатические ферменты и контроль уровня гликемии**

Факт того, что инсулин, синтезируемый в  $\beta$ -клетках ПЖ, влияет на продукцию ферментов в ацинусах, известен на протяжении многих лет; однако есть большое количество работ (хотя некоторые из них и не нашли широкой поддержки), описывающих способность панкреатических ферментов принимать участие в контроле уровня гликемии. Например, L. Lozinska et al. доказали, что энтеральное введение ацинарных ферментов помогает контролировать продукцию и/или высвобождение инсулина в ответ на изменение уровня гликемии [47].

В экспериментальной работе S. Pierzupowski et al. продемонстрировали экстрапищеварительные свойства панкреатических ферментов на уровне кишечника и их способность влиять на абсорбцию глюкозы и ее метаболизм [57]. Ученые доказали, что пероральный прием панкреатических ферментов за 1 ч до проведения глюкозоперорального теста ассоциирован со снижением уровня гликемии, тогда как после внутривенного введения глюкозы ее элиминация замедляется



**Рис. 7.** Распределение исследуемых показателей у больных СД (по R. Kangrga et al., 2016 [31]). Данные представлены в виде 25-го, 50-го (медиана) и 75-го перцентиля.



**Рис. 8.** Факторы, влияющие на формирование экзокринной недостаточности ПЖ у больных СД (по N. Ewald et al., 2009 [17]). Корреляционная зависимость между уровнем ФЭ-1 и длительностью СД (А), уровнем  $HbA_{1c}$  (В), С-пептида (С) и индексом массы тела (D).

совместно с уменьшением содержания инсулина. Данную особенность исследователи объяснили действием амилазы или пептидами, образующимися при ее распаде: «...Мы предполагаем, что механизм, лежащий в основе данного феномена, основывается на специфическом трансдукционном сигнале, поступающем от энтеральной/парентеральной амилазы или ее компонентов/пептидов, взаимодействующих с гликоконъюгатами и, вероятно, рецепторами на апикальной или базолатеральной поверхности энтероцита» [57].

Считается, что панкреатическая амилаза связывается с N-гликанами в щеточной каемке, расположенной на мембране энтероцитов, и ингибирует интестинальную абсорбцию глюкозы посредством натрийзависимых переносчиков глюкозы (SGLT) 1. Кроме того, амилаза и/или ее производные способны изменять поступление глюкозы в инсулинозависимые ткани (например, энтероциты) посредством GLUT1 или GLUT2; данная особенность рассматривается в качестве защитного механизма, препятствующего развитию гипергликемии. Ученые предполагают, что амилаза ограничивает секрецию инсулина, направляя глюкозу из системного кровотока в кишечник, а кишечная амилаза снижает абсорбцию глюкозы и уменьшает высвобождение инсулина [56]. Таким образом, утилизация глюкозы энтероцитами во время первого ее поступления в кровоток или истощение уровня глюкозы в кровотоке может рассматриваться как один из вероятных инсулинонезависимых механизмов метаболизма глюкозы, контролируемый амилазой. Эти данные раскрывают качественно новую роль амилазы в контроле гликемии.

А. L. Mandel и Р. А. Breslin (2012) продемонстрировали, что высокая активность эндогенной амилазы в крови взаимосвязана с улучшением гомеостаза глюкозы [49], тогда как низкая концентрация амилазы в сыворотке крови ассоциирована с увеличением риска распространенности МС, ростом ИМТ и инсулинорезистентности (ИР) [53].

Основываясь на приведенных данных, S. Pierzowski et al. (2018) считают роль АОА-оси в регуляции гомеостаза глюкозы научно обоснованной и убедительно доказанной [56]. Высокая концентрация  $\alpha$ -амилазы в кишечнике (крови) может являться фактором, регулирующим абсорбцию глюкозы и утилизацию в кишечнике и определяющим ее последующую передачу по инсулинозависимому пути по всему организму. Поэтому ученые утверждают: «Производство панкреатических ферментов и «здоровое состояние» панкреатических ацинусов является основополагающим фактором, определяющим высвобождение инсулина и гормонов, вовлеченных в регуляцию продукции инсулина, а также являются необходимыми условиями для метаболизма глюкозы» [56].

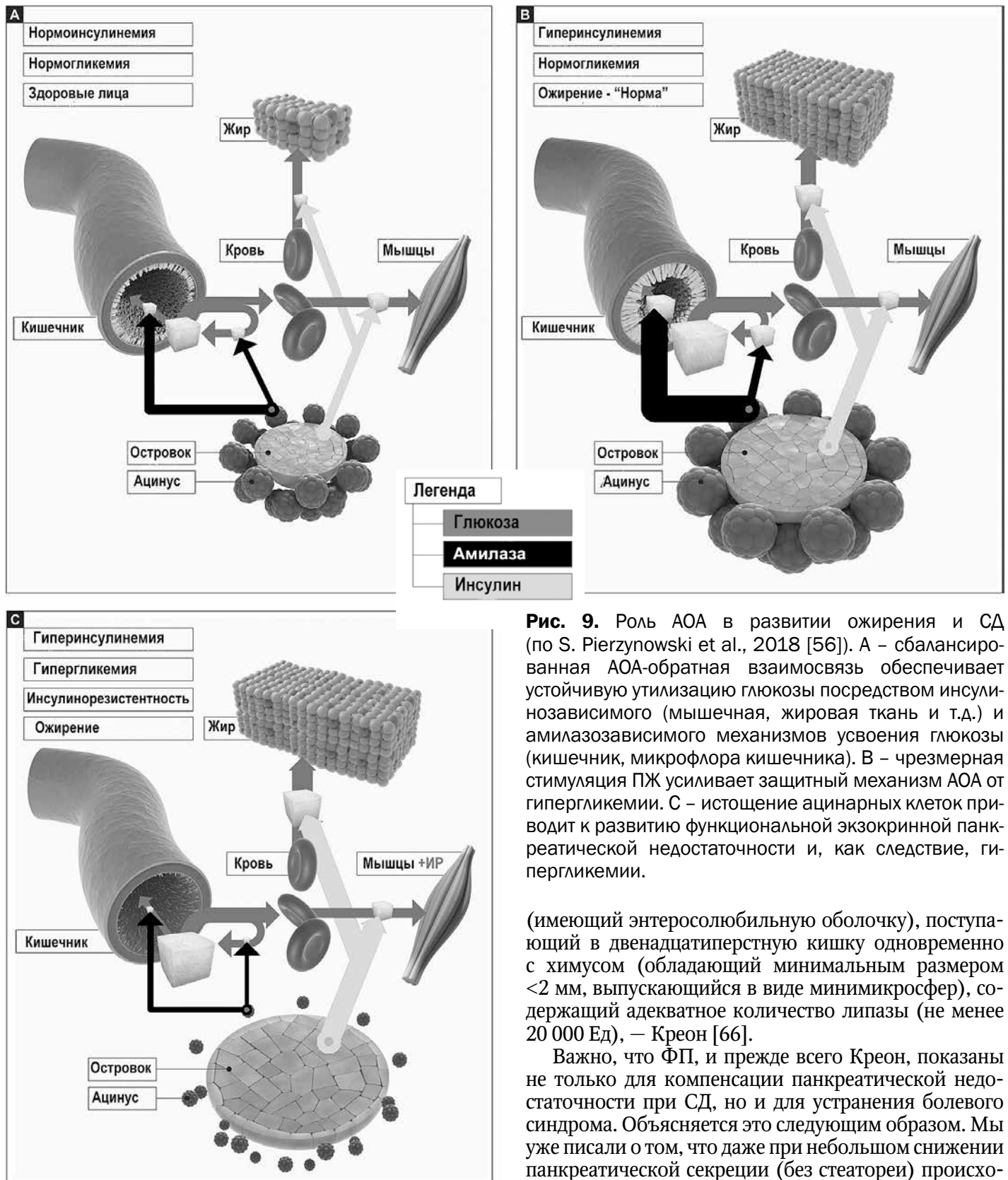
Вышеуказанные авторы предлагают следующее объяснение нормального функционирования и патологического изменения деятельности АОА-оси, приводящего к нарушению контроля над гликемией (рис. 9). В норме, при умеренном потреблении углеводов, обе части паренхимы (как эндо-, так

и экзокринная) ПЖ работают на оптимальном уровне. Деятельность АОА-оси полностью сбалансирована, что обеспечивает адекватную абсорбцию глюкозы, ее перераспределение и метаболизм. При этом относительно небольшая часть пищевой глюкозы используется интестинальными клетками (в том числе энтероцитами) или идет на синтез гликогена кишечной микрофлорой.

В случае поступления с пищей большего количества глюкозы/углеводов, функциональная активность экзо- и эндокринной частей ПЖ увеличивается для поддержания адекватного уровня пищеварения и отложения глюкозы в депо. На этой транзитной стадии также может возрастать потребление глюкозы в кишечнике (рис. 9В). Чрезмерное употребление сахаров способно стимулировать дальнейшее повышение уровня амилазы и увеличение продукции инсулина, что может содействовать разрешению формирующейся постпрандиальной гипергликемии. Однако в условиях ожирения избыточное потребление простых сахаров, стимулирующих секрецию инсулина, приводит к возникновению гиперинсулинемии и последующей гиперсекреции панкреатических ферментов. Предположительно, амилаза посредством своих внепищеварительных свойств участвует в ассимиляции глюкозы в инсулинозависимых тканях (например, в слизистой оболочке кишечника). Но наличие «свободного» инсулина в крови обуславливает развитие ИР, которая усугубляется при наличии панкреатических протеиназ в крови [56].

Дальнейшая гиперстимуляция ПЖ ведет к развитию МС и СД (рис. 9С). На фоне продолжающегося значительного потребления углеводов развивается истощение АОА-оси, которое сопровождается резким падением продукции панкреатических ферментов или отсутствием реакции ацинусов, находящихся в состоянии ИР, на инсулин. Появляются признаки функциональной ЭНПЖ — так гиперпродукция инсулина может истощить способность ацинусов синтезировать панкреатические ферменты. Все описанные изменения способны спровоцировать инволюцию ПЖ и нарушить функционирование ацинусов, что повлияет на восприимчивость к инсулину и приведет к развитию экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности вследствие ухудшения секреции панкреатических ферментов [56].

Естественное течение СД 2-го типа предполагает использование в его лечении препаратов инсулина, что является следствием функциональной недостаточности  $\beta$ -клеток островков, предшествующей появлению периферической ИР (рис. 10А). Вполне вероятно, что пероральное введение амилазы на этой стадии может поддержать эффективность инсулинотерапии, оказывая непосредственное влияние на метаболизм глюкозы в кишечнике (рис. 10В), а также способствуя уменьшению количества инсулина, необходимого для парентерального введения. Некоторые авторы даже предполагают, что пероральное введение амилазы в стадии гипoinsулинемии и гипергликемии (рис. 9С) может отсрочить/предотвратить трансформацию СД в инсулинозависимое заболевание.



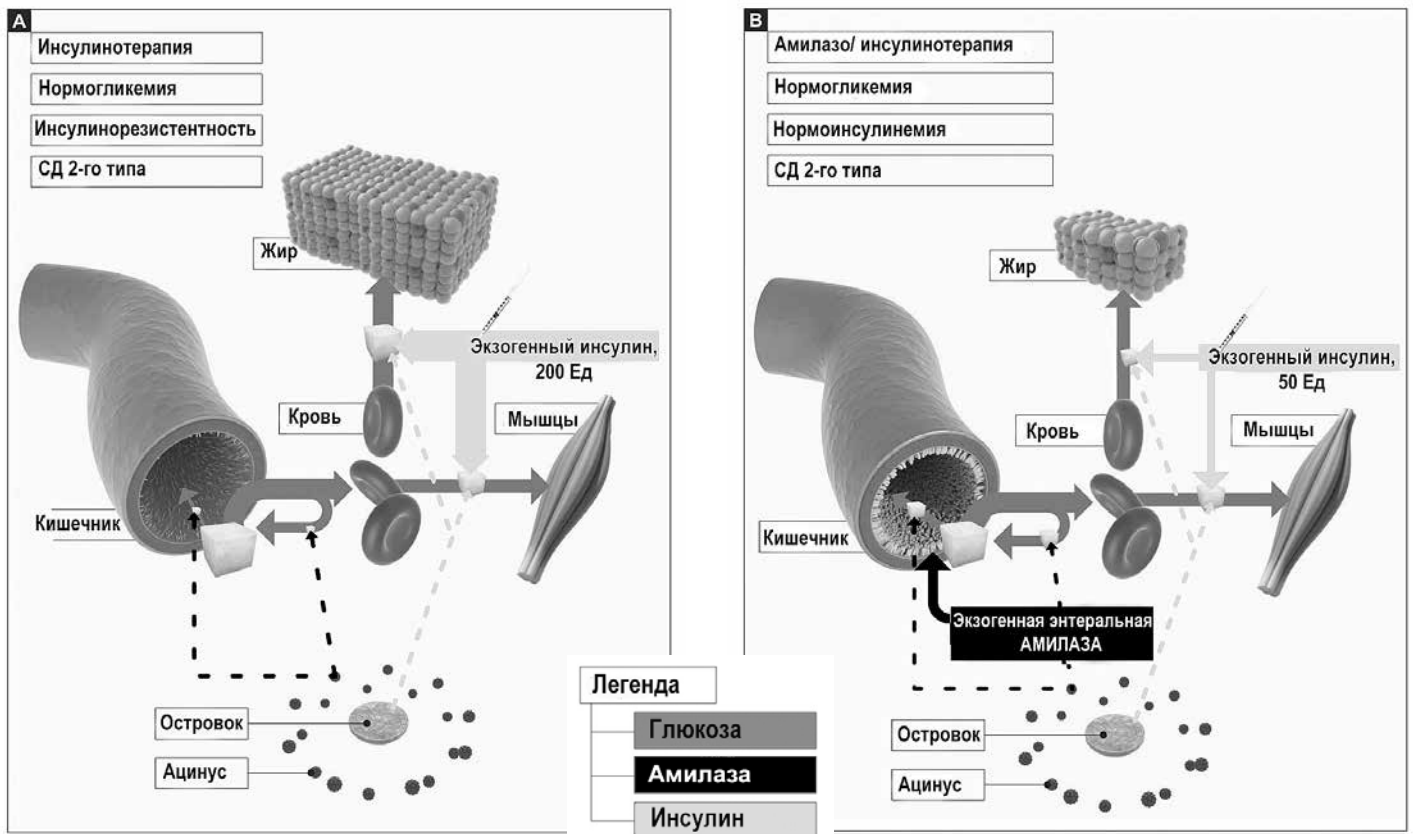
**Рис. 9.** Роль АОА в развитии ожирения и СД (по S. Pierzynowski et al., 2018 [56]). А – сбалансированная АОА-обратная взаимосвязь обеспечивает устойчивую утилизацию глюкозы посредством инсулин-независимого (мышечная, жировая ткань и т.д.) и амилазозависимого механизмов усвоения глюкозы (кишечник, микрофлора кишечника). В – чрезмерная стимуляция ПЖ усиливает защитный механизм АОА от гипергликемии. С – истощение ацинарных клеток приводит к развитию функциональной экзокринной панкреатической недостаточности и, как следствие, гипергликемии.

(имеющий энтеросолюбильную оболочку), поступающий в двенадцатиперстную кишку одновременно с химусом (обладающий минимальным размером <2 мм, выпускающийся в виде минимикросфер), содержащий адекватное количество липазы (не менее 20 000 Ед), – Креон [66].

Важно, что ФП, и прежде всего Креон, показаны не только для компенсации панкреатической недостаточности при СД, но и для устранения болевого синдрома. Объясняется это следующим образом. Мы уже писали о том, что даже при небольшом снижении панкреатической секреции (без стеатореи) происходит смещение наиболее интенсивных процессов пищеварения в дистальные отделы тонкой кишки. В ответ на поступление большого количества нутриентов в подвздошную кишку выработка дистальных кишечных медиаторов (в основном ингибирующих) также увеличивается [40]. Результатом является нарушение моторики и секреции тонкой кишки, которое, в свою очередь, реализуется в развитие кишечной диспепсии у больных СД. Назначение Креона способствует устранению этих нарушений

### Заместительная ферментная терапия при СД

Совершенно логичным является то, что описанные выше клинические проявления могут быть устранены при лечении ферментными препаратами (ФП) [40, 42]. Однако некоторые авторы подчеркивают, что выбор ФП может повлиять на эффективность лечения. По мнению R. Talukdar et al., необходимо использовать оптимальный ФП: защищенный от воздействия кислого содержимого желудка



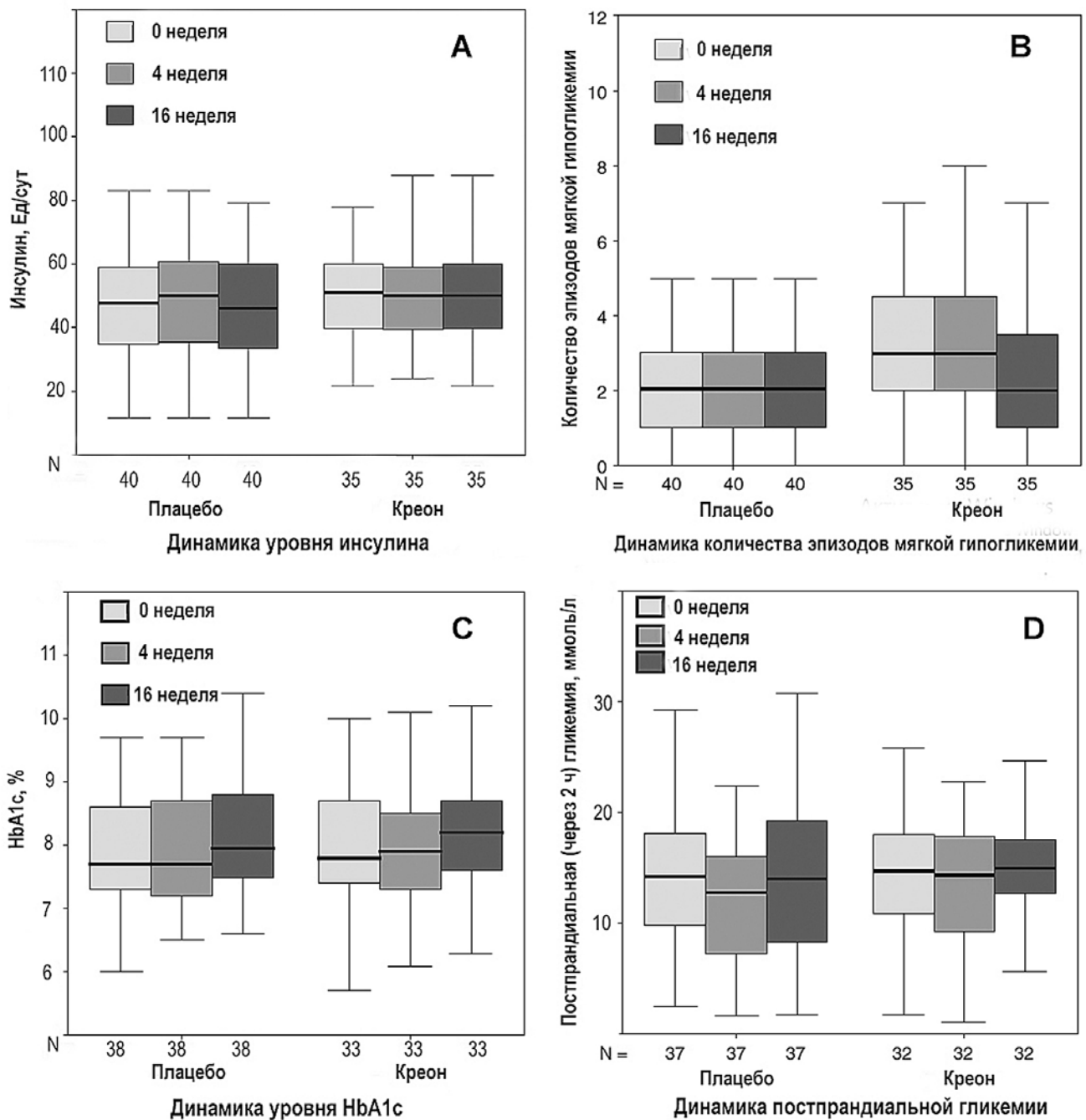
**Рис. 10.** Классическая инсулинотерапия СД 2-го типа и альтернативная терапия СД 2-го типа (по S. Pierzypowski et al., 2018 [56]). А – классическая инсулинотерапия СД 2-го типа, не позволяющая преодолеть ИР. В – сочетанная амилазо-инсулинотерапия, как возможная оптимальная коррекция нарушенного метаболизма глюкозы.

и, соответственно, купированию болевого синдрома [34]. Следовательно, Креон показан при СД и с точки зрения устранения проявлений панкреатической недостаточности, т. е. как средство заместительной терапии, и как патогенетически обоснованный препарат для устранения боли в животе и кишечной диспепсии. Подтверждением целесообразности назначения Креона для купирования кишечной боли и диспепсии является его высокая эффективность в этом отношении у здоровых индивидов, употребляющих в пищу большое количество жиров [64]. Эффективность же Креона как средства заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при внешнесекреторной недостаточности ПЖ любого происхождения доказана множеством исследований, соответствующих уровню доказательности А. Результаты этих исследований опубликованы в академических руководствах по панкреатологии [10, 13 и др.] и столь убедительны, что Креон – бесспорный лидер среди ФП во всем мире.

Одной из первых работ, доказавших эффективность и безопасность Креона в лечении ЭНПЖ при СД, является исследование, выполненное N. Ewald et al. (2007) [18]. Авторы этого многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования проводили скрининг ЭНПЖ у больных СД, нуждавшихся в заместительной терапии инсулином (n=546), определяя уровень ФЭ-1. Пациентам с диагностированной ЭНПЖ (n=115; ФЭ-1 <100 мкг/г) предлагали принять участие в исследовании; впоследствии их

рандомизировали на две группы для приема Креона (n=39) или плацебо (n=41) на протяжении 16 недель. Участникам, вошедшим в группу Креона, рекомендовали принимать препарат в дозе 40 000 ЕД с основными приемами пищи, а также 20 000 ЕД с дополнительными (2–3-кратными) перекусами. Исследователи анализировали уровень  $HbA_{1c}$ , гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, а также уровни витаминов А, D, Е в динамике лечения. Оказалось, что прием Креона не оказал значимого влияния на дозу инсулина, уровень  $HbA_{1c}$  и постпрандиальной гликемии (рис. 11). Исследователи констатировали достоверное увеличение уровня витаминов D и Е у пациентов, принимавших Креон. Интересным фактом стала констатация снижения количества эпизодов мягкой и умеренной гипогликемии в группе Креона к 16-й неделе терапии (рис. 11). Данное исследование убедительно продемонстрировало, что ЗФТ Креоном безопасна у больных СД, она не оказывает негативного влияния на компенсацию СД. Уменьшение количества эпизодов мягкой/умеренной гипогликемии, наоборот, свидетельствует о более стабильном контроле над уровнем инсулина при приеме Креона [18].

Помимо этого исследования, эффективность и безопасность Креона продемонстрирована в других исследованиях (табл. 2). Анализируя результаты этих трайлов, необходимо подчеркнуть особо важный вывод: результатом терапии является не только компенсация снижения панкреатической секреции, но и улучшение течения СД.



**Рис. 11.** ЗФТ Креоном у больных СД, получающих инсулин (по N. Ewald et al., 2007 [18]). Влияние Креона на суточную дозу инсулина (А), уровень HbA<sub>1c</sub> (С), постприандиальной гликемии (D) и количество эпизодов мягкой гипогликемии (В).

**Таблица 2**

Эффективность и безопасность Креона в лечении ЭНПЖ при СД (по R. Talukdar et al., 2017 [66])

Авторы	Дизайн исследования	Лечение	Эффективность	Побочные эффекты
N. Ewald et al., 2007 [18]	Проспективное мультицентровое	Креон/плацебо	Повышение уровня витамина D в крови в группе Креона и повышение уровня витамина E в крови в обеих группах во время периода наблюдения. Снижение частоты легкой и умеренной гипогликемии в группе Креона на 16-й неделе	Сходные в обеих группах (головная боль, инфекции, диарея, диспепсия)
Ф. К. Кноп et al., 2007 [35]	Открытое	Креон/стандартное питание	Уровень общего глюкагоноподобного пептида 1 ((7,8±1,2) нМ против (5,3±1,6) нМ, P=0,01) и общего инсулинотропного полипептида ((375±77) нМ против (270±84) нМ, P=0,04) увеличился после назначения Креона по мере повышения уровня инсулина крови и общей секреции инсулина	Нет указания на побочные эффекты

Авторы	Дизайн исследования	Лечение	Эффективность	Побочные эффекты
D. C. Whitcomb et al., 2016 [71]	Анализ после окончания рандомизированного клинического исследования	Креон/плацебо	Увеличение индекса абсорбции жира от начала исследования при СД составило 36% (18,6%) в группе Креона и 7,5% (12,3%) в группе плацебо ( $P < 0,0001$ ). Изменение коэффициента абсорбции азота от начала исследования при СД составило 33,4% (30,5%) в группе Креона и 3,7% (29%) в группе плацебо ( $P < 0,0002$ ). Среднее изменение обоих коэффициентов в группе Креона было достоверно выше, чем в группе плацебо ( $P < 0,0001$ )	У большинства больных СД побочных эффектов не было. Однако у одного больного СД в группе Креона изменился и участился стул, контроль гликемии стал неадекватным. У одного пациента с СД регистрировались эпизоды гипер- и гипогликемии

Таким образом, течение СД ассоциируется со значимым снижением уровня ФЭ-1, что является проявлением ЭНПЖ; коррекция ЭНПЖ у больных СД посредством ЗФТ может не только нивелировать абдоминальные проявления, нормализовать уровень витамина D, но и оказать благоприятное влияние на степень компенсации СД.

В заключение приводим основополагающие данные для успешной коррекции ЭНПЖ, возникшей на фоне СД (табл. 3).

### Таблица 3

Ключевые моменты в лечении ЭНПЖ, ассоциированной с СД (по R. Talukdar et al., 2017 [66])

- Больным СД свойственен высокий риск развития ЭНПЖ по причине атрофии ацинусов ПЖ.
- Симптомы ЭНПЖ клинически не проявляются до тех пор, пока активность дуоденальной липазы не снизится на 5–10% ниже нормального постпрандиального уровня.
- Клиническая значимость ЭНПЖ заключается в нарушении всасывании жиров, что приводит к стеаторее и снижению массы тела.
- При наличии клинического подозрения на ЭНПЖ следует определить функцию ПЖ для диагностики субклинической ЭНПЖ.
- ЗФТ является основным способом коррекции ЭНПЖ. Оптимальным препаратом является Креон.
- Минимальная рекомендованная доза ЗФТ составляет 25 000–40 000 ЕД липазы на один прием пищи; впоследствии доза титруется в зависимости от клинического ответа. Максимальная рекомендованная доза ЗФТ у взрослых — 75 000–80 000 ЕД липазы на каждый прием пищи. У детей и подростков максимальная рекомендованная доза составляет 10 000 ЕД липазы/кг в сутки. При легких перекусах доза ФП может быть уменьшена в 2 раза.
- ФП наиболее эффективны, если их принимать одновременно с пищей, а не до еды или после нее.
- ЗФТ помогает стабилизировать массу тела и улучшить качество жизни больных СД.
- Желателен дополнительный прием жирорастворимых витаминов.

### Литература:

1. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Что это такое? Как часто встречается? Как диагностируется и лечится? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачам и пациентам. Ред. В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. С. Ларин, С. В. Скопиченко. Киев: Твиса, 2005. 193 с.
2. Гдаль В., Морозова З., Чичула Ю. Діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті. *Ліки України*. 2001. № 10. С. 52–54.
3. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы: обзор. Под ред. Б. Н. Маньковского. *Діабет і життя*. 2002. № 3. Репринт. С. 1–4.
4. Каган И. И., Железнов Л. М. Поджелудочная железа: микрохирургическая и компьютерно-томографическая анатомия. Москва: Медицина, 2004. 152 с.
5. Клер Х. У. Хронический панкреатит: современные аспекты патофизиологии и лечения. *Материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины*. Киев, 2003. С. 64–66.
6. Ларин А. С., Ткач С. М., Юзвенко Т. Ю. Диагностика и коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 3. С. 42–45.
7. Можейко Л. А. Эндокринно-экзокринные взаимоотношения поджелудочной железы: история вопроса. *Журнал ГрГМУ*. 2007. № 3. С. 7–11.
8. Передерий В. Г., Ткач С. М., Парунян Л. М. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете. *Укр. терапевт. журнал*. 2004. № 2. С. 12–16.
9. Bennett P. H. Diabetes in the elderly: diagnosis and epidemiology. *Geriatrics*. 1984. Vol. 39. P. 37–41.
10. Büchler M. W., Uhl W., Malferteiner P., Sarr M. G. Diseases of the pancreas. Basel; Freiburg; Paris et al.: Karger, 2004. 212 p.
11. Bytzer P., Talley N. J., Leemon M. Prevalence of the gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch. Intern Med*. 2001. Vol. 161. P. 1989–1996.
12. Chey W. Y., Shay H., Shuman C. R. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med*. 1963. Vol. 59. P. 812–821.

13. Clinical Pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Ed. J. E. Dominguez-Munoz. Magdeburg: A Blackwell Publ. Co, 2005. 535 p.
14. Dyck W. P., Texter E. C. J., Lasater J. M. Influence of glucagons on pancreatic exocrine secretion in man. *Gastroenterology*. 1970. Vol. 58. P. 532–539.
15. El Newihi H., Dooley C. P., Saad C. Impaired exocrine pancreatic function in diabetes with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig. Dis. Sci.* 1988. Vol. 33. P. 705–710.
16. Emoto T., Miyata M., Izukura M. Simultaneous observation of endocrine and exocrine functions of the pancreas responding to somatostatin in man. *Regul. Pept.* 1997. Vol. 68. P. 1–8.
17. Ewald N., Raspe A., Kaufmann C., Bretzel G., Kloer H. U., Hardt P. D. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur. J. Med Res.* 2009. Vol. 14, No 3. P. 118–122
18. Ewald N., Bretzel R., Fantus I., Hollenhorst M., Kloer H., Hardt P. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007. Vol. 23. P. 386–391.
19. Ewald N., Hardt P., Andersen D. Pancreatogenic diabetes: peculiarities in diagnosis and treatment. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 4 (Suppl.). P. S39–S40.
20. Ferrer R., Medrano J., Diego M. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo. *Int. J. Pancreatol.* 2000. Vol. 28. P. 67–75.
21. Foulis A.K. Histology of the islet in insulin-dependent diabetes mellitus: a positive sequence of events. *Textbook of diabetes*. Ed. J. C. Pickup, G. Williams. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, 1997. Vol. 15. P. 24–29.
22. Frier B. M., Saunders J. H. B., Wormsley K. G., Bouchier I. A. D. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut*. 1976. Vol. 17. P. 685–691.
23. Gepts W. Pathology of the pancreas in juvenile diabetes. *Diabetes*. 1965. Vol. 14. P. 619–633.
24. Gilbeau J. P., Poncelet V., Libon E. The density, contour, and thickness of the pancreas in diabetics: CT findings in 57 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1992. Vol. 159. P. 527–531.
25. Grandt D., Bein S., Beglinger C. Peptide YY inhibits interdigestive pancreatic enzyme secretion in humans. *Pancreas*. 1995. Vol. 11. P. 430.
26. Gröger G., Keller J., Bertram C. Pancreatic enzyme responses are altered in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Digestion*. 1999. Vol. 60. P. 378.
27. Hardt P., Kloer H. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. *Pancreatic disease: towards the year 2000*. Ed. C. D. Johnson, C. W. Imrie. London et al., 1999. P. 33–39.
28. Hardt P. D., Krauss A., Bretz L. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2000. Vol. 37. P. 105–110.
29. Hirota M., Hashimoto M., Hiratsuka M. Alterations of plasma immunoreactive glucagons-like peptide-1 behavior in non-insulin-dependent diabetics. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1990. Vol. 9. P. 179–185.
30. Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus. *Z. Gastroenterol.* 2001. Vol. 39. P. 823–830.
31. Kangrga R., Ignjatovic S., Dragasevic M., Jovicic S., Singh N. Pancreatic elastase levels in feces as a marker of exocrine pancreatic function in patients with diabetes mellitus. *Laboratory Medicine*. 2016. Vol. 47, No 2. P. 140–148.
32. Keller J., Conrads H., Goebell H. Differential responses of human pancreatic and biliary secretion to graded ileal lipid perfusion. *Digestion*. 1998. Vol. 59. P. 206.
33. Keller J., Conrads H., Holst J. J. The ratios between pancreatic secretory enzymes are modulated by physiologic ileal lipid concentrations. *Pancreas*. 1998. Vol. 17. P. 442.
34. Keller J., Layer P. Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. *Pancreatic disease: basic science and clinical management*. London et al., 2004. Vol. 21. P. 267–278.
35. Knop F. K., Vilsboll T., Larsen S. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab.* 2007. Vol. 292. P. E324–E330.
36. Kobayashi T., Nakanishi K., Kajio H. Pancreatic cytochrome c: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990. Vol. 33. P. 363–370.
37. Kobayashi T., Nakanishi K., Sugimoto T. Histopathological changes of the pancreas in islet cell antibodies (ICA)-positive subjects before and after the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1988. Vol. 37. P. 24A.
38. Kondrashova A., Nurminen N., Lehtonen J., Hyoty M., Toppari J., Ilonen J., Veijola R., Knip M., Hyoty H. Exocrine pancreas function decreases during the progression of the beta-cell damaging process in young prediabetic children. *Pediatric Diabetes*. 2018. Vol. 19, No 3. P. 398–402.
39. Konturek S. J., Tasler J., Obulowicz W. Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by glucagons. *Digestion*. 1974. Vol. 10. P. 138–149.
40. Lankisch P. G., Manthey G., Otto J. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion*. 1982. Vol. 25. P. 210–216.
41. Layer P., Van Der O, Holst J. J. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology*. 1997. Vol. 112. P. 1624–1634.
42. Layer P., Keller J. Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestin in health and disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999. Vol. 28. P. 3–10.
43. Layer P., Ohe M., Groeger G. Luminal availability and digestive efficacy of substituted enzymes in pancreatic insufficiency. *Pancreas*. 1992. Vol. 7. P. 745.
44. Layer P., Peschel S., Schlesinger T. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am. J. Physiol.* 1990. Vol. 258. P. G196–G201.
45. Lindkvist B., Nilsson C., Kvarnström M., Oscarsson J. Importance of pancreatic exocrine dysfunction in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover study. *Pancreatology*. 2018.
46. Lohr M., Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1

- (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia*. 1987. Vol. 30. P. 757–762.
47. Lozinska L. Decreased insulin secretion and glucose clearance in exocrine pancreas-insufficient pigs. *Exp. Physiol.* 2016. Vol. 101. P. 100–112.
  48. Mally M., Cirulli V., Hayek A., Otonkosky T. ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas. *Diabetologica*. 1996. Vol. 39. P. 474–480.
  49. Mandel A. L., Breslin, P. A. High endogenous salivary amylase activity is associated with improved glycemic homeostasis following starch ingestion in adults. *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. P. 853–858.
  50. Mohapatra S., Majumder S., Smyrk T. C., Zhang L., Matveyenko A., Kudva Y. C., Chari S. T. Exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, No 8. P. 1104–1110.
  51. Morgenroth K., Kozuschek W. *Pancreatitis*. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1991. 120 p.
  52. Murakami T. Pancreatic Insulo-acinar portal systems in humans, rats, and some other mammals: scanning electron microscopy of vascular casts. *Microscopy research and technique*. 1997. Vol. 37. P. 478–488.
  53. Nakajima K. Low serum amylase in association with metabolic syndrome and diabetes: a community-based study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. Vol. 10. P. 34.
  54. Nakanishi K., Kobayashi T., Miyashita H. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 89. P. 762–766.
  55. Panicot L., Mas E., Thivolet C. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999. Vol. 48. P. 2316–2323.
  56. Pierzynowski S. G., Gregory P. C., Filip R., Woliński J., Pierzynowska K. G. Glucose homeostasis dependency on acini-islet-acinar (AIA) axis communication: a new possible pathophysiological hypothesis regarding diabetes mellitus. *Nutr. Diabetes*. 2018. Vol. 8, No 1. P. 55.
  57. Pierzynowski S. G. Experiments suggesting extra-digestive effects of enteral pancreatic amylase and its peptides on glucose homeostasis in a pig model. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 86. P. 28.
  58. Pollard H., Miller L., Brewer W. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test). *Am. J. Dig. Dis.* 1943. Vol. 10. P. 20.
  59. Prasanna Kumar H. R., Gowdappa H. B., Hosmani T., Urs T. Exocrine dysfunction correlates with endocrinal impairment of pancreas in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocr Metab.* 2018. Vol. 22. P. 121–125.
  60. Rathmann W., Haastert B., Icks A. Low fecal elastase 1 concentration in type 2 diabetes mellitus. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. P. 1056–1061.
  61. Ross J. J., Wasserfall C., Perry D. J., Mcgrail K. M., Posgai A. L., Brusko T. M., Schatz D., Haller M. J., Atkinson M. A., Ocala F. L., Gainesville F. L. Exocrine pancreatic function as a novel biomarker in pre-T1D. *Diabetes*. 2018. Vol. 67 (Suppl.). P. A412–A413.
  62. Schäfer E., Fekete Á., Gasparics R. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2006. Vol. 6. P. 375
  63. Semakula C., Vandewalle C. L., Van Schravendijk C. F. Abnormal circulating pancreatic enzyme activities in more than twenty-five percent of recent-onset insulin-dependent diabetic patients: association of hyperlipasemia with high-titer islet cell antibodies. *Belgian Diabetes Registry. Pancreas*. 1996. Vol. 12. P. 321–333.
  64. Suarez F., Fevitt M. D., Adshead J. Pancreatic supplements reduce symptomatic response of healthy subjects to a high fat meal. *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. P. 1317–1321.
  65. Talley S. J., Bytzer P., Hammer J. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 1033–1038.
  66. Talukdar R., Reddy D. N. Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and 2 diabetes: therapeutic implications. *J Assoc Physicians India*. 2017. Vol. 65, No 9. P. 64–70.
  67. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. Ed. H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban. Oxford: Willey Blackwell. 2018. 1173 p.
  68. Tully G. T., Lowenthal J. J. The diabetic coma of acute pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 1958. Vol. 48. P. 310.
  69. Van der O., Layer P., Wollny C. Somatostatin 28 and coupling of human interdigestive intestinal motility and pancreatic secretion. *Gastroenterology*. 1992. Vol. 103. P. 974–982.
  70. Waguri M., Hanafusa T., Itoh N., Miyagawa J., Imagawa A., Kuwajima M., Kono N., Matsuzawa Y. Histopathologic study of the pancreas shows a characteristic lymphocytic infiltration in Japanese patients with IDDM. *Endocr. J.* 1997. Vol. 44, No 1. P. 23–33.
  71. Whitcomb D. C., Bodhani A., Beckmann K. Efficacy and safety of pancrealipase/pancreatin in patients with exocrine pancreatic insufficiency and a medical history of diabetes mellitus. *Pancreas*. 2016. Vol. 45. P. 676–686.
  72. Zsóri G., Illés D., Terzin V., Ivány E., Czákó L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatology*. 2018.

УДК 616.379-008.64-02:616.37-008.64

doi: 10.33149/vkp.2019.03.01

**RU Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика, лечение**

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко**

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, лечение, заместительная терапия

Статья представляет собой подробный литературный обзор, в котором проанализированы нормальные физиоло-

гические взаимоотношения между экзокринной и эндокринной паренхимой поджелудочной железы (ПЖ). Освещены данные литературы о патогенезе, особенностях клинических проявлений, лечении панкреатогенного сахарного диабета (СД) и внешнесекреторной недостаточности ПЖ, развившейся вторично вследствие СД. Установлено, что фекальная эластаза 1 (ФЭ-1) является идеальным биомаркером для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ у пациентов с СД 2-го типа. Демонстрируются результаты исследований, которые подчеркивают тесную связь между СД и низким уровнем ФЭ-1, а также положительную корреляционную взаимосвязь между ФЭ-1 и уровнем С-пептида, липазы, С-реактивного белка, индекса массы тела, суммарного 25-(ОН)-витамина D. Также приводятся результаты исследований, подчеркивающих существование двух интрапанкреатических осей сообщения: одна вовлечена в регуляцию продукции ферментов посредством инсулина через инсулино-ацинарную ось, другая принимает участие в регуляции высвобождения инсулина за счет панкреатических ферментов через ацинарно-инсулярную ось. Представлена концепция ацинарно-островково-ацинарной оси. Таким образом, экзокринная недостаточность ПЖ может рассматриваться как осложнение СД. Проведено патогенетическое обоснование целесообразности назначения Креона при СД 3-го типа и для лечения экзокринной недостаточности ПЖ у больных СД. Доказана безопасность терапии панкреатином больных СД и экзокринной дисфункцией ПЖ.

УДК 616.379-008.64-02:616.37-008.64  
doi: 10.33149/vkr.2019.03.01

## UA Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті: частота, патогенез, діагностика, лікування

**Н. Б. Губергріц, Н. В. Беляєва, О. Є. Клочков, П. Г. Фоменко**

Донецький національний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** підшлункова залоза, зовнішньосекреторна та внутрішньосекреторна функції підшлункової залози, взаємозв'язок екзо- та ендокринної панкреатичної недостатності, лікування, замісна ферментна терапія

Стаття являє собою детальний літературний огляд, в якому проаналізовано нормальні фізіологічні взаємини між екзокринною та ендокринною паренхімою підшлункової залози (ПЗ). Висвітлено дані літератури щодо патогенезу, особливостей клінічних проявів, лікування панкреатогенного цукрового діабету (ЦД) і зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, яка розвилася внаслідок ЦД. Встановлено, що фекальна еластаза 1 (ФЕ-1) є ідеальним біомаркером для діагностики екзокринної недо-

статності ПЗ у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Продемонстровані результати досліджень, які висвітлюють тісний зв'язок між ЦД і низьким рівнем ФЕ-1, а також констатують кореляційний взаємозв'язок між ФЕ-1 і рівнем С-пептиду, ліпази, С-реактивного білку, індексу маси тіла, загально-го 25-(ОН)-вітаміну D. Також наводяться результати досліджень, що підкреслюють існування двох інтрапанкреатичних осей взаємозв'язку: одна бере участь у регуляції продукції ферментів завдяки інсуліну через інсуліно-ацинарну вісь, інша забезпечує вивільнення інсуліну за рахунок панкреатичних ферментів через ацинарно-інсулярну вісь. Представлена концепція ацинарно-островково-ацинарної осі. Екзокринну недостатність ПЗ можна розглядати як ускладнення ЦД. Наведено патогенетичне обґрунтування доцільності призначення Креону при ЦД 3-го типу, а також з метою лікування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД. Доказана безпека терапії панкреатином хворих на ЦД із супутньою екзокринною дисфункцією ПЗ.

## EN Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: frequency, pathogenesis, diagnosis, treatment

**N. B. Gubergrits, N. V. Belyayeva, A. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko**

Donetsk National Medical University, Ukraine

**Key words:** pancreas, exocrine and endocrine functions of the pancreas, interrelations of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, treatment, replacement therapy

The article represents a detailed literature review, which analyses normal physiological interrelations of exocrine and endocrine pancreatic parenchyma. Literature data regarding pathogenesis, clinical peculiarities, treatment of pancreatogenic diabetes mellitus (DM) and exocrine pancreatic insufficiency secondary to the DM are highlighted. Fecal elastase 1 (FE-1) is found to be a perfect biomarker to reflect the exocrine pancreatic insufficiency in patients with DM type 2. We demonstrate study results which highlighted a strong association of diabetes with low FE-1 levels and positive correlation FE-1 with C-peptide levels, lipase, C-reactive protein, body mass index, total 25-(OH)-vitamin D. Results of the studies which reveal the existence of two intra-pancreatic axes of communication are presented: one involved in the regulation of enzyme production by insulin via the insular-acinar axis; another involved in the regulation of insulin release by pancreatic enzymes via the acini-insular axis. The concept of acini-islet-acinar axis is introduced. Exocrine pancreatic insufficiency might be explained as a DM complication. A pathogenetic substantiation of reasonability of Creon indication in DM type 3 and for treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with DM is presented. Pancreatin therapy can be used safely in patients with DM and exocrine pancreatic dysfunction.