

Панкреатогенный сахарный диабет наоборот: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете

Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, В. Я. Колкина

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, панкреатогенный сахарный диабет, лечение

Традиционным положением, понятным для всех, является то, что у больных хроническим панкреатитом в ряде случаев развивается вторичный, т. е. панкреатогенный сахарный диабет (СД), который также называют сахарным диабетом 3-го типа. А вот положение о том, что при СД может вторично страдать внешнесекреторная функция поджелудочной железы (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. Pollard et al. еще в 1943 г. [42]. Более того, у больных СД наблюдаются достаточно выраженные морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ [29]. 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 панкреатической недостаточности. Увеличение объема нутриентов, поступающих в подвздошную кишку, способствует нарушению ее моторики и секреции, а, следовательно, и появлению симптомов кишечной диспепсии (спастические кишечные боли, метеоризм, урчание, нарушения стула) [8, 15, 25, 35, 45]. Эти симптомы нередко принимают за диабетическую гастро-, энтеро- и колопатию, тогда как в ряде случаев они связаны с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [2, 43, 44]. Это заставляет более тщательно разобрать патогенез и средства лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ, развившейся в результате СД.

Эпидемиология. 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 [19, 34, 38, 39, 42]. Все же степень снижения продукции различных ферментов отличается: например, при ИЗСД в большей степени страдает про-

дукция протеолитических ферментов. Кроме того, нарушается реакция на различные стимуляторы панкреатической секреции [38].

У больных СД 2-го типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже — у 15–73% пациентов [33, 39]. 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 [27].

В последние годы с введением в широкую клиническую практику беззондового метода исследования панкреатической секреции — определения фекальной панкреатической эластазы-1 — увеличилось количество исследований по изучению внешнесекреторной функции ПЖ при СД. Такие исследования проводятся и в Украине. Так, В. Г. Передерий с соавт. (2004) [4] обследовали 35 больных ИЗСД и 92 больных СД 2-го типа. Снижение показателей эластазы-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) обследовали 18 больных СД 1-го и 2-го типов, которым проводили оценку продукции липазы ПЖ с помощью ¹⁵С-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-панкреозиминного теста — СПЗТ), так и с помощью различных беззондовых методов (фекальная эластаза-1, дыхательные тесты и др.). Результаты представлены в табл. 1.

Крайне разноречивы данные о частоте развития панкреатической недостаточности у больных СД в зависимости от массы тела пациентов, их пола, возраста, давности СД. Так, по данным одних исследователей, чем «старше» возраст СД, тем больше вероятность панкреатической недостаточности, сниженные показатели фекальной эластазы-1 чаще обнаруживают при длительности диабетического анамнеза более 10 лет [2, 4]; другие авторы

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

Исследование	Количество больных	Частота панкреатической недостаточности, %	Применявшийся метод исследования
ИЗСД			
B. M. Frier et al., 1976 [20]	20	80	СПЗТ
P. G. Lankisch et al., 1982 [19]	53	43	СПЗТ
P. D. Hardt et al., 1999 [23]	128*	74	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt et al., 2000 [39]	114*	57	Эластаза-1
W. Rathmann et al., 2001 [33]	112	26	Эластаза-1
В. Г. Передерий с соавт., 2004 [4]	35	57	Эластаза-1
А. С. Ларин с соавт., 2006 [4]	74	51	Эластаза-1
СД 2-го типа			
P. D. Hardt et al., 1999 [23]	128*	36	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt et al., 2000 [39]	114*	35	Эластаза-1
A. Icks et al., 2001 [34]	544	12	Эластаза-1
В. Г. Передерий с соавт., 2004 [4]	92	53	Эластаза-1
А. С. Ларин с соавт., 2006 [4]	82	56	Эластаза-1

Примечание. * — обследованы больные II с 1-м, и со 2-м типом СД.

указывают, что зависимости между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности нет [19, 20]. 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.

Морфологические изменения экзокринной ткани

ПЖ при СД. ПЖ у больных СД имеет меньший размер по сравнению со здоровыми, что объясняют инволюцией экзокринной ткани [32]. Чаще более выраженной оказывается атрофия в области тела ПЖ у больных ИЗСД, чем у больных СД 2-го типа [14]. Убедительных данных о зависимости между морфологическими изменениями ПЖ и длительностью СД, а также возрастом пациента, нет [32]. Однако доказана связь между наличием в крови больных СД антител к клеткам островков (islet cell antibodies — ICA) и развитием изменений протоковой системы ПЖ. Например, изменения при эндоскопической ретроградной панкреатографии обнаруживают у 40% больных ИЗСД и у 59% больных СД 2-го типа, имеющих ICA в крови, но только у 9% больных СД 2-го типа без ICA [18]. Кроме изменений протоков ПЖ, у больных ИЗСД при морфологическом исследовании обнаруживают фиброз, жировую инфильтрацию ПЖ [22, 29].

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 [2].

Патогенез. Как уже было указано выше, патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД до конца не выяснен. Выдвинуты следующие гипотезы:

– дисбаланс стимулирующих и ингибирующих панкреатическую секрецию гормонов (инсулин ↓, глюкагон ↑, соматостатин ↑);

– фиброз ПЖ как результат ангиопатии;
– аутоиммунные механизмы;
– автономная невропатия;
– нарушение экскреции гастроинтестинальных регуляторных медиаторов;
– ингибирующее влияние на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза.

Выше уже шла речь о трофическом влиянии инсулина на экзокринную ткань ПЖ и о гало-феномене. Доказано, что повышенный уровень контринсулярных гормонов панкреатических островков (глюкагона, соматостатина) также может внести свою лепту в развитие панкреатической экзокринной недостаточности при СД. 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 [17, 28]. Более того, была выдвинута гипотеза, что глюкагон может способствовать развитию атрофии ПЖ [30]. Соматостатин уменьшает базальную панкреатическую секрецию на 50% и отчетливо подавляет стимулированную секрецию ПЖ [46, 47]. Считают, что это происходит как в результате прямого угнетающего действия соматостатина, так и вследствие снижения выработки холецистокинина под влиянием соматостатина [46].

Эти данные позволяют предполагать, что дисбаланс между гормонами островков ПЖ является одной из главных причин панкреатической недостаточности при СД (рис. 1). 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 [29].

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

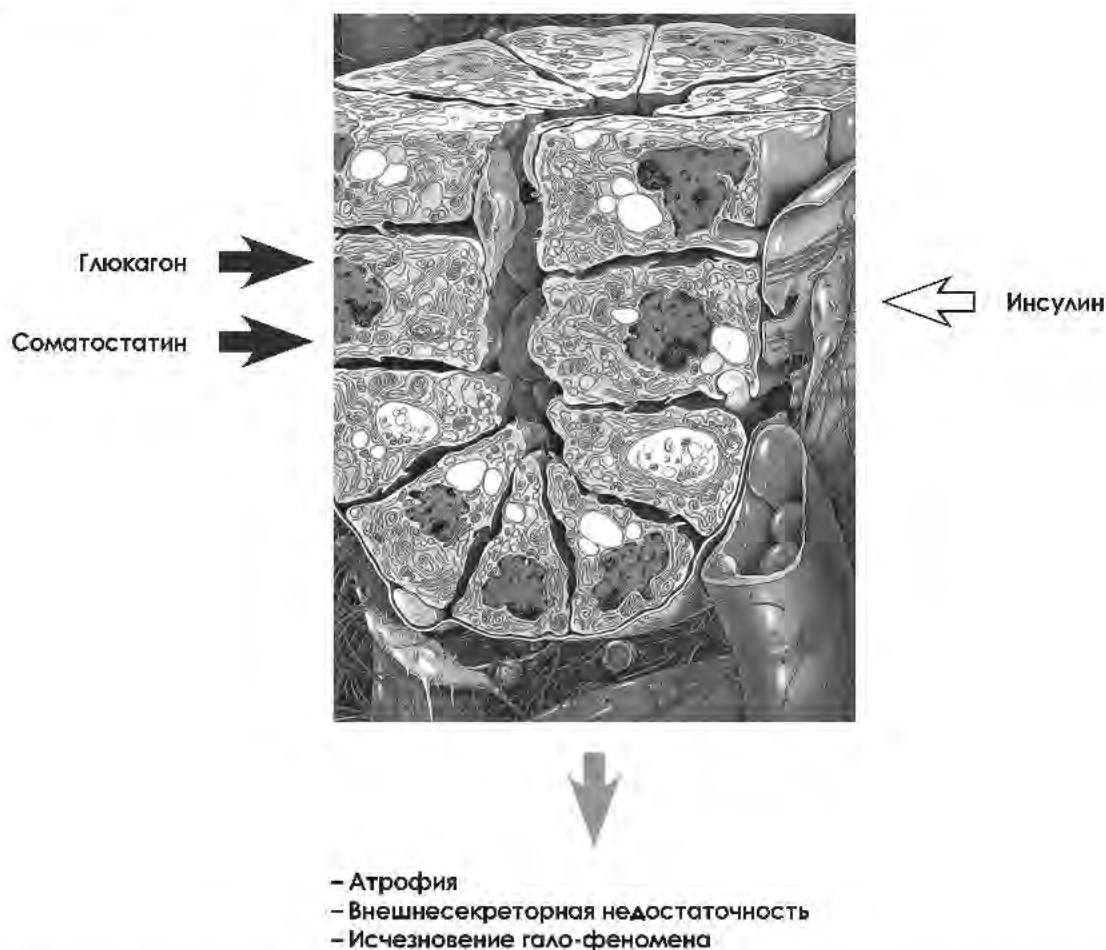


Рис. 1. Дисбаланс между гормонами, стимулирующими секрецию ПЖ (белая стрелка) и ингибирующими ее (черные стрелки) при СД (по J. Keller et al., 2004 [29]). Ацинарные клетки уменьшены в размере, в них снижено количество зимогенных гранул (изображение ацинуса — по K. Morgenroth et al., 1991 [36]).

ткань ПЖ [26]. 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 [11]. В развитии панкреатической недостаточности предполагают также патогенетическое значение антицитокератин-аутоантител [24, 37].

На наш взгляд, важные данные получены С. Semakula et al. (1996) [6], 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. 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 через влияния 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 [27]. Следовательно, автономная невропатия нарушает энтеропанкреатические рефлексy [13].

У больных СД наблюдаются нарушения выработки панкреатического полипептида, кишечных гормонов (мортилина), 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 [7, 41].

В патогенезе панкреатической недостаточности при СД предполагают также роль диабетического ацидоза, который может провоцировать развитие панкреатита [48].

В развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ большое значение имеет не только сам СД, но и метаболический синдром, включающий в себя в качестве компонента СД 2-го типа. Подробно такую концепцию разработал профессор Х. У. Клер (Германия) в своей лекции на V Национальной Школе гастроэнтерологов, гепатологов Украины (Киев, 2003) [3] (рис. 2).

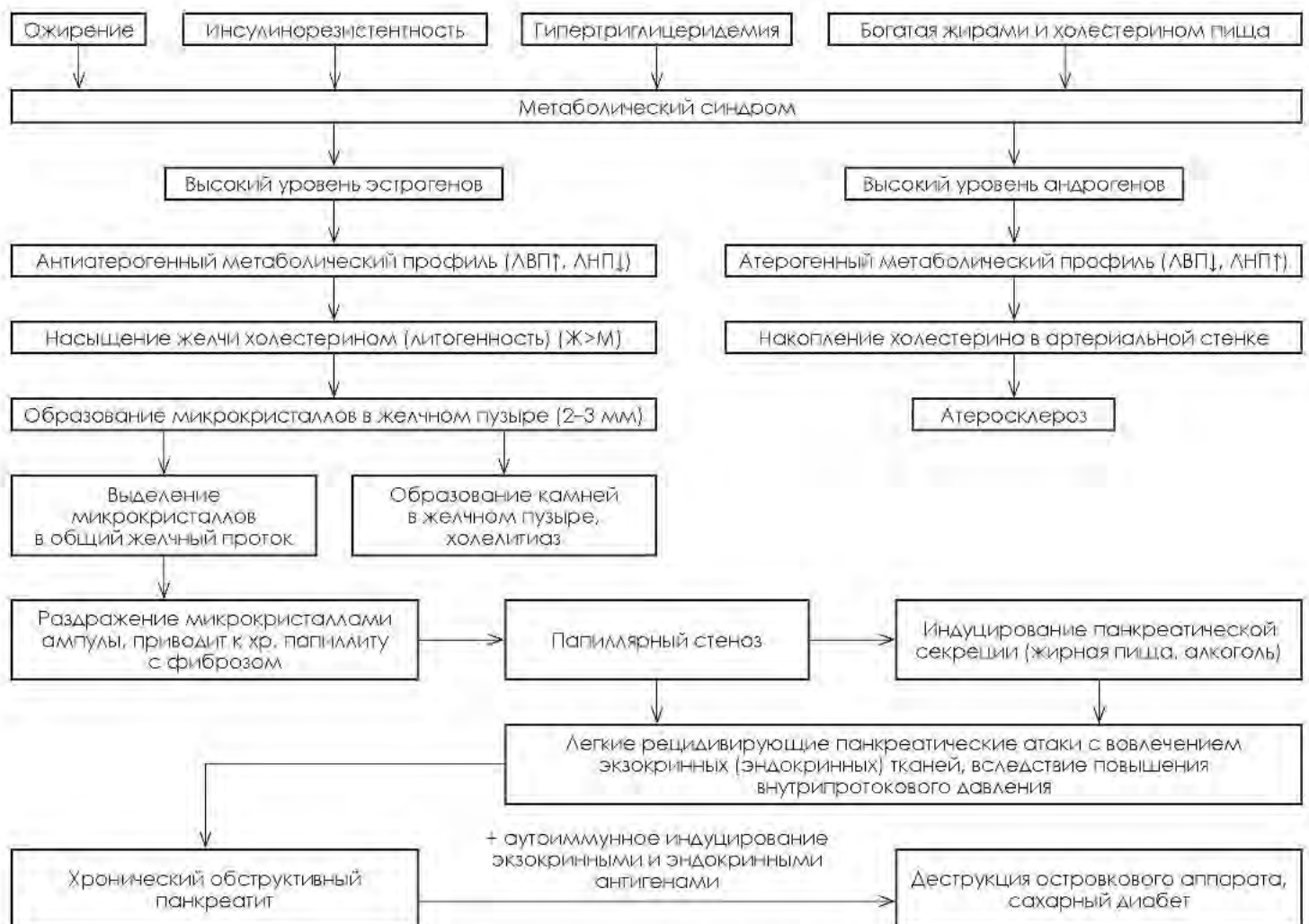


Рис. 2. Патогенез клинических проявлений со стороны органов пищеварения при СД (по J. Keller et al., 2004 [29]).

Прежде всего, развитию и метаболического синдрома, 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 метаболического синдрома 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 панкреатической гипертензии, хронического обструктивного панкреатита. Понятно, что при панкреатите прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, в т. ч. эндокринная. Она включается в патогенез метаболического синдрома, 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 фибрирование и прогрессирование панкреатической недостаточности. В этом случае вновь формирующийся панкреатогенный диабет усугубляет проявления метаболического синдрома (второе патогенетическое кольцо). Во-

обще же ожирение как компонент метаболического синдрома 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 [12]. Эту гипотезу, по большей части подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать на практике при составлении плана обследования и лечения пациентов.

То есть, СД 2-го типа не только самостоятельно, но и в составе метаболического синдрома 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 экзокринной недостаточности ПЖ 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 [4, 10].

Патогенез клинических проявлений, развивающихся при СД как в результате диабетической автономной невро-

патии, так и в результате внешнесекреторной недостаточности ПЖ, представлен на рис. 3. 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.

Совершенно логичным является то, что эти клинические проявления могут быть устранены при лечении ферментными препаратами [8, 31]. Важно, что ферментные препараты 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 статореи) 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 [8]. 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 и, соответственно, купированию болевого синдрома [29]. 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 болей в животе и кишечной диспепсии. Подтверждением целесообразности назначения Креона для купирования кишечных болей и диспепсии является его высокая эффективность в этом отношении у здоровых, употребляющих в пищу большое количество жиров [40]. Эффективность же Креона как средства заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ любого происхождения доказана множеством исследований, соответствующих уровню доказательности А. Результаты этих исследований опубликованы в академических руководствах по панкреатологии [12, 16] и столь убедительны, что Креон — бесспорный лидер среди ферментных препаратов во всем мире. К сожалению, еще не было проведено исследований о влиянии лечения Креоном на абдоминальные проявления СД. Хотя такие исследования очень нужны и перспективны.



Рис. 3. Взаимосвязь метаболического синдрома и панкреатита (по X. У. Клер, 2003 [3]).

ЛИТЕРАТУРА

1. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Что это такое? Как часто встречается? Как диагностируется и лечится? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачам и пациентам / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. С. Ларин, С. В. Скопиненко. — Киев : Твиса, 2005. — 193 с.

2. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы : обзор / Под ред. Б. Н. Маньковского // *Диабет и жизнь*. — 2002. — № 3. Репринт. — С. 1–4.

3. Клер X. У. Хронический панкреатит: современные аспекты патофизиологии и лечения / X. У. Клер // *Материалы V Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины*. — Киев, 2003. — С. 64–66.

4. Ларин А. С. Диагностика и коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом / А. С. Ларин, С. М. Ткач, Т. Ю. Юзвенко // *Сучасна гастроентерологія*. — 2006. — № 3. — С. 42–45.

5. Передерий В. Г. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете /

В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. М. Парунян // *Укр. терапевт. журнал*. — 2004. — № 2. — С. 12–16.

6. 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 / C. Semakula, C. L. Vandewalle, C. F. Van Schravendijk [et al.] // *Pancreas*. — 1996. — Vol. 12. — P. 321–333.

7. Alterations of plasma immunoreactive glucagons-like peptide-I behavior in non-insulin-dependent diabetics / M. Hirota, M. Hashimoto, M. Hiratsuka [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 1990. — Vol. 9. — P. 179–185.

8. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption / P. Lauer, M. R. von der Ohe, J. J. Holst [et al.] // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112. — P. 1624–1634.

9. Bennett P. H. Diabetes in the elderly: diagnosis and epidemiology / P. H. Bennett // *Geriatrics*. — 1984. — Vol. 39. — P. 37–41.

10. Chey W. Y. External pancreatic secretion in diabetes mellitus / W. Y. Chey, H. Shay, C. R. Shuman // *Ann. Intern. Med.* — 1963. — Vol. 59. — P. 812–821.

11. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes / L. Panico, E. Mas, C. Thivolet [et al.] // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. 2316–2323.
12. Clinical Pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J. E. Dominguez-Munoz. — Magdeburg : A Blackwell Publ. Co, 2005. — 535 p.
13. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis / E. Schäfer, Á. Fekete, R. Gasparics [et al.] // *Pancreatology*. — 2006. — Vol. 6. — P. 375.
14. The density, contour, and thickness of the pancreas in diabetics: CT findings in 57 patients / J. P. Gilbeau, V. Poncelet, E. Libon [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 1992. — Vol. 159. — P. 527–531.
15. Differential responses of human pancreatic and biliary secretion to graded ileal lipid perfusion / J. Keller, H. Conrads, H. Goebel [et al.] // *Digestion*. — 1998. — Vol. 59. — P. 206.
16. Diseases of the pancreas / M. W. Büchler, W. Uhl, P. Malfertheiner, M. G. Sarr. — Basel : Freiburg ; Paris [et al.] ; Karger, 2004. — 212 p.
17. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo / R. Ferrer, J. Medrano, M. Diego [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 28. — P. 67–75.
18. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus / K. Nakanishi, T. Kobayashi, H. Miyashita [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 762–766.
19. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus / P. G. Lankisch, G. Manthey, J. Otto [et al.] // *Digestion*. — 1982. — Vol. 25. — P. 210–216.
20. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus / B. M. Frier, J. H. B. Saunders, K. G. Wormsley, I. A. D. Bouchier // *Gut*. — 1976. — Vol. 17. — P. 685–691.
21. Foulis A. K. Histology of the islet in insulin-dependent diabetes mellitus: a positive sequence of events / A. K. Foulis // *Textbook of diabetes* / Ed. J. C. Pickup, G. Williams. — 2nd ed. — Oxford, 1997. — Vol. 15. — P. 24–29.
22. Gepts W. Pathology of the pancreas in juvenile diabetes / W. Gepts // *Diabetes*. — 1965. — Vol. 14. — P. 619–633.
23. Hardt P. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease / P. Hardt, H. Kloer // *Pancreatic disease: towards the year 2000* / Ed. C. D. Johnson, C. W. Imrie. — London et al., 1999. — P. 33–39.
24. Histopathological changes of the pancreas in islet cell antibodies (ICA)-positive subjects before and after the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus / T. Kobayashi, K. Nakanishi, T. Sugimoto [et al.] // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 24A.
25. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion / P. Layer, S. Peschel, T. Schlesinger [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 258. — P. G196–G201.
26. ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas / I. M. Mally, V. Cirulli, A. Hayek, T. Otonkosky // *Diabetologica*. — 1996. — Vol. 39. — P. 474–480.
27. Impaired exocrine pancreatic function in diabetes with diarrhea and peripheral neuropathy / H. El Newihi, C. P. Dodey, C. Saad [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1988. — Vol. 33. — P. 705–710.
28. Influence of glucagons on pancreatic exocrine secretion in man / W. P. Dyck, E. C. J. Texter, J. M. Lasater [et al.] // *Gastroenterology*. — 1970. — Vol. 58. — P. 532–539.
29. Keller J. Acinar-islet interactions: pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus / J. Keller, P. Layer // *Pancreatic disease: basic science and clinical management* / Ed. C. D. Johnson, C. W. Imrie. — London [et al.], 2004. — Vol. 21. — P. 267–278.
30. Konturek S. J. Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by glucagons / S. J. Konturek, J. Tasler, W. Obulowicz // *Digestion*. — 1974. — Vol. 10. — P. 138–149.
31. Layer P. Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease / P. Layer, J. Keller // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 28. — P. 3–10.
32. Löhr M. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy / M. Löhr, G. Kloppel // *Diabetologia*. — 1987. — Vol. 30. — P. 757–762.
33. Low fecal elastase 1 concentration in type 2 diabetes mellitus / W. Rathmann, B. Haastert, A. Icks [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 1056–1061.
34. Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus / A. Icks, B. Haastert, G. Giani, W. Rathmann // *Z. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 823–830.
35. Luminal availability and digestive efficacy of substituted enzymes in pancreatic insufficiency / P. Layer, M. Ohe, G. Groeger [et al.] // *Pancreas*. — 1992. — Vol. 7. — P. 745.
36. Morgenroth K. Pancreatitis / K. Morgenroth, W. Kozuschek. — Berlin ; New York : Walter de Gruyter, 1991. — 120 p.
37. Pancreatic cytochrome: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus / T. Kobayashi, K. Nakanishi, H. Kajio [et al.] // *Diabetologia*. — 1990. — Vol. 33. — P. 363–370.
38. Pancreatic enzyme responses are altered in patients with insulin dependent diabetes mellitus / G. Gröger, J. Keller, C. Bertram [et al.] // *Digestion*. — 1999. — Vol. 60. — P. 378.
39. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / P. D. Hardt, A. Krauss, L. Bretz [et al.] // *Acta Diabetol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 105–110.
40. Pancreatic supplements reduce symptomatic response of healthy subjects to a high fat meal / F. Suarez, M. D. Fevill, J. Adshead [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1317–1321.
41. Peptide YY inhibits interdigestive pancreatic enzyme secretion in humans / D. Grandl, S. Bein, C. Beglinger [et al.] // *Pancreas*. — 1995. — Vol. 11. — P. 430.
42. Pollard H. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test) / H. Pollard, L. Miller, W. Brewer // *Am. J. Dig. Dis.* — 1943. — Vol. 10. — P. 20.
43. Prevalence of the gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults / P. Bytzer, N. J. Talley, M. Leemon [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 1989–1996.
44. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus / S. J. Talley, P. Bytzer, J. Hammer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 1033–1038.
45. The ratios between pancreatic secretory enzymes are modulated by physiologic ileal lipid concentrations / J. Keller, H. Conrads, J. J. Holst [et al.] // *Pancreas*. — 1998. — Vol. 17. — P. 442.
46. Simultaneous observation of endocrine and exocrine functions of the pancreas responding to somatostatin in man / T. Emoto, M. Miyata, M. Izukura [et al.] // *Regul. Pept.* — 1997. — Vol. 68. — P. 1–8.
47. Somatostatin 28 and coupling of human interdigestive intestinal motility and pancreatic secretion / M. von der Ohe, P. Layer, C. Wolny [et al.] // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103. — P. 974–982.
48. Tully G. T. The diabetic coma of acute pancreatitis / G. T. Tully, J. J. Lowenthal // *Ann. Intern. Med.* — 1958. — Vol. 48. — P. 310.

УДК 616.379-008.64-02:616.37

ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ НАОБОРОТ: ВНЕШЕСЕКРЕТОРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕН. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, В. Я. Колкина
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, панкреатогенный сахарный диабет, лечение

Статья представляет собой подробный литературный обзор, в котором проанализированы нормальные физиологические взаимоотношения между экзокринной и эндокринной паренхимой поджелудочной железы. Освещены данные литературы о патогенезе, особенностях клинических проявлений, лечении панкреатогенного сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, развившейся вторично вследствие сахарного диабета. Проведено патогенетическое обоснование целесообразности назначения Креона при сахарном диабете 3-го типа и для лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом.

УДК 616.379-008.64-02:616.37

ПАНКРЕАТОГЕННИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ НАВПАКИ: ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНА НЕДОСТАТНІСТЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІН. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, В. Я. Колкина
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключові слова: підшлункова залоза, зовнішньосекреторна і внутрішньосекреторна функції підшлункової залози, взаємозв'язок екзо- та ендокринної панкреатичної недостатності, панкреатогенний цукровий діабет, лікування

Стаття є докладним літературним оглядом, у якому проаналізовано нормальні фізіологічні взаємини між екзокринною і ендокринною паренхімою підшлункової залози. Висвітлено дані літератури щодо патогенезу, особливостей клінічних проявів, лікування панкреатогенного цукрового діабету і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, яка розвилася внаслідок цукрового діабету. Проведено патогенетичне обґрунтування доцільності призначення Креону при цукровому діабеті 3-го типу і для лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет.

THE OTHER WAY OF PANCREATOGENIC DIABETES MELLITUS: EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY UPON DIABETES MELLITUSN. B. Gubergričs, P. G. Fomenko, V. Y. Kolkina
Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky

Key words: pancreas, exocrine and endocrine functions of the pancreas, interrelations of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, pancreatogenic diabetes mellitus, treatment

The article represents a detailed literature review, which analyses normal physiological interrelations of exocrine and endocrine pancreatic parenchyma. Literature data are elucidated regarding pathogenesis, clinical peculiarities, treatment of pancreatogenic diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency secondary to the diabetes mellitus. A pathogenetic substantiation of reasonability of Creon's indication in type 3 diabetes mellitus and for treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus is conducted.