

УДК 616.379-008.64:616.37-008.64

DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127093

Даминава Л.Т.¹, Муминова С.У.²¹ Ташкентский государственный стоматологический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан² Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Сахарный диабет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (обзор литературы)

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(1):55-58. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127093

Резюме. В настоящее время все большее значение придается исследованию проблемы экзокринной панкреатической недостаточности, которая наблюдается у значительного количества больных сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа и может потенциально влиять на компенсацию СД. Механизм снижения внешней секреции поджелудочной железы при СД связан с дисбалансом ингибирующих и стимулирующих панкреатическую секрецию гормонов, с фиброзом железы в результате диабетической ангиопатии. При СД 2-го типа в патогенезе внешнесекреторной панкреатической недостаточности принимают участие механизмы, являющиеся следствием метаболического синдрома. Заместительную ферментную терапию следует рассматривать как один из перспективных методов лечения больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет; внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы; взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности; обзор

Сахарный диабет (СД) является глобальной и одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время около 415 млн человек в мире страдают СД, каждый год количество больных увеличивается на 5–7 %, и к 2040 г., как ожидается, этот показатель достигнет 642 млн (International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th edition, 2015). Как известно, СД делится на два основных типа. На долю СД 1-го типа приходится 5–10 % от всех случаев, он связан с аутоиммунной деструкцией панкреатических бета-клеток островков Лангерганса и абсолютной недостаточностью секреции инсулина. СД 1-го типа обычно начинается в молодом возрасте и характеризуется наличием выраженных клинических проявлений и ранним развитием осложнений. СД 2-го типа наблюдается у 90–95 % больных, связан с развитием инсулинорезистентности и обычно дебютирует в зрелом возрасте. Длительная гипергликемия как следствие СД вызывает тяжелое повреждение различных тка-

ней организма, проявляющееся такими длительно протекающими хроническими патологическими состояниями, как кардиомиопатия, ангиопатия, нейропатия, нефропатия, ретинопатия, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) и слюнных желез [1]. Экзокринная панкреатическая недостаточность у больных СД не всегда своевременно привлекает внимание врачей, поэтому она часто остается недиагностированной, продолжает развиваться, что приводит к нарушению обмена веществ в организме. При легкой степени экзокринной недостаточности наблюдаются непереносимость жирной пищи, тошнота, нарушение стула, вздутие живота и другие диспептические явления. Указанные симптомы нередко принимают за диабетическую гастро-, энтеропатию, тогда как в ряде случаев они связаны с внешнесекреторной недостаточностью железы [2–4]. Типичными клиническими проявлениями панкреатической недостаточности являются учащенный кашицеобразный стул серого цвета с жирным блеском, полифека-

лия. Последствиями нарушенного переваривания и всасывания нутриентов являются снижение массы тела, гипопроteinемия и мышечная атрофия, гиповитаминозы, железодефицитная анемия и нейропатия, электролитные расстройства, гипокальциемия и остеопороз, нарушение зрения, поражения кожи. Нарушения обмена веществ создают проблемы контроля глюкозы в крови, что не только существенно ухудшает качество жизни больных СД, но и может осложнить его течение [5].

Развитие экзокринной недостаточности поджелудочной железы при СД обусловлено тесной анатомической и физиологической взаимосвязью экзокринной и эндокринной частей ПЖ [6, 7].

ПЖ — уникальный орган, обладающий как экзокринной, так и эндокринной функцией. Главными структурными компонентами, ответственными за экзокринную функцию ПЖ, являются ацинусы (образования, выделяющие ферменты) и система протоков (область, где секретируются бикарбонат, ионы и жидкость). Эндокринная ткань в виде островков Лангерганса состоит из групп гормоносекретирующих клеток и занимает определенную часть долек ПЖ. Они составляют только 2 % от общего объема ПЖ. Экзокринная и эндокринная части ПЖ тесно взаимосвязаны и обладают взаимным влиянием друг на друга в процессе работы всего органа. Значительная недостаточность одной из функций может привести к недостаточности другой [8, 9].

Распознанные изменения структуры и функции экзокринной части ПЖ, идентифицированные у больных СД, проявляются как в снижении ацинарной секреции основных пищеварительных панкреатических ферментов (амилазы, липазы, трипсина), так и в неспособности секретировать адекватный объем панкреатического сока. Действительно, у большого количества больных СД наблюдается значительное снижение не только эндокринной, но и экзокринной функции ПЖ, что было впервые показано Н. Pollard и соавт. еще в 1943 г.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что при СД 1-го и 2-го типов частота возникновения экзокринной недостаточности ПЖ разной степени тяжести колеблется от 40 до 60 % [10]. В ряде исследований было выявлено, что нарушение экзокринной функции ПЖ — характерная черта СД 1-го типа, встречающаяся в 20–70 % случаев. У пациентов с СД 2-го типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже — в 15–63 % случаев [11, 12]. При обследовании больных СД 2-го типа с диареей и периферической нейропатией оказалось, что нарушение экзокринной функции железы отмечалось у всех таких пациентов [13]. По сообщениям одних исследователей, с длительностью СД увеличивается вероятность панкреатической недостаточности [10]. Другие авторы отмечают, что зависимости между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности нет [14].

Патогенез экзокринной недостаточности ПЖ при СД до конца не выяснен. В научной литературе обсуждаются несколько гипотез патогенеза. Основным положением генеза экзокринной недостаточности ПЖ при СД является теория дисбаланса гормонов, регулирующих функцию экзокринной ткани ПЖ: снижение продукции инсулина, повышение содержания глюкагона и соматостатина. Исследователи считают, что инсулин обладает трофическим эффектом на панкреатическую ацинарную ткань, и его недостаток может быть причиной атрофии ПЖ.

Также показано, что у экспериментальных животных и у больных СД глюкагон приводил к снижению выработки ферментов панкреатического сока: в малых дозах — трипсина и липазы, а в больших дозах — амилазы. Соматостатин значимо подавлял как базальную, так и стимулированную секрецию ПЖ [16, 17]. Ряд ученых считают, что фиброз и атрофия ПЖ могут быть следствием диабетического ацидоза, диабетической ангиопатии и автономной нейропатии, из-за которых ухудшается кровоснабжение ПЖ, нарушаются энтеропанкреатические рефлекссы [14, 15]. Широко обсуждаются в литературе аутоиммунные механизмы развития экзокринной недостаточности ПЖ при СД 1-го типа. L. Panicot и соавт. (1999) обнаруживали у 75 % пациентов с СД 1-го типа в крови антитела к панкреатической липазе. Эти же антитела выявляют у 30 % родственников первой степени родства с больными СД 1-го типа и только у 10 % здоровых, не являющихся родственниками таких больных.

В патогенезе внешнесекреторной недостаточности ПЖ большое значение имеет не только сам СД, но и компоненты метаболического синдрома (МС) [10]. Развитию и МС, и панкреатита способствует избыточное потребление жирной пищи, алкоголь. Поступающий с пищей холестерин в основном выделяется в желчь, перенасыщая ее, образуются микролиты, которые травмируют фатеров сосок, возникает папиллостеноз. Он, в свою очередь, способствует развитию внутрипротоковой панкреатической гипертензии и хронического обструктивного панкреатита [11]. Выявлено, что внешнесекреторная панкреатическая недостаточность формируется приблизительно в трети случаев у больных ожирением [22]. Ожирение как компонент МС и само по себе способствует снижению внешней секреции ПЖ, вероятно, из-за ее липоидоза. Другие авторы считают, что немалая часть случаев экзокринной недостаточности железы у больных СД обусловлена именно хроническим панкреатитом, то есть эти больные изначально страдают панкреатитом, а следствием является снижение как экзо-, так и эндокринной функции ПЖ [13]. По мнению авторов, это может объяснить часто встречающиеся выраженные морфологические изменения паренхимы ПЖ и ее протоковой системы при СД [11].

Клинические проявления экзокринной недостаточности ПЖ у больных СД многочисленны.

Степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД чаще бывает легкой или умеренной, тяжелая недостаточность с выраженной стеатореей встречается сравнительно редко.

Для выявления нарушенной экзокринной функции ПЖ применяются прямые и непрямые методы обследования. Прямые методы основаны на непосредственном определении активности ферментов в дуоденальном содержимом, непрямые — на оценке степени расщепления ферментами ПЖ субстратов желудочно-кишечного тракта. Прямые методы связаны с проведением дуоденального зондирования с забором панкреатического сока, они инвазивны и сложны. Непрямые методы неинвазивны и более доступны для повседневного применения. К непрямым методам относится копрологическое исследование, которое до настоящего времени является самым доступным методом, подтверждающим внешнесекреторную недостаточность ПЖ. Визуально каловые массы объемны, сероватого цвета, имеют салыный вид, появляется зловонный гнилостный запах. В каловых массах наблюдается наличие нейтрального жира (стеаторея 1-го типа), жирных кислот, мыл (стеаторея 2-го типа), нейтрального жира, жирных кислот и мыл (стеаторея 3-го типа), большого количества мышечных волокон (креаторея). Амилорея — наличие в испражнениях большого количества крахмальных зерен, которое свидетельствует о нарушении расщепления углеводов у больных с панкреатической недостаточностью, выявляется редко. На точность данного метода влияют состояние моторики кишечника, объем выделяемой желчи в просвет кишечника, ее качественный состав, наличие воспалительных процессов в кишечнике и др. [12, 14]. Исследование кала на копрологию следует проводить до назначения панкреатических ферментов.

В последние годы в качестве нового золотого стандарта стали рассматривать метод диагностики экзокринной недостаточности ПЖ, который заключается в определении уровня фекальной эластазы 1 — протеолитического фермента, обладающего высокой стабильностью при транзите через желудочно-кишечный тракт в кале. При помощи данного теста определяется уровень только человеческой эластазы, поэтому проводимая пациенту заместительная терапия не влияет на результаты. Тест доказал свою высокую специфичность (94 %) и чувствительность (95 %) [15].

Основным методом коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ является применение заместительной ферментной терапии. Важнейшее значение имеет восполнение дефицита липазы — незаменимого фермента, вырабатывающегося практически исключительно ПЖ. Поэтому при выборе ферментного препарата для коррекции панкреатической недостаточности его активность принято оценивать прежде всего в липазных единицах, что нередко указывается также в названии лекарственного средства. Фер-

ментные препараты принято дозировать в единицах активности; оценивается протеолитическая, липолитическая и амилолитическая активность, которая у разных препаратов неодинакова [2, 4, 16]. Фармакологическая активность ферментных препаратов в значительной степени зависит от лекарственной формы. Существуют две основные лекарственные формы ферментных препаратов — таблетированные и инкапсулированные мини-микросферы. Существенными недостатками таблеток в энтеросолюбильной оболочке являются активация в самом начале тонкой кишки и недостаточно однородное перемешивание с принятой пищей. Мини-микросферические препараты панкреатина имеют кислотоустойчивое, энтеросолюбильное покрытие, хорошо перемешиваются с пищей, имеют большую площадь контакта ферментов с химусом. Мини-микросферы имеют диаметр 1,0–1,2 мм. Размер этих частиц имеет важное значение для повышения доступности фермента в фазе пищеварения, так как для прохождения из желудка через пилорическую часть с твердой пищей размер микросфер должен составлять $1,4 \pm 0,3$ мм [2, 8].

Таким образом, внешнесекреторная недостаточность ПЖ наблюдается у большинства больных СД. На наличие панкреатической недостаточности должны быть протестированы в первую очередь дети и подростки с плохо контролируемым СД 1-го типа. У пациентов с СД 2-го типа, особенно при плохом метаболическом контроле или при необъяснимой потере веса, должна определяться экскреторная функция поджелудочной железы. Тучный пациент с СД 2-го типа тоже должен проверять свою панкреатическую функцию, особенно если у него отмечаются жирный стул или авитаминоз, плохие показатели глюкозы крови и при необъяснимом ухудшении контроля глюкозы. При выявлении явной панкреатической недостаточности необходимо проводить коррекцию и назначать ферментные препараты. Коррекция экзокринной недостаточности ПЖ с помощью ферментных препаратов позволяет добиться улучшения клинического течения СД у большинства больных, поэтому заместительную ферментную терапию следует рассматривать как один из перспективных методов лечения больных СД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Gubergits NB. *Modern Achievements of European Pancreatology (Following 44th Meeting of European Pancreatic Club)*. *Gastroenterolog a*. 2013;(47):13-18. (in Russian).
2. Demicheva TP, Tsimmerman IY. *Condition of exocrine function of pancreas among patients with pancreatic diabetes and chronic pancreatitis*. *Meditsinskii al'manakh*. 2011;(2):66-67. (in Russian).

3. Larin AS, Tkach SM, Yuzvenko TYu. Diagnostics and correction of pancreas exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2006;(5):34-37. (in Russian).
4. Nagornaya NV, Limarenko MP. Exocrine function of pancreas and methods of its estimation. *Zdorov'e rebenka*. 2012;(43):61-67. (in Russian).
5. Tkach SM, Shvets OV. Modern Approaches to Optimization of the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Gastroenterologija*. 2014;(51):13-18. (in Russian).
6. Ferrer R, Medrano J, Diego M, et al. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo. *Int J Pancreatol*. 2000 Aug;28(1):67-75. doi: 10.1385/IJGC:28:1:67.
7. Dominguez-Munoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jul;9(7):541-6. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.027.
8. Schafer E, Fekete A, Gasparics R, et al. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2009;6:375.
9. Williams AJ, Thrower SL, Sequeiros IM, et al. Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):E2109-13. doi: 10.1210/jc.2012-1815.
10. Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 Sep;29(5):517-22. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283639326.
11. Eberhard D, Lammert E. The pancreatic beta-cell in the islet and organ community. *Curr Opin Genet Dev*. 2009 Oct;19(5):469-75. doi: 10.1016/j.gde.2009.07.003.
12. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle FG. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:595649. doi: 10.1155/2015/595649.
13. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 May;28(4):338-42. doi: 10.1002/dmrr.2260.
14. Gaglia JL, Guimaraes AR, Harisinghani M, et al. Noninvasive imaging of pancreatic islet inflammation in type 1A diabetic patients. *J Clin Invest*. 2011 Jan;121(1):442-5. doi: 10.1172/JCI44339.
15. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon*. 2014 Dec;60(12):530-50. doi: 10.1016/j.disamonth.2014.11.002.
16. Coppieters KT, Dotta F, Amirian N, et al. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. *J Exp Med*. 2012 Jan 16;209(1):51-60. doi: 10.1084/jem.20111187.

Получено 16.11.2017 ■

Дамінова Л.Т.¹, Мумінова С.У.²¹ Ташкентський державний стоматологічний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан² Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Цукровий діабет й екзокринна недостатність підшлункової залози (огляд літератури)

Резюме. На сьогодні все більше значення надається дослідженню проблеми екзокринної панкреатичної недостатності, що спостерігається в значній кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го і 2-го типу і може потенційно впливати на компенсацію ЦД. Механізм зниження зовнішньої секреції підшлункової залози при ЦД пов'язаний із дисбалансом інгібуючих і стимулюючих панкреатичну секрецію гормонів, із фіброзом залози в результаті діабетичної ангіопатії. При ЦД 2-го типу в

патогенезі зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності беруть участь механізми, що є наслідком метаболічного синдрому. Замісну ферментну терапію слід розглядати як один із перспективних методів лікування хворих на ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет; зовнішньосекреторна і внутрішньосекреторна функції підшлункової залози; взаємозв'язок екзо- й ендокринної панкреатичної недостатності; огляд

L.T. Daminova¹, S.U. Muminova²¹ Tashkent State Stomatological Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency (review of literature)

Abstract. Currently, an increasing importance is given to the study of the problem of exocrine pancreatic insufficiency, which is observed in a significant number of patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2 and can potentially affect the compensation of DM. The mechanism of reducing the external secretion of the pancreas in DM is associated with an imbalance of inhibitory and stimulating pancreatic secretion of hormones, with fibrosis of the gland as a result of diabetic

angiopathy. In type 2 DM, the mechanisms that result from the metabolic syndrome are involved in the pathogenesis of exocrine pancreatic insufficiency. Enzyme replacement therapy should be considered as one of the promising methods of treating DM patients.

Keywords: diabetes mellitus; exocrine and endocrine functions of the pancreas; correlation of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency; review