



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

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

Проанализированы нормальные физиологические взаимоотношения между экзокринной и эндокринной паренхимой поджелудочной железы (ПЖ). Приведены данные литературы о патогенезе, особенностях клинических проявлений, лечении панкреатогенного сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности ПЖ, развившейся вторично вследствие сахарного диабета. Установлено, что фекальная эластаза-1 является идеальным биомаркером для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Приведены результаты исследований, которые свидетельствуют о тесной связи между сахарным диабетом и низким уровнем фекальной эластазы-1, а также о прямо пропорциональной корреляции между содержанием фекальной эластазы-1 и уровнями С-пептида, липазы, С-реактивного белка, суммарного 25(ОН) витамина D, индексом массы тела. Представлены данные о существовании 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. Освещена концепция ацинарно-островково-ацинарной оси. Таким образом, экзокринную недостаточность ПЖ можно рассматривать как осложнение сахарного диабета. Приведено патогенетическое обоснование целесообразности назначения «Креона» при сахарном диабете 3 типа и для лечения экзокринной недостаточности ПЖ у больных сахарным диабетом. Доказана безопасность терапии панкреатином для пациентов с сахарным диабетом и экзокринной дисфункцией ПЖ.

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 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 ин-

тереса диабетологов. Однако на современном этапе развития медицинской науки приходит понимание того, что поскольку эти отделы ПЖ являются частью одного органа, нарушение экзо- и эндокринной функции следует рассматривать целостно в рамках так называемой ацинарно-островково-ацинарной (АОА) оси [56, 57].

В настоящее время хорошо известны механизмы возникновения вторичного, то есть панкреатогенного, сахарного диабета (СД) у больных хроническим панкреатитом, который также называют СД 3 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 впервые было показано Н. Pollardy и соавт. в 1943 г. [58]. Более того, у больных СД наблюдают достаточно выраженные морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ [34]. Патологические механизмы, вызывающие развитие внешнесекреторной недостаточности ПЖ, не полностью изучены, но известно, что 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 (спастические кишечные боли, метеоризм, урчание, нарушение 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 [2, 11, 65]. Это заставляет более тщательно разобрань патогенез и средства лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ, развившейся в результате СД.

Особенности строения и нормальной физиологии поджелудочной железы

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 5 тыс. эндокринных клеток, в том числе клетки, синтезирующие и секретирующие инсулин, амилин (β -клетки), глюкагон (α -клетки), соматостатин (δ -клетки), панкреатический полипептид (ПП) и аденомедуллин (РР/Р-клетки). Их количество в панкреатических островках составляет, соответственно, 68, 20, 1 и 2 %. Недавно также обнаружены ϵ -клетки, продуцирующие грелин. Каждый гормон, вырабатываемый ПЖ, имеет огромное значение для организма. Так, инсулин, секретируемый β -клетками, принимает участие в регуляции экзокринной секреции ПЖ: он стимулирует базальную

секрецию амилазы и секретог-стимулированную секрецию амилазы [67]. В условиях *in vivo* доказано ингибирующее влияние глюкагона на панкреатическую секрецию. Предполагается, что это воздействие может быть опосредовано стимуляцией выброса соматостатина. Последний обнаруживают в δ -клетках ПЖ, тонком кишечнике и нервных терминалях. Он ингибирует экзокринную секрецию ПЖ в островково-ацинарной оси, но механизм этого тормозного влияния в настоящее время 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]. Панкреатический полипептид поступает в кровоток только после еды. Натощак эндогенный ПП высвобождается циклично, его поступление в кровь тесно связано с деятельностью циклического мигрирующего моторного комплекса в двенадцатиперстной кишке (ДПК). 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 β -клетках в ответ на прием пищи, считается мощным ингибитором стимулированной секреции панкреатических ферментов. Панкреастатин, обнаруживаемый в α -, β - и δ -клетках островков, препятствует высвобождению инсулина, индуцированному физиологическими и гормональными стимулами. Известны 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].

Важной 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 данным, кровоток в ПЖ направлен от островков к ацинусам. Инсу-

ло-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). Такая особенность кровоснабжения приводит к высокой концентрации гормонов (в том числе инсулина) в экзокринной части ПЖ по сравнению с общим кровотоком. Предполагают, что упомянутая 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 не определены, но, возможно, данное воздействие опосредуется через мембранные контакты соседних клеток, паракринное взаимодействие неконтактирующих клеток, а также за счет микроваскулярных портальных взаимоотношений [6]. Другие авторы приводят данные, свидетельствующие о существовании 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 [57]. Поэтому, описывая тесные внутрипанкреатические взаимоотношения экзо- и эндокринной паренхимы ПЖ, некоторые исследователи говорят о существовании АОА-оси, обеспечивающей утилизацию глюкозы посредством инсулин-зависимого (в мышечной и жировой ткани) и амилазо-зависимого (в кишечнике с обязательным участием его микрофлоры) механизмов [57]. 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 приведены 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 на синтез амилазы (особенность, получившая широкую известность под названием «гало-феномен»).

Эпидемиология

По мнению N. Ewald и соавт., представивших обзор литературы за последние 10 лет по проблеме панкреатогенного СД, СД 3 типа встречается значительно чаще, чем СД 1 типа, и часто неправильно интерпретируется [18]. Панкреатогенный диабет следует подозревать в каждом случае впервые выявленного СД. Исследователи настаивают на обязательном определении степени ЭНПЖ, уточнении уровня гликемии, С-пептида, HbA1c, 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]. Степень снижения продукции разных ферментов отличается: например, при ИЗСД в большей степени страдает продукция протеолитических ферментов. Кроме того, нарушается реакция на разные стимуляторы панкреатической секреции [26].

У больных СД 2 типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже — у 15–73 % [28, 60]. Однако при обследовании больных СД 2 типа с диареей и периферической невропатией установлено, что нарушение экзокринной функции ПЖ имеет место у всех пациентов, а продукция амилазы и бикарбонатов при введении разных стимуляторов составляла всего 40 % от нормы [15].

В последние годы с введением в широкую клиническую практику беззондового метода исследования панкреатической секреции (определение панкреатической фекальной эластазы-1 (ФЭ-1)) увеличилось количество исследований внешнесекреторной функции ПЖ при СД. Такие исследования проводятся и в Украине. Так, В. Г. Передерий и соавт. (2004) [8] обследовали 35 больных с ИЗСД и 92 больных с СД 2 типа. Снижение уровня ФЭ-1, то есть наличие панкреатической недостаточности, обнаружено соответственно в 57,1 и 53,3 % случаев, то есть у 54,3 % всех обследованных больных СД. В той же клинике В. Гдаль и соавт. (2001) [1] обследовали 18 больных СД 1 и 2 типов, которым проводили оценку продукции липазы ПЖ с помощью ¹³С-триглицеридного дыхательного теста. У 16 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.

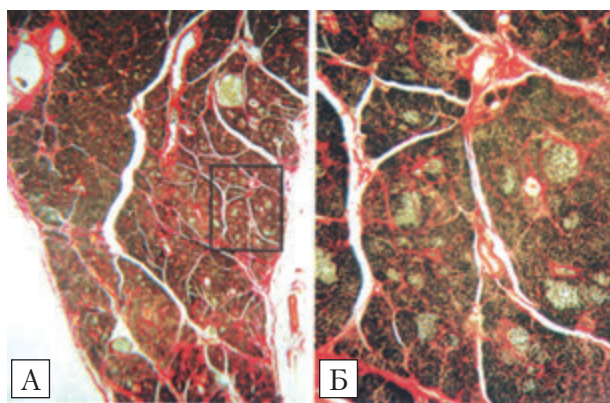


Рис. 1. Участок скопления панкреатических островков в задненижней части головки железы [3]. Фотография сагиттальной гистотопограммы головки. Окраска по Ван-Гизону: А — обзорный снимок; Б — участок задненижней части головки



Рис. 2. Человеческий внутрилобулярный островок (II), расположенный глубоко в экзокринной дольке (EL) поджелудочной железы [52]. Глубоко расположенный островок имеет большое количество инсуло-ацинарных портальных сосудов (наконечник стрелки), которые продолжают в лобулярные капилляры (EL): ia — афферентные сосуды островков

В настоящее время проведено большое количество исследований частоты внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД с помощью как золотого стандарта — прямого зондового метода (секретин-панкреозиминового теста (СПЗТ)), так и 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 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 обнаружива-

ют при длительности диабетического анамнеза более 10 лет [2, 5]. Другие авторы не выявили зависимость между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности [22, 39]. По мнению некоторых авторов, внешнесекреторная функция ПЖ чаще страдает у пациентов с СД зрелого возраста [9], другие указывают на возможность панкреатической недостаточности у молодых больных с СД [2].

Морфологические изменения экзокринной ткани поджелудочной железы при сахарном диабете

ПЖ у больных СД имеет меньший размер по сравнению со здоровыми лицами, что объясняют инволюцией экзокринной ткани железы [46]. Чаще более выраженной оказывается атрофия в области тела ПЖ у больных ИЗСД, чем у больных СД 2 типа [24]. Убедительных данных о зависимости между морфологическими изменениями ПЖ и длительностью СД, а также возрастом пациента нет [46], но 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 59 % больных СД 2 типа с ICA в крови и 9 % больных СД 2 типа без ICA [53]. Кроме изменений протоков ПЖ, у больных ИЗСД при морфологическом исследовании выявляют фиброз и жировую инфильтрацию ПЖ [23, 34].

При морфологическом исследовании ПЖ при ИЗСД установлено, что ацинарные клетки, расположенные вокруг островков, атрофируются, что можно объяснить 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 приводит к внешнесекреторной недостаточности ПЖ [2].

Анализ аутопсийного материала, полученного у пациентов, страдавших ЭНПЖ и ИЗСД, выявил значительное уменьшение количества островков и зон β -клеток, достоверное снижение количества зон, содержащих α -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 им-

Таблица 1. **Частота внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете** (по J. E. Dominguez-Munoz, 2005, с дополнениями)

Исследование	Количество больных	Частота панкреатической недостаточности, %	Метод исследования
Инсулинозависимый сахарный диабет			
B. M. Frier и соавт., 1976 [22]	20	80	СПЗТ
P. G. Lankisch и соавт., 1982 [39]	53	43	СПЗТ
P. D. Hardt и соавт., 1999 [27]	128*	74	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt и соавт., 2000 [28]	114*	57	Эластаза-1
W. Rathmann и соавт., 2001 [60]	112	26	Эластаза-1
В. Г. Передерий и соавт., 2004 [8]	35	57	Эластаза-1
А. С. Ларин и соавт., 2006 [5]	74	51	Эластаза-1
N. Ewald и соавт., 2007 [17]	546	21,1 (тяжелая)	Эластаза-1
Сахарный диабет 2 типа			
P. D. Hardt и соавт., 1999 [27]	128*	36	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt и соавт., 2000 [28]	114*	35	Эластаза-1
A. Icks и соавт., 2001 [30]	544	12	Эластаза-1
В. Г. Передерий и соавт., 2004 [8]	92	53	Эластаза-1
А. С. Ларин и соавт., 2006 [6]	82	56	Эластаза-1
R. Kangrga и соавт., 2016 [31]	48*	33,3	Эластаза-1
B. Lindkvist и соавт., 2018 [45]	309	5,2 (легкая), 4,9 (среднетяжелая)	Эластаза-1
N. R. Prasanna Kumar и соавт., 2018 [59]	88	47,7 (среднетяжелая), 34,1 (тяжелая)	Эластаза-1

СПЗТ — секретин-панкреозиминный тест.

* Обследованы больные с СД как 1 типа, так и 2 типа.

мунных реакций при ИЗСД в отношении экзокринной ткани ПЖ и в частности β -клеток.

Недавно опубликованный обзор, проведенный S. Mohapatra и соавт., обобщил современные данные о структурных и функциональных изменениях, происходящих в экзокринной паренхиме ПЖ [50]. Авторы привели убедительные данные об уменьшении массы и объема ПЖ у больных СД 1 типа ($p < 0,005$) и 2 типа по сравнению со здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту, соотношению полов, индексу массы тела (ИМТ). Анализ данных аутопсий ($n = 1272$) подтвердил, что на фоне СД происходят значимые гистологические изменения в ткани ПЖ: развивается интраацинарный фиброз разной степени выраженности, появляется незначительная воспалительная инфильтрация с гиалинизацией артерий без значимых изменений панкреатического протока. Основываясь на полученных данных, ученые считают, что умерен-

ный/выраженный субклинический фиброз ПЖ, развивающийся на фоне СД как 1, так и 2 типа, является причиной возникновения и развития экзокринной дисфункции ПЖ средней степени тяжести даже при отсутствии клинических или гистологических признаков хронического панкреатита. Выявленный феномен S. Mohapatra и соавт. назвали «диабетической экзокринной панкреатопатией».

Патогенез

Как указано выше, патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД окончательно не установлен, однако подчеркивается многофакторность механизмов, определяющих возникновение ЭНПЖ на фоне СД [73]. Одну из главных ролей в развитии ЭНПЖ играет атрофия ПЖ. Учитывая трофическое действие инсулина на ацинарную ткань ПЖ через инсуло-ацинарную портальную систему, ученые предпола-

гают, 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 такие 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, у экспериментальных животных и больных СД глюкагон в малых дозах приводил к снижению выработки трипсина и липазы, а в больших дозах — также амилазы [14, 20]. Более того, выдвинута гипотеза, что глюкагон может способствовать развитию атрофии ПЖ [39]. Соматостатин уменьшает базальную панкреатическую секрецию на 50 % и четко подавляет стимулированную секрецию ПЖ [16, 69].



Рис. 3. Дисбаланс между гормонами, стимулирующими секрецию поджелудочной железы (зеленые стрелки) и ингибирующими ее (красные стрелки), при сахарном диабете (по J. Keller и соавт., 2004 [34]; H. Beger [67]). Ацинарные клетки уменьшены в размере, в них снижено количество зимогенных гранул (изображение ацинуса — по K. Morgenroth и соавт., 1991 [51])

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. С другой стороны, вероятно, что в условиях длительной гиперинсулинемии (имеющей место при ожирении и СД 2 типа) и гиперстимуляции панкреатических ацинарных клеток гормоны, вырабатываемые островками, вступают в контакт с ацинусами, ослабляя синтез ферментов ПЖ. Эти данные позволяют предположить, что дисбаланс между гормонами островков ПЖ является одной из главных причин панкреатической недостаточности при СД (см. 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 обнаруживают 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 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 и только у 10 % здоровых лиц, не являющихся родственниками больных ИЗСД [54]. В развитии панкреатической недостаточности предполагают также патогенетическую роль антицитокератин-аутоантител [36, 37].

По нашему мнению, важные данные получены С. Semakula и соавт. (1996) [63], которые установили, что при ИЗСД у 10 % больных регистрируют повышенный уровень липазы или амилазы в крови и высокий титр аутоантител к островковым клеткам. У 20 % больных активность липазы или амилазы в крови была снижена. Авторы предполагают, что повышенное содержание ферментов в крови может свидетельствовать о повреждении ацинарных клеток, тогда как сниженный уровень ферментов — об уменьшении выраженности гало-эффекта.

Роль аутоиммунных механизмов в развитии панкреатической недостаточности при СД не до конца выяснена. Возможно, аутоиммунные меха-

низмы 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. Это подтверждено в работе J. Ross и соавт. [61]. Обследовав больных СД 1 типа с длительностью заболевания < 3 мес (n = 70), > 3 мес (n = 57), а также лиц без СД, но с аутоантителами, характерными для СД 1 типа (n = 56), и здоровых добровольцев (n = 110), исследователи установили интересный факт [61]. Оказалось, что минимальный уровень активности амилазы и липазы в крови регистрировали у больных СД 1 типа, в том числе с небольшой длительностью заболевания, по сравнению с участниками, имевшими аутоантитела, но не страдавшими СД. Основываясь на полученных данных, авторы предположили, что снижение продукции панкреатических ферментов может быть предиктором развития и прогрессирования СД 1 типа.

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

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

Автономная невропатия является 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. Поэтому у больных с автономной невропатией нарушается реакция панкреатической секреции на холецистокинин и его аналоги. Например, у больных СД 2 типа снижена продукция ферментов ПЖ в ответ на стимуляцию холецистокинином и введение аминокислот [15]. Следовательно, автономная невропатия нарушает энтеропанкреатические рефлекс [61].

У больных СД наблюдают нарушения выработки панкреатического полипептида, кишечных гормонов (мотилина), оказывающих 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 и соавт. [66], попытавшихся суммировать имеющиеся данные, схематично патогенез ЭНПЖ при СД выглядит следующим образом (рис. 4).

В развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ большое значение имеет не только СД, но и метаболический синдром (МС), компонентом которого является СД 2 типа. Такую концепцию представил профессор Х. У. Клер (Германия) в своей лекции на V Национальной школе гастроэнтерологов и гепатологов Украины (Киев, 2003) [4] (рис. 5).

Прежде всего развитию и МС, и панкреатита как острого, так и хронического способствует избыточное потребление жирной пищи и алкоголя. Этому же способствует современный «американский» стиль питания в фастфудах типа

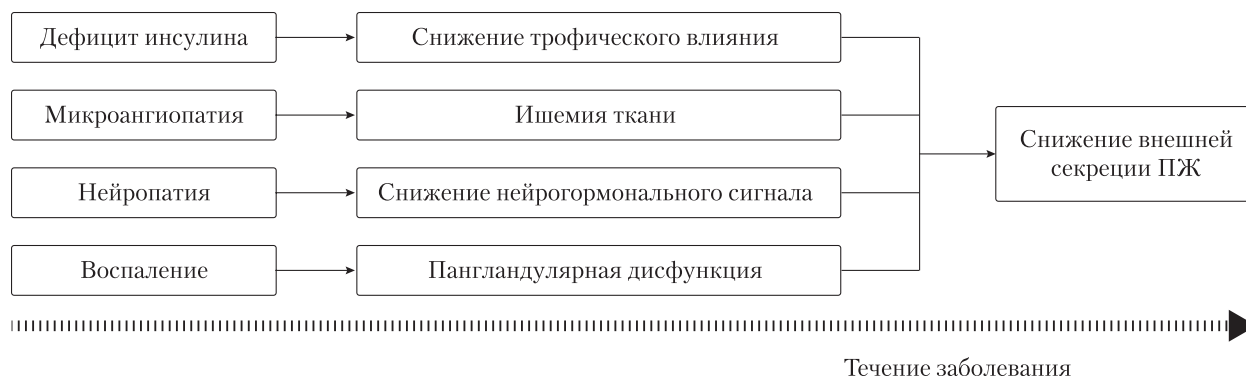
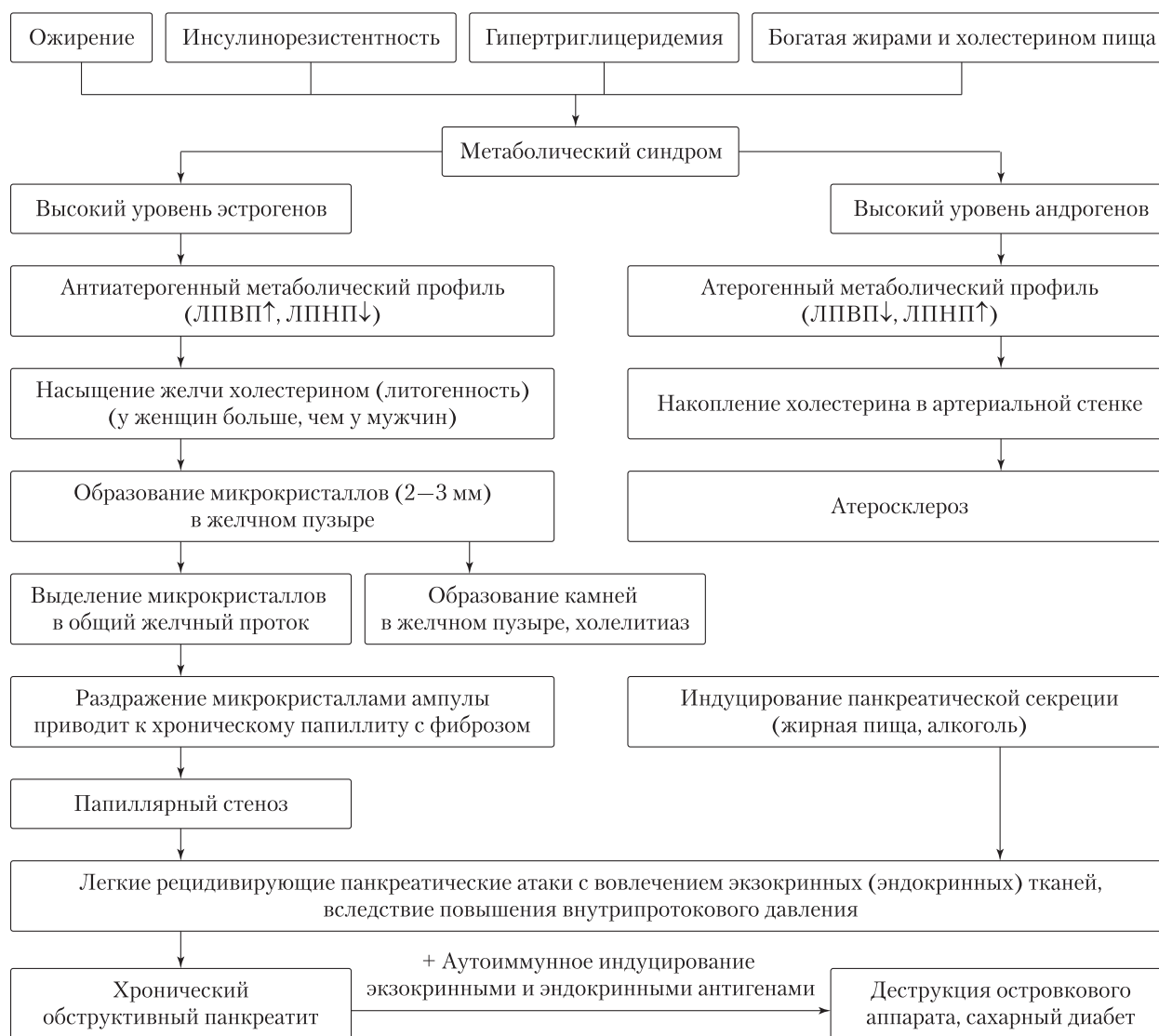


Рис. 4. Патогенез ЭН поджелудочной железы при сахарном диабете (по R. Talukdar и соавт., 2017 [66])



ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Рис. 5. Патогенез клинических проявлений со стороны органов пищеварения при сахарном диабете (по J. Keller и соавт., 2004 [34])

Мак-Доналдс и др. При развитии МС нарушается гормональный профиль с повышением уровня в крови эстрогенов или андрогенов. При увеличении 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 том числе

эндокринная. Она включается в патогенез МС, усугубляя проявления СД. Таким образом формируется первое 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 диабет усугубляет проявления МС (второе патогенетическое кольцо). Ожирение как компонент МС 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 [7]. Кроме папиллостеноза, о котором упомянуто выше, развитию панкреатита способствует желчнокаменная болезнь, которая является общепризнанным этиологическим фактором острого и хронического панкреатита [13]. Эту гипотезу, по большей части подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать при составлении плана обследования и лечения пациентов.

Таким образом, СД 2 типа не только сам по себе, но и как компонент МС участвует в развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Но не столько через дисбаланс инсулина и контринсулярных гормонов, диабетическую ангиопатию и т. д., сколько через формирование хронического панкреатита. Мы считаем, что немалая часть случаев ЭНПЖ у больных СД обусловлена именно хроническим панкреатитом: эти больные изначально страдают панкреатитом, а результатом является снижение как экзо-, так и эндокринной функций ПЖ, то есть СД 3 типа. Может быть поэтому при СД часто встречаются выраженные морфологические изменения паренхимы ПЖ и ее протоковой системы. Подобную гипотезу высказывают и другие авторы [5, 12].

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

Оптимальная диагностика экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете

Определение ФЭ-1 позволяет измерить уровень эластазы-1 — протеолитического фермента, продуцируемого ацинарными клетками ПЖ, в кале. Доказано, что содержание ФЭ-1 коррелирует с продукцией других ферментов поджелудочной железы, эластаза в кале очень стабильна и легко измеряется [73]. ФЭ-1 продемонстрировала хорошую чувствительность и специфичность в диагностике умеренной и тяжелой ЭНПЖ. Поэтому измерение уровня ФЭ-1 признано «инструментом скрининга ЭНПЖ», его также можно использовать при СД.

Согласно результатам разных исследований, между содержанием ФЭ-1 и показателями компенсации углеводного обмена, концентрацией панкреатических ферментов установлена сильная взаимосвязь. Например, R. Kangrga и соавт., проводя скрининг ЭНПЖ у больных СД посредством определения уровня ФЭ-1, констатировали резкое снижение содержания ФЭ-1 ($p = 0,001$), С-пептида ($p = 0,03$) и амилазы ($p = 0,02$) у больных СД по сравнению со здоровыми добровольцами (рис. 7) [31]. При этом содержание С-реактивного протеина (С-РП, $p = 0,004$) и триглицеридов ($p = 0,02$) значительно превышало 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

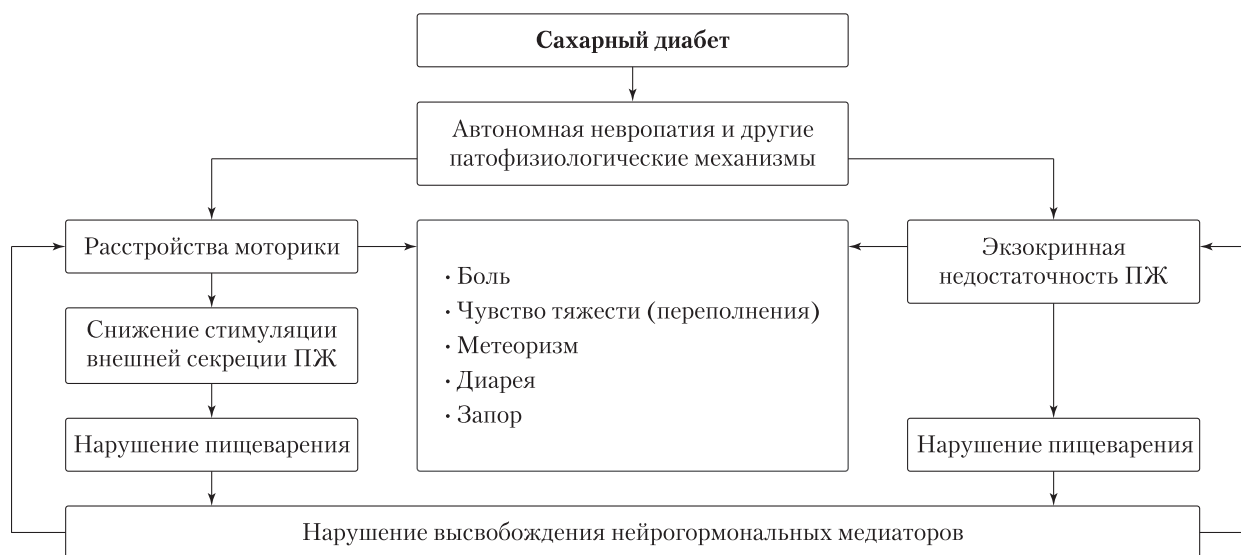


Рис. 6. Взаимосвязь метаболического синдрома и панкреатита (по X. У. Клер, 2003 [4])

($p = 0,001$). Исследователи зафиксировали наличие у больных СД прямо пропорциональной корреляции между содержанием ФЭ и уровнем С-пептида ($p = 0,04$), липазы ($p = 0,009$), С-РП ($p = 0,04$), ИМТ ($p = 0,02$), половой принадлежностью ($p = 0,03$).

В другой работе зафиксирована обратно пропорциональная взаимосвязь между уровнем ФЭ-1 и длительностью СД ($p = 0,004$), уровнем HbA1c ($p = 0,031$) [19]. Содержание С-РП и значение ИМТ прямо пропорционально коррелировали с уровнем ФЭ-1 ($p < 0,001$ и $p = 0,042$; рис. 8).

В ходе проспективного сравнительного исследования с участием больных СД 2 типа и здоровых добровольцев анализировали распространенность ЭНПЖ и зависимость между содержанием ФЭ-1 и степенью гипергликемии [59]. Авторы зафиксировали статистически значимую взаимосвязь между уровнями ФЭ-1 и HbA1c ($p = 0,003$), а также между содержанием ФЭ-1 и развитием ретинопатии ($p = 0,001$), состоянием периферических артерий ($p = 0,001$). По мнению ученых, ранняя диагностика ЭНПЖ и своевременное назначение панкреатических

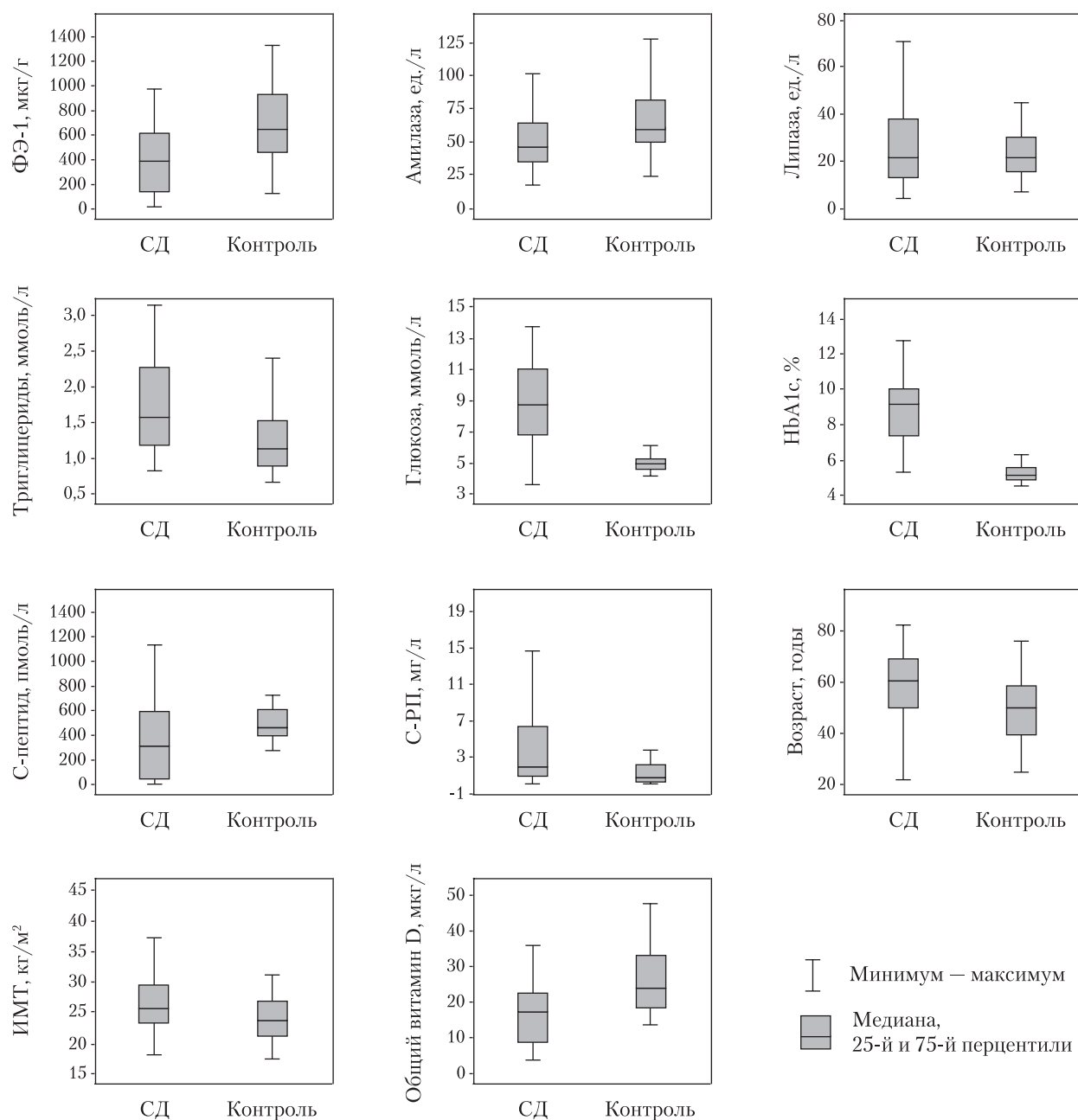


Рис. 7. Распределение исследуемых показателей у больных сахарным диабетом и контрольных пациентов [31]

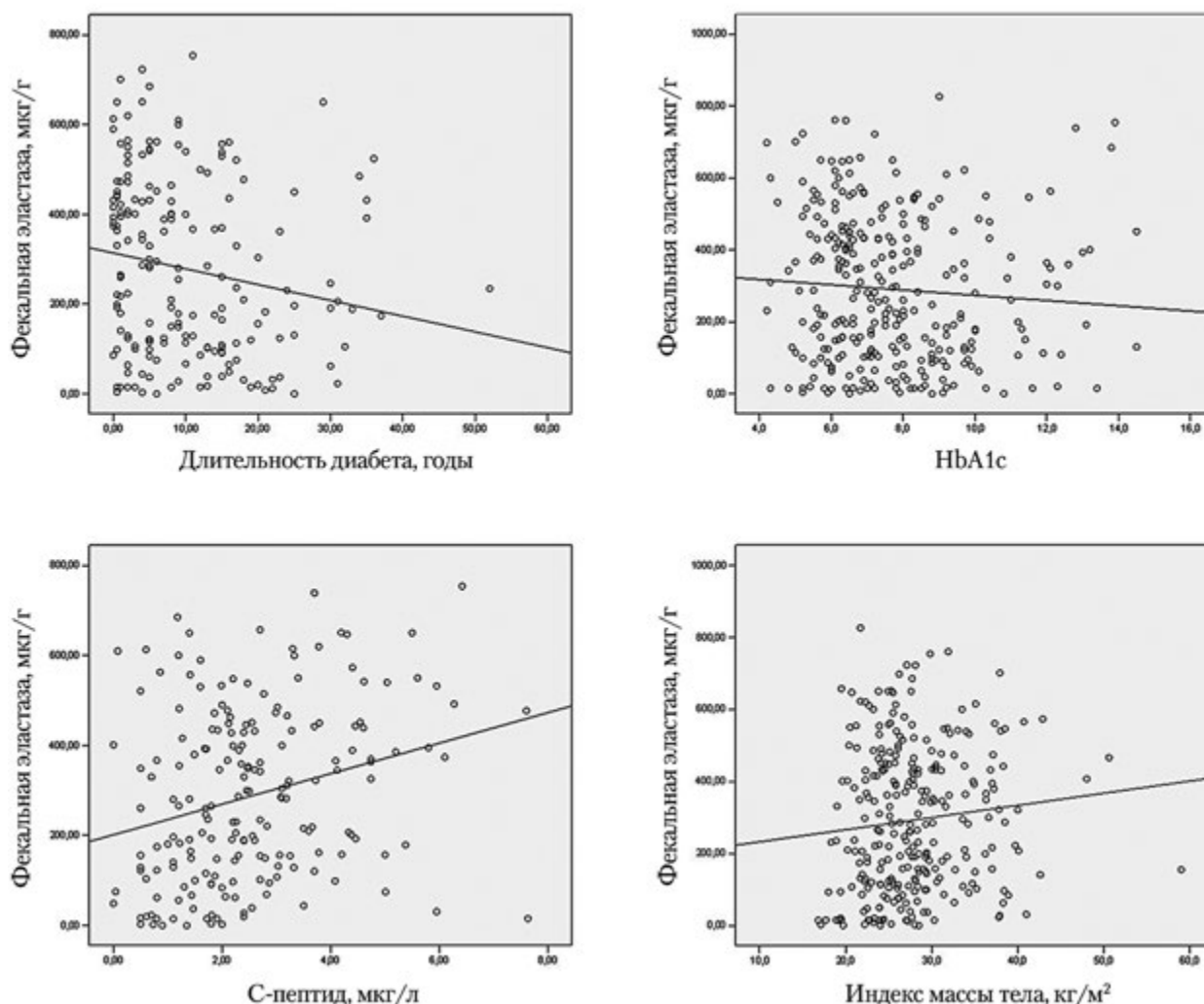


Рис. 8. Факторы, влияющие на формирование экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом [17]. Корреляционная связь между уровнем ФЭ-1 и длительностью СД, уровнем HbA1c, уровнем С-пептида, индексом массы тела

ферментов могут улучшить качество жизни пациентов с тяжелой панкреатической недостаточностью.

Зависимость между ФЭ-1 и абсорбцией липидов проанализированы в открытом рандомизированном перекрестном исследовании B. Lindkvist и соавт. [45]. Согласно дизайну исследования в нем приняли участие больные СД 2 типа в возрасте 18–70 лет, которые получали пероральные гипогликемические препараты ($n = 315$). 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 ФЭ-1 и низкой концентрацией витамина D и эйкозапентаеновой кислоты в сыворотке крови.

Панкреатические ферменты и контроль уровня гликемии

То, что инсулин, синтезируемый в β -клетках ПЖ, влияет на продукцию ферментов в ацинусах, известно давно, однако, есть большое количество работ (хотя некоторые из них не нашли широкой поддержки), описывающих способность панкреатических ферментов контролировать уровень гликемии. Например, L. Lozinska и соавт. доказали, что энтеральное введение ацинарных ферментов помогает контролировать продукцию и/или высвобождение инсулина в ответ на изменение уровня гликемии [47].

В экспериментальной работе S. Pierzynowski и соавт. продемонстрировали экстрапищеварительные свойства панкреатических ферментов на уровне кишечника и их способность влиять

на абсорбцию глюкозы и ее метаболизм [56]. 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 элиминация глюкозы замедляется наряду с уменьшением содержания инсулина. Данную особенность исследователи объяснили действием амилазы или пептидов, образующихся при ее распаде: «...Мы предполагаем, что механизм, лежащий в основе данного феномена, основан 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» [56].

Считается, что панкреатическая амилаза связывается в N-гликанами в щеточной каемке, расположенной на мембране энтероцитов, и ингибирует интестинальную абсорбцию глюкозы посредством натрий-зависимых переносчиков глюкозы (SGLT)-1. Кроме того, амилаза и/или ее производные способны изменять поступление глюкозы в инсулин-зависимые 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 [57]. Таким образом, утилизация глюкозы энтероцитами во время первого ее поступления в кровоток или истощение уровня глюкозы в кровотоке может рассматриваться как один из вероятных инсулин-независимых механизмов метаболизма глюкозы, контролируемый амилазой. Эти данные раскрывают качественно новую роль амилазы в контроле гликемии.

A. L. Mandel и P. A. Breslin (2012) продемонстрировали, что высокая активность эндогенной амилазы в крови ассоциируется с улучшением гомеостаза глюкозы [49], а низкая сывороточная концентрация амилазы — с увеличением риска распространенности МС, ИМТ и инсулинорезистентности (ИР) [53].

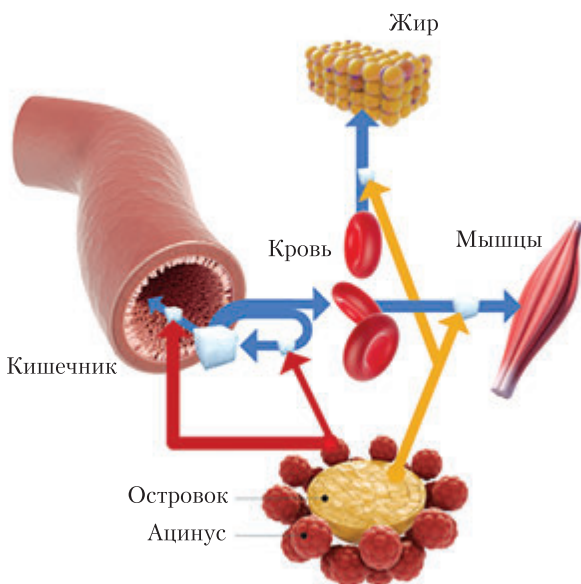
Основываясь на приведенных данных, S. Pierzypowski и соавт. (2018) считают роль АОА-оси в регуляции гомеостаза глюкозы научно обоснованной и убедительно доказанной [57]. Высокая концентрация α -амилазы в кишечнике (крови) может быть фактором, регулирующим абсорб-

цию глюкозы и утилизацию в кишечнике и определяющим ее последующую передачу по инсулин-зависимому пути по всему организму. Поэтому ученые утверждают, что «продукция панкреатических ферментов и «здоровое состояние» панкреатических ацинусов являются основополагающим фактором, определяющим высвобождение инсулина и гормонов, вовлеченных в регуляцию продукции инсулина, а также необходимыми условиями для метаболизма глюкозы» [57]. Авторы предлагают следующее объяснение нормального функционирования АОА-оси и патологического его изменения, 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. Функционирование АОА-оси полностью сбалансировано, что обеспечивает адекватную абсорбцию глюкозы, ее перераспределение и метаболизм. При этом относительно небольшая часть пищевой глюкозы используется интестинальными клетками (в том числе энтероцитами) или расходуется 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 возрасти потребление глюкозы в кишечнике (см. рис. 9Б). Чрезмерное употребление углеводов может стимулировать дальнейшее повышение уровня амилазы и увеличение продукции инсулина, что способствует 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 благодаря внепищеварительным свойствам участвует в ассимиляции глюкозы в инсулин-зависимых тканях (например, в слизистой оболочке кишечника). Но наличие «свободного» инсулина в крови обуславливает развитие ИР, которая усугубляется при наличии панкреатических протеиназ в крови [57].

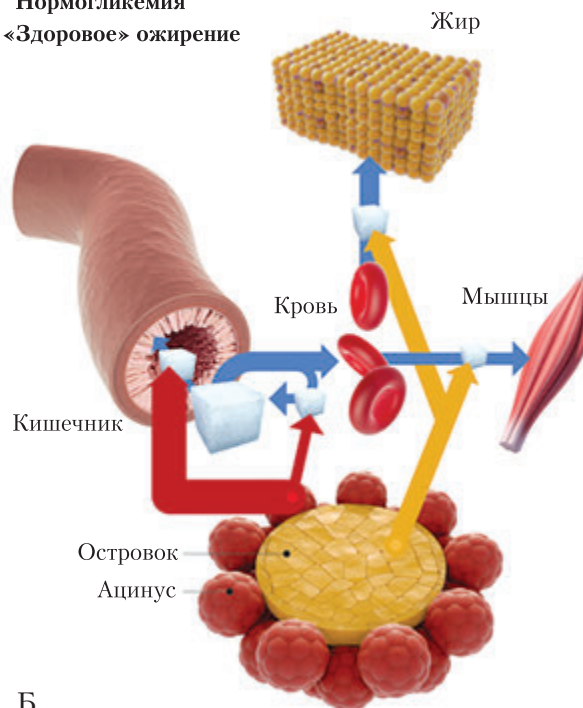
Дальнейшая гиперстимуляция ПЖ ведет к развитию МС и СД (см. рис. 9В). На фоне продолжающегося значительного потребления углеводов развивается истощение АОА-оси, которое сопровождается резким снижением продукции панкреатических ферментов или отсут-

Нормоинсулинемия
Нормогликемия
Здоровые лица



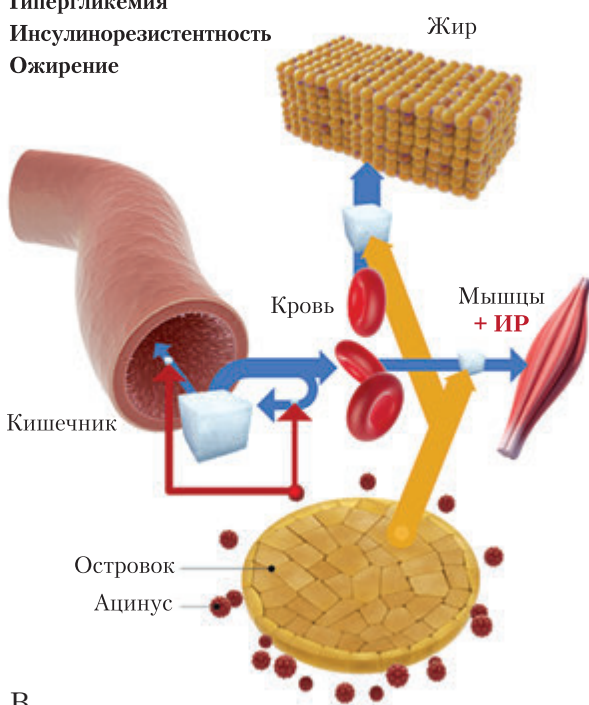
А

Гиперинсулинемия
Нормогликемия
«Здоровое» ожирение



Б

Гиперинсулинемия
Гипергликемия
Инсулинорезистентность
Ожирение

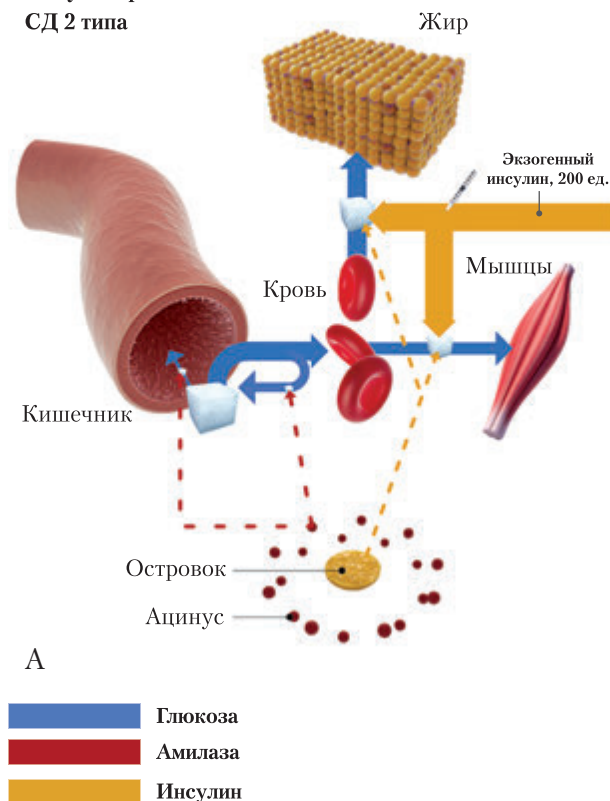


В

Глюкоза
Амилаза
Инсулин

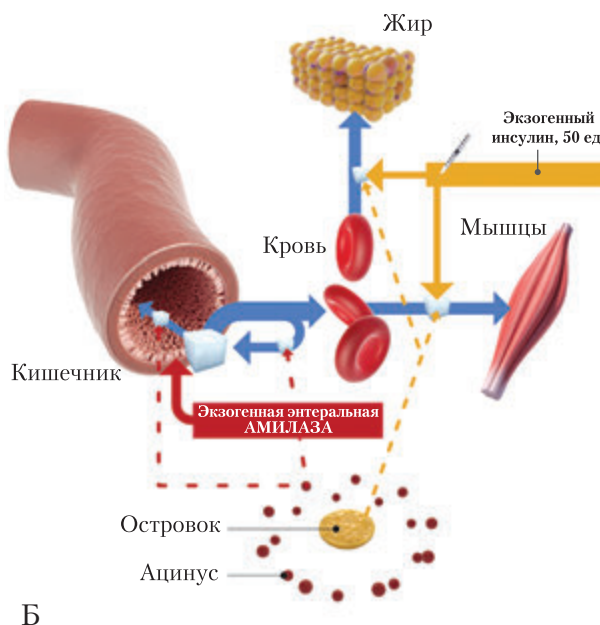
Рис. 9. Роль ацинарно-островково-ацинарной оси в развитии ожирения и сахарного диабета [57]. А — сбалансированная ацинарно-островково-ацинарная обратная взаимосвязь обеспечивает устойчивую утилизацию глюкозы посредством инсулин-зависимого (мышечная, жировая ткань и т. д.) и амилазо-зависимого механизмов усвоения глюкозы (кишечник, микрофлора кишечника). Б — чрезмерная стимуляция ПЖ усиливает защитный механизм АОА от гипергликемии. В — истощение ацинарных клеток приводит к развитию функциональной экзокринной недостаточности и, как следствие, гипергликемии

Инсулинотерапия
Нормогликемия
Инсулинорезистентность
СД 2 типа



А

Амилазо-/инсулинотерапия
Нормогликемия
Нормоинсулинемия
СД 2 типа



Б

Рис. 10. **Классическая инсулинотерапия и альтернативная терапия сахарного диабета 2 типа [57].**

А — классическая инсулинотерапия, не позволяющая преодолеть ИР. Б — сочетанная амилазо-инсулинотерапия, как возможная оптимальная коррекция нарушенного метаболизма глюкозы

ствием реакции ацинусов, находящихся в состоянии ИР, на инсулин. Появляются признаки функциональной ЭНПЖ — так гиперпродукция инсулина может истощить способность ацинусов синтезировать панкреатические ферменты. 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 [57].

Естественное течение СД 2 типа предполагает использование в его лечении препаратов инсулина, что является следствием функциональной недостаточности β -клеток островков, предшествующей появлению периферической ИР (рис. 10А). Вероятно, пероральный прием амилазы на этой стадии может поддержать эффективность инсулинотерапии, оказывая непосредственное влияние на метаболизм глюкозы в кишечнике (рис. 10Б), а также способствуя умень-

шению количества инсулина, необходимого для парентерального введения. Некоторые авторы предполагают, что пероральный прием амилазы в стадии гипоинсулинемии и гипергликемии (см. рис. 9В) может отсрочить/предотвратить трансформацию СД в инсулин-зависимое заболевание.

Заместительная ферментная терапия при сахарном диабете

Логично, что описанные клинические проявления могут быть устранены при помощи ферментных препаратов (ФП) [40, 42]. Некоторые авторы подчеркивают, что выбор ФП может повлиять на эффективность лечения. По мнению R. Talukdar и соавт., необходимо использовать оптимальный ФП: защищенный от воздействия кислого содержимого желудка (имеющий энтеросолюбильную оболочку), поступающий в ДПК одновременно с химусом (обладающий минимальным размером < 2 мм, выпускаемый в виде минимикросфер), содержащий адекватное

количество липазы (не менее 20 000 ЕД). Таким требованиям отвечает «Креон» (Abbott) [66].

Важно, что ФП, и прежде всего «Креон», показаны не только для компенсации панкреатической недостаточности при СД, но и для устранения болевого синдрома. Как упоминалось выше, даже при небольшом снижении панкреатической секреции (без стеатореи) происходит смещение наиболее интенсивных процессов пищеварения в дистальные отделы тонкой кишки. В ответ на поступление большего количества нутриентов в подвздошную кишку выработка дистальных кишечных медиаторов (в основном ингибирующих) также увеличивается [40]. Результатом является нарушение моторики и секреции в тонкой кишке, которое проявляется развитием кишечной диспепсии у больных СД. Назначение «Креона» спо-

собствует устранению упомянутых нарушений и, соответственно, купированию болевого синдрома [34]. Поэтому «Креон» показан при СД для устранения проявлений панкреатической недостаточности, то есть 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 лиц, употребляющих в пищу большое количество жиров [64]. Эффективность «Креона» как средства заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при внешнесекреторной недостаточности ПЖ любого происхождения доказана во многих исследованиях, соответствующих уровню доказательств А.

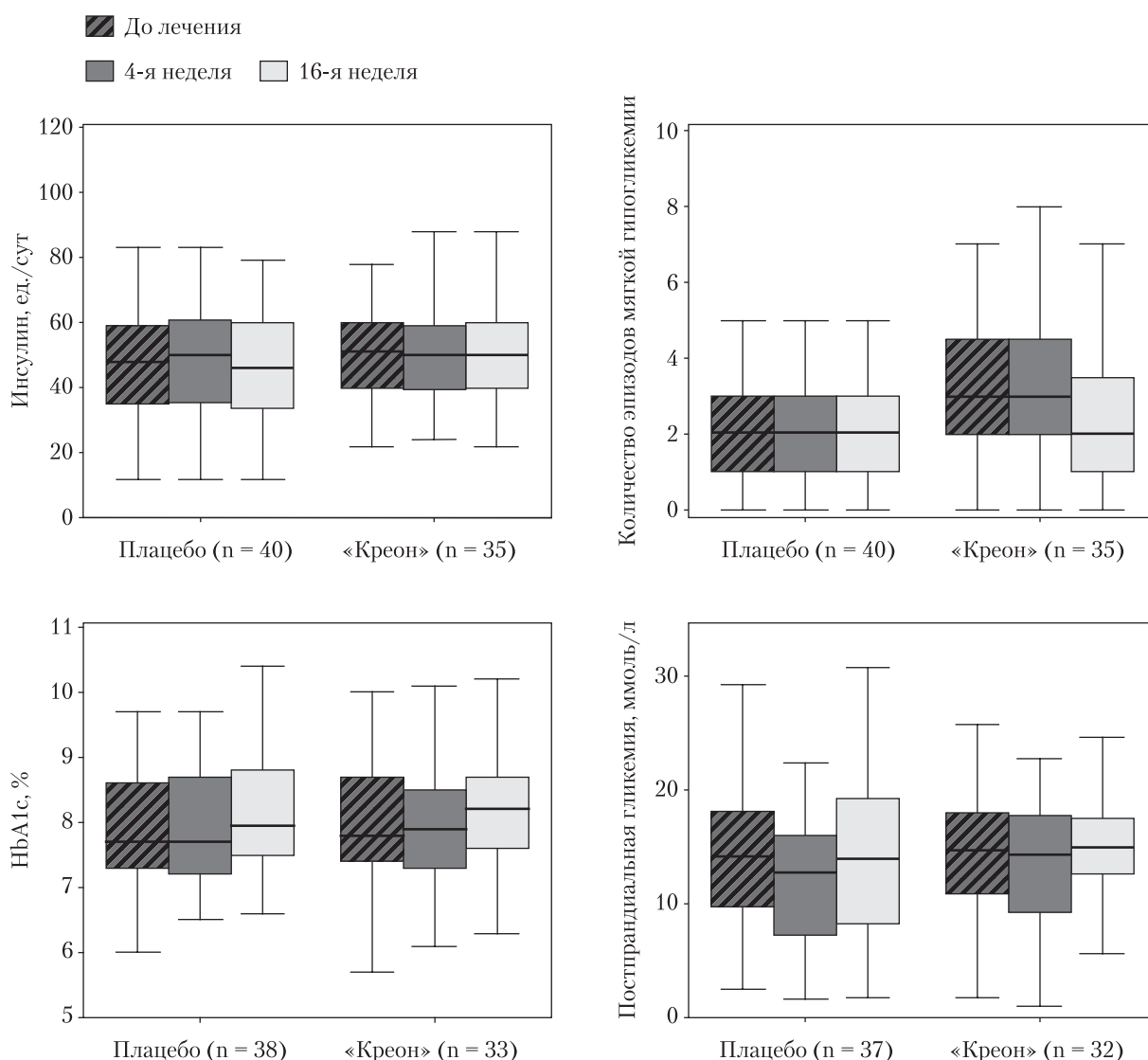


Рис. 11. Заместительная ферментная терапия «Креоном» у больных сахарным диабетом, получающих инсулин [18]. Влияние «Креона» на суточную дозу инсулина, уровень HbA1c, постпрандиальной гликемии и количество эпизодов мягкой гипогликемии

Результаты этих исследований опубликованы в академических руководствах по панкреатологии [10, 13] и столь убедительны, что «Креон» — бесспорный лидер среди ФП в мире.

Одной из первых работ, доказавших эффективность и безопасность «Креона» в лечении ЭНПЖ при СД, было исследование, выполненное N. Ewald и соавт. (2007) [17]. Авторы этого многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого 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. Участников рандомизировали на две группы для приема «Креона» ($n = 39$) или плацебо ($n = 41$) на протяжении 16 нед. Препарат рекомендовали принимать в дозе 40 000 ЕД с основными приемами пищи, а также в дозе 20 000 ЕД — с дополнительными (2–3-разовыми) перекусами. Исследователи анализировали уровень HbA1c, гликемии натощак, постприандиальной гликемии, витаминов А, D и E в динамике лечения. Оказалось, что прием «Креона» не оказал

значимого влияния на дозу инсулина, уровень HbA1c и постприандиальной гликемии (рис. 11). Авторы констатировали достоверное увеличение уровня витамина D и E у пациентов, принимавших «Креон». Интерес вызвало снижение количества эпизодов мягкой и умеренной гипогликемии в группе «Креона» к 16-й неделе терапии (см. рис. 11). Данное исследование убедительно продемонстрировало, что ЗФТ «Креоном» безопасна у больных СД и не оказывает негативного влияния на компенсацию СД. Уменьшение количества эпизодов мягкой/умеренной гипогликемии свидетельствует о более стабильном контроле над уровнем инсулина при приеме «Креона» [17].

Эффективность и безопасность «Креона» продемонстрированы также в других исследованиях (табл. 2). Анализ их результатов позволил сделать важный вывод: результатом терапии является не только компенсация снижения панкреатической секреции, но и улучшение течения СД.

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 и нор-

Таблица 2. Эффективность и безопасность «Креона» в лечении экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете (по R. Talukdar и соавт., 2017 [66])

Авторы	Дизайн исследования	Лечение	Эффективность	Побочные эффекты
N. Ewald и соавт., 2007 [17]	Проспективное мультицентровое	«Креон»/плацебо	Повышение уровня витамина D в группе «Креона» и витамина E в крови в обеих группах во время периода наблюдения. Снижение частоты легкой и умеренной гипогликемии в группе «Креона» к 16-й неделе	Сходные в обеих группах (головная боль, инфекции, диарея, диспепсия)
Е. К. Кнор и соавт., 2007 [35]	Открытое	«Креон»/стандартное питание	Содержание общего глюкагоноподобного пептида-1 ($(7,8 \pm 1,2)$ и $(5,3 \pm 1,6)$ нмоль; $p = 0,01$) и общего инсулинотропного полипептида ((375 ± 77) и (270 ± 84) нмоль; $p = 0,04$) увеличивалось после назначения «Креона» по мере повышения уровня инсулина крови и общей секреции инсулина	Нет указания на побочные эффекты
D. C. Whitcomb и соавт., 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 статистически значимо ($p < 0,0001$) выше, чем в группе плацебо	У большинства больных СД побочных эффектов не было. У одного больного в группе «Креона» изменился стул, контроль гликемии стал неадекватным. Еще у одного пациента зарегистрировали эпизоды гипер- и гипогликемии

малізувати рівень вітаміна D, но і оказати благотворне впливання на ступінь компенсації СД.

В заключення приводимо основопологаючі дані для успішної корекції ЕНПЖ, виниклої на фоні СД.

Ключевые моменты в лечении экзокринной недостаточности поджелудочной железы, ассоциированной с сахарным диабетом (по R. Talukdar и соавт., 2017 [66])

Для больных СД характерен високий ризик розвитку ЕНПЖ із-за атрофії ацинусів ПЖ.

Симптоми ЕНПЖ клінічно не проявляються до тих пор, поки дуоденальна ліпаза не знизиться на 5–10 % нижче нормального постпрандіального рівня.

Клінічна значимість ЕНПЖ заключається в порушенні всасування жирів, що приводить до стеатореї та зниженню маси тіла.

При наявності клінічного підозріння на ЕНПЖ слід визначити функцію ПЖ для діагностики субклінічної ЕНПЖ.

ЗФТ є основним способом корекції ЕНПЖ. Оптимальний препарат — «Креон».

Мінімальна рекомендована доза ЗФТ складає 25 000–40 000 ЕД ліпази на один прийом їжі, внаслідок чого дозу титрують в залежності від клінічного відгуку. Максимальна рекомендована доза ЗФТ у дорослих — 75 000–80 000 ЕД ліпази на кожний прийом їжі. У дітей і підлітків максимальна рекомендована доза складає 10 000 ЕД ліпази/кг маси тіла в сутки. При легких перекусах доза ФП може бути зменшена в 2 рази.

ФП найбільш ефективні, якщо їх приймати одночасно з їжею, а не до їди або після неї.

ЗФТ допомагає стабілізувати масу тіла та покращити якість життя хворих СД.

Желателен додатковий прийом жирорастворимих вітамінів.

Стаття опублікована при підтримці «Абботт Лабораториз ГмбХ».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редактування — Н. Г.;

збір і обробка матеріалу — Н. Г., Н. Б.;

написання тексту — А. К., П. Ф.

Со списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу www.sgastro.com.ua

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

Донецький національний медичний університет, Лиман

Панкреатогенний цукровий діабет навпаки: зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози на тлі цукрового діабету

Проаналізовано нормальні фізіологічні взаємозв'язки між екзокринною та ендокринною паренхімою підшлункової залози (ПЗ). Наведено дані літератури щодо патогенезу, особливостей клінічних виявів, лікування панкреатогенного цукрового діабету і зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, яка розвинулася внаслідок цукрового діабету. Установлено, що фекальна еластаза-1 є ідеальним біомаркером для діагностики екзокринної недостатності ПЗ у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Наведено результати досліджень, які свідчать про тісний зв'язок між цукровим діабетом і низьким рівнем фекальної еластази-1, а також про прямо пропорційну кореляцію між вмістом фекальної еластази-1 і рівнями С-пептиду, ліпази, С-реактивного білка, загального 25(ОН) вітаміну D, індексом маси тіла. Представлено дані щодо існування двох інтрапанкреатичних вісей взаємозв'язку: одна бере участь у регуляції виробництва ферментів завдяки інсуліну через інсуліно-ацinarну вісь, інша забезпечує вивільнення інсуліну за рахунок панкреатичних ферментів через ацinarно-інсулярну вісь. Висвітлено концепцію ацinarно-острівцево-ацinarної осі. Таким чином, екзокринну недостатність ПЗ можна розглядати як ускладнення цукрового діабету. Наведено патогенетичне обґрунтування доцільності призначення «Креону» при цукровому діабеті 3 типу і для лікування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на цукровий діабет. Доведено безпечність терапії панкреатином для пацієнтів із цукровим діабетом та екзокринною дисфункцією ПЗ.

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

N. B. Gubergrits, N. V. Belyayeva, O. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko
Donetsk National Medical University, Lyman

Pancreatogenic diabetes vice versa: exocrine pancreatic insufficiency against the background of diabetes mellitus

The analysis has been performed for the normal physiological interrelations of exocrine and endocrine pancreatic parenchyma. There were elucidated literature data regarding pathogenesis, clinical peculiarities, treatment of pancreatogenic diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency secondary to the diabetes mellitus. It has been established that fecal elastase-1 is an ideal biomarker for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in patients with type-2 diabetes mellitus. The study results have been demonstrated, testifying a strong association of diabetes with the low fecal elastase-1 levels, as well as direct correlation between levels of fecal elastase-1 and C-peptide, lipase, C-reactive protein levels, body mass index, total 25(OH) vitamin D. The authors presented data regarding the existence of two intra-pancreatic axes of interconnections: one is involved in the regulation of insulin-mediated enzyme production via insulin-acinar axis; and another provides insulin release on account of the pancreatic enzymes via acini-insular axis. The concept of acini-islet-acinar axis has been presented. Thus, the exocrine pancreatic insufficiency can be considered as a complication of diabetes mellitus. The pathogenetic ground has been provided for the expediency of Creon indication in type 3 diabetes mellitus and for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. The Pancreatin therapy has been proved as a safe treatment for the patients with diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction.

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

Контактна інформація

Губергріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини №2
E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 11 березня 2019 р.