

# ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**А.С. Ларин, С.М. Ткач, Т.Ю. Юзвенко**

Научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации  
эндокринных органов МЗ Украины

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

**Ключевые слова:** сахарный диабет, поджелудочная железа, «Креон».

До недавнего времени считалось, что наиболее частой панкреатической патологией поджелудочной железы является хронический панкреатит (ХП). Однако исследования последних лет убедительно показывают, что распространенность функциональных нарушений поджелудочной железы (ПЖ), а именно — ее внешнесекреторной недостаточности (ВНПЖ), в западных странах выше, чем распространенность ХП и других заболеваний ПЖ. Так, ВНПЖ разной степени выраженности встречается у 10—13% взрослого населения [4].

Установлено, что в возникновении и прогрессировании ВНПЖ, кроме ХП, существенную роль играют и другие заболевания, напрямую не связанные с поражением экзокринной ПЖ, — сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, ожирение, метаболический синдром, целиакия, последствия абдоминальной хирургии (постгастрорезекционные синдромы, постхолецистэктомический синдром) [13, 15, 21].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что при сахарном диабете (СД) 1 и 2 типов частота возникновения ВНПЖ разной степени тяжести колеблется от 40 до 60% [3—5, 8, 10, 13, 16, 20, 22]. Клинические последствия ВНПЖ у больных СД многочисленны. Это диспепсия, нарушение питания и снижение массы тела, гипопротеинемия и мышечная атрофия, гиповитаминозы, железодефицитная анемия и нейропатия, электролитные расстройства, гипокальциемия и остеопороз, нарушение зрения, поражения кожи, бесплодие, анорексия, кардиомиопатия [5, 8, 13]. Эти изменения не только существенно ухудшают качество жизни больных СД, но и могут осложнять его течение. Так как в Украине СД страдает около миллиона человек, своевременная диагностика и коррекция ВНПЖ является чрезвычайно актуальной задачей.

Клинически установить ВНПЖ у больных СД на ранних стадиях, когда нет выраженной диареи и стеатореи, традиционными диагностическими методами очень сложно. Поджелудочная железа обладает большим функциональным запасом прочности, поэтому стеаторея, креаторея, полифекалия и потеря массы тела обычно появляются тогда, когда не функционирует уже около 90% массы ПЖ [13, 14]. Такую ВНПЖ очень тяжело и дорого компенсировать за

счет большого количества ферментных препаратов. Поэтому диагностика начальных стадий ВНПЖ с использованием новых специальных лабораторных и инструментальных методов, а также последующее своевременное целенаправленное лечение являются чрезвычайно актуальными для больных СД.

«Золотым стандартом» диагностики ВНПЖ традиционно считается секретин-панкреозиминный тест. В Украине в клинических условиях его не используют из-за инвазивности, технической сложности, необходимости в рентгенологическом контроле, отсутствия международной стандартизации, низкой воспроизводимости результатов, а также дороговизны. Все попытки разработать какие-либо косвенные тесты для его замены многие годы не давали убедительных положительных результатов, т. к. не четко характеризовали именно начальные стадии ВНПЖ при любых заболеваниях [2, 20].

В последние годы в качестве нового «золотого стандарта» стали рассматривать метод диагностики ВНПЖ, который заключается в определении уровня фекальной эластазы 1 (ФЭ1) — 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. Преимуществом также является простота и относительная дешевизна метода [6, 9, 11, 15, 17, 20, 21—23].

Основной целью настоящего исследования явилось уточнение диагностической ценности определения ФЭ1 для выявления ВНПЖ и степени ее выраженности, установление частоты ВНПЖ и возможности ее коррекции у больных СД 1 и 2 типов.

Обследовано 156 больных СД без клинико-анамнестических и инструментальных признаков ХП (мужчин — 76, женщин — 80) в возрасте от 28 до 65 лет (средний возраст 41 год). СД 2 типа диагностирован у 82 пациентов (52,6%), СД 1 типа — у 74 больных (47,4%). В качестве контрольной группы обследовано 18 практически здоровых людей в возрасте 16—32 года и 82 больных с верифицированным ХП, осложненным ВНПЖ различной степени тяжести.

У каждого пациента определяли уровень ФЭ1 при помощи иммуноферментного анализа ELISA с использованием двух моноклональных антител к человеческой эластазе (ScheBo-Tech, Gissen, Germany). Согласно международным стандартизованным показателям, нормальным уровнем считается уровень ФЭ1 200 мкг на 1 г кала и выше; содержание 100—200 мкг свидетельствует о легкой, 50—100 — о средней и менее 50 мкг — о тяжелой степени ВНПЖ [6, 11, 15, 17]. Результаты наших исследований приведены в табл. 1 и 2.

Как видно из данных табл. 1, у всех обследованных контрольной группы уровень ФЭ1 оказался выше 200 мкг (в среднем 294 мкг/г+42 мкг/г), что согласуется с международными стандартизированными показателями нормы. У больных хроническим панкреатитом средний уровень ФЭ1 оказался достоверно ниже нормы — (106 ± 20) мкг/г (P < 0,01). При среднетяжелой и тяжелой формах хронического панкреатита показатели ФЭ1 были достоверно ниже нормы (P < 0,01), в то время как при легкой форме они хоть и были снижены, но достоверно от нормы не отличались. У больных СД средний уровень ФЭ1 также оказался достоверно ниже нормы (107 мкг/г ± 13 мкг/г), причем показатели ФЭ1 у больных СД 1 и 2 типов достоверно не отличались друг от друга: соответственно (112 ± 14) и (102 ± 12) мкг/г.

Как видно из данных табл. 2, легкая степень ВНПЖ при ХП, по данным изучения уровня ФЭ1, зафиксирована у 20 из 30 больных с легкой формой ХП и 2 из 34 больных со среднетяжелой формой ХП; средняя степень — у 30 из 34 больных со среднетяжелой формой ХП; тяжелая степень — у 17 из 18 больных с тяжелой и 1 больного со среднетяжелой формой ХП. Таким образом, чувствительность метода в случае легкой степени ВНПЖ при ХП составила 76,9%, при среднетяжелой — 88,8%, при тяжелой — 94,5%. Общая чувствительность метода в выявлении ВНПЖ при ХП составила 85,4%.

Сниженный уровень ФЭ1 (< 200 мкг/г), свидетельствующий о ВНПЖ у больных СД, был у 85 из 156 пациентов (54,5%). При СД 2 типа сниженные уровни ФЭ1 (у 46 из 82 больных, или 56,1%) фиксировались чаще, чем при СД 1 типа (у 39 из 74 больных, или 52,7%), однако разница была статистически недостоверной (P > 0,05). При анализе степени выраженности ВНПЖ по уровню ФЭ1 оказалось, что при СД 2 типа достоверно чаще, чем при СД 1 типа, встречалась ВНПЖ легкой степени (уровень ФЭ1 100—00 мкг/г) и достоверно реже — тяжелая (уровень ФЭ1 < 50 мкг/г).

У 62 из 85 (72,9%) больных СД, у которых выявили снижение уровней ФЭ1, отмечались выраженные в той или иной мере клинические признаки ВНПЖ —

**Таблица 1. Уровень ФЭ1 в различных клинических группах, мкг на 1 г кала**

Диагноз	Количество больных	Средний уровень ФЭ1
Сахарный диабет:	156	107 ± 13
1 типа;	74	112 ± 14
2 типа	82	102 ± 12
Хронический панкреатит:	82	106 ± 20
легкая форма;	30	176 ± 26
среднетяжелая форма;	34	94 ± 22
тяжелая форма	18	48 ± 12
Контрольная группа	18	294 ± 42

**Таблица 2. Частота ВНПЖ разной степени тяжести у больных ХП и СД**

Диагноз	Уровень ФЭ1, мкг на 1 г кала (количество больных)			
	> 200	100—200	50—100	< 50
Сахарный диабет (n = 156):	71 (45,5)	25 (16)	42 (26,9)	18 (11,5)
1 типа (n = 74);	36 (48,6)	8 (10,8)	19 (25,6)	12 (16,2)
2 типа (n = 82)	36 (43,9)	17 (20,7)*	23 (28)	6 (7,3)*
Хронический панкреатит (n = 82):	12 (14,6)	22 (26,8)	31 (37,8)	17 (20,7)
легкая форма (n = 30);	10 (33,3)	20 (66,6)		
среднетяжелая форма (n = 34);	2 (5,9)	2 (5,9)	30 (88,2)	
тяжелая форма (n = 18)			1 (5,5)	17 (94,5)
Контрольная группа (n = 18)	18 (100)			

*Примечание.* \* Разница статистически достоверна (P < 0,01) между больными СД 1 и 2 типов. В скобках показатели приведены в процентах.

диспепсія, метеоризм, учащений неоформлений стул. У 16 пацієнтів (18,8%) відзначался синдром мальдигестії, проявляючийся стеато-, аміло- і креатореєю, а також зниженням маси тіла.

Для корекції ВНПЖ всім больним проводили замістительную ферментную терапію препаратом «Креон» в мінімікросферах по 10 000 і 25 000 Ед (соответственно 46 с легкой і середнетяжелой ВНПЖ і 16 больних со стеатореєю). Назначали 3 рази в день в началі їди в течение 1 мес. В качестве критериев ефективності лічення оцінювали динаміку вираженності диспепсических жалоб, порушень стула, даних копрограмми і содержання ФЭ1.

В процесі лічення «Креоном» у більшості больних СД (у 55 із 62 пацієнтів, или 88,7%) відзначено клінічне поліпшення, проявившеся в значительном зменшенні или исчезновении диспепсических симптомів (у 57 пацієнтів, или 91,9%), зменшенні степені расстройства или нормалізації стула (у 52 пацієнта, или 83,9%), поліпшенні копрограмми (у 58 пацієнтів, или 93,5%), підвищенні или нормалізації уровня ФЭ1 (у 50 больних, или 80,6%). У 7 пацієнтів с СД 1 типа, вираженної ВНПЖ (уровень ФЭ1 менше 50 мг/г кала) і стеатореєю суттєвого клініческого ефекта не відзначено.

Таким образом, можна зробити висновок о том, что определение уровня ФЭ1 является высокоинформативным методом установления наличия ВНПЖ и определения ее степени у больних СД. По нашим данным, более чем у половины больних СД имеется ВНПЖ различной степені вираженності. Достоверной різниці между частотой выявления ВНПЖ у больних 1 і 2 типов не выявлено, однако у больних СД 2 типа достоверно чаще встречается легкая ВНПЖ, а у больних СД 1 типа — тяжелая ВНПЖ.

С чем связана такая высокая частота ВНПЖ у больних СД, не совсем ясно. Существует целый ряд гипотез, с помощью которых ученые пытаются объяс-

нить полученные данные. Некоторые ученые считают, что инсулин обладает трофическим эффектом на панкреатическую ацинарную ткань и его недостаток может быть причиной атрофии поджелудочной железы [24]. Другие исследователи предполагают, что ВНПЖ при сахарном диабете является следствием нарушения выработки гормонов островков, которые обладают свойствами регуляторов функции экзокринной ткани [1, 4, 12]. Об этом, в частности, свидетельствуют работы, в которых показано хроническое повышение глюкагона при атрофии и экзокринной дисфункции, соматостатина — при экспериментальном сахарном диабете [7, 19]. Некоторые исследователи высказывают предположение, что панкреатический фиброз и атрофия экзокринной поджелудочной железы могут быть следствием диабетической ангиопатии и ухудшения кровоснабжения ПЖ, автономной нейропатии с возможным нарушением энтеропанкреатических рефлексов [8, 13]. Предполагается также, что диабетический ацидоз может индуцировать панкреатит легкой степени [14, 18].

Диагностика і корекція ВНПЖ с помощью ферментных препаратов позволяют добиться улучшения клинического течения патологии у большинства больних, поэтому заместительную ферментную терапію следует рассматривать как один из перспективных методов лічення больних СД. В качестве препарата выбора для заместительной ферментной терапіи у пацієнтів с доказанной ВНПЖ следует рассматривать «Креон 10 000» і «Креон 25 000». Его преимуществами являются оптимальное количество і соотношение ферментов, выпуск в энтеросолюбильной оболочке і мінімікросферах (диаметр 0,7—1,6 мм). Он легко эвакуируется из желудка вместе с химусом. Это особенно важно для больних СД, у которых нередко развивается диабетическая гастропатия, сопровождающаяся снижением скорости эвакуации пищи из желудка.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Atkinson M.A., Maclaren N.K. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.*— 1994.— 331.— P. 1428—1436.
2. Bank S., Chow K.W. Diagnostic tests in chronic pancreatitis // *Gastroenterologist.*— 1994.— 2.— P. 224—232.
3. Chey W.Y., Shay H., Shuman C.R. External pancreatic secretion in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.*— 1963.— 59.— P. 812—821.
4. Ching C.K., Rhodes J.M. Diabetes mellitus and pancreatic disease. In: Pickup J., Williams G. (eds) *Textbook of diabetes.* Blackwell Scientific, Oxford, 1997.— P. 24.1—24.12.
5. Clarke B.F. Gastrointestinal disorders in diabetes mellitus. In: Pickup J.C., Williams G. (eds) *Textbook of diabetes,* 2nd edn, Blackwell Scientific, Oxford, 1997.— P. 61.1—61.14.
6. Dominguez-Munoz J.E., Hieronimus C., Sauerbuch T. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am. J. Gastroenterol.*— 1995.— 90.— P. 1834—1837.
7. Dyck W.P., Rudick J., Hoexter B., Janowitz H.D. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion // *Gastroenterology.*— 1969.— 56.— P. 531—537.
8. El Ne Wihhi H., Dooley C.P., Saad C. et al. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhoea and peripheral neuropathy // *Dig. Dis. Sci.*, 1988, 33.— P. 705—710.

9. Fowler M. Faecal elastase 1 — a suitable test for the investigation of pancreatic insufficiency in children? // *Newsletter International Association of Pediatric Laboratory Medicine,* Winter, 1998.
10. Frier B.M., Saunders J.H.B., Wormsley K.G., Boucher I.A.D. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus // *Gut.*— 1976.— 17.— P. 685—691.
11. Glasbrenner B., Schoen A., Klatt S. et al. Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnostic and staging of chronic pancreatitis // *Eur. J. Gastroenterol.*— 1996.— 8.— P. 1117—1120.
12. Groger G., Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1995.— 7.— P. 740—746.
13. Hardt P.D., Kloer H.U. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. *Pancreatic Disease: Towards the Year 2000* (ed.: Johnson C.D.), Springer Verlag, 1998.— P. 33—39.
14. Kataoka K., Hesoda M., Yasuda H. et al. Assessment of Exocrine Pancreatic Dysfunction in Chronic Pancreatitis // *Digestion.*— 1999.— 60.— P. S1.— P. 86—92.
15. Loeser Chr., Moellgaard A., Foelsch U.R. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test // *Gut.*— 1996.— 39.— P. 580—586.
16. Lankisch P.G., Manthey G., Otto J. et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus // *Digestion.*— 1982.— 25.— P. 210—216.

17. Loeser Chr. Clinical relevance of faecal elastase 1 determination in diagnosis of chronic pancreatitis // *Gastroenterol Int.*— 1997.— 10.— P. 66—70.

18. Nakanishi K., Kobayashi T., Miyashita H. et al. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.*— 1994.— 89.— P. 762—766.

19. Patel J.Y., Weir G.C. Increased somatostatin content of islets from streptozotocin-diabetic rats // *Clin. Endocrinol.*— 1976.— 5.— P. 191—194.

20. Pollard H., Miller L., Brewer W. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test) // *Am. J. Dig. Dis.*— 1943.— 10.— P. 20.

21. Stein J., Jung M., Szeigoleit A. et al. Immunoreactive elastase 1.— P. clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function // *Clin. Chem.*— 1996.— 42.— P. 222—226.

22. Vacca J.B., Henke W.J., Knight W.A. The exocrine pancreas in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.*— 1964.— 61.— P. 242—247.

23. Walcowiak J., Cichi W.K., Herzig K.H. Comparison of fecal elastase 1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patient with cystic fibrosis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1999.— 34.— P. 315—319.

24. Williams J.A., Goldfine I.D. The insulin-pancreatic acinar axis // *Diabetes.*— 1985.— 34.— P. 980—986.

## ДІАГНОСТИКА І КОРЕКЦІЯ ЕКЗОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

**А.С. Ларін, С.М. Ткач, Т.Ю. Юзвенко**

Установлено, що більш ніж у половини хворих на цукровий діабет є екзокринна недостатність підшлункової залози. Зроблено висновок про те, що тест із визначенням рівня фекальної еластази 1 має високу чутливість і може розглядатися як «золотий» стандарт діагностики екзокринної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет. Замісну ферментну терапію в таких пацієнтів варто розглядати як перспективний вид лікування.

## DIAGNOSTIC AND CORRECTION OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

**A.S. Larin, S.M. Tkach, T.Yu. Yuzvenko**

It has been established that more than half of patients with diabetes mellitus suffer from exocrine pancreatic insufficiency. It has been concluded that tests for faecal elastase 1 level is highly sensitive and can be considered as the golden standard for exocrine pancreatic insufficiency diagnostics in patients with diabetes mellitus. The substitutive enzymatic therapy in such patients should be considered as the perspective method of treatment.