

# ЭКЗО- И ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОДИН ШАГ ОТ ДУЭТА ДО ДУЭЛИ

**Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева**

Донецкий государственный медицинский университет

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

Одно из первых упоминаний о поджелудочной железе (ПЖ) обнаружено в Талмуде, где она названа «пальцем бога». И это определение не случайно. Да и в последующем ПЖ была окружена многочисленными мифами и загадками. А все благодаря тому, что эта маленькая железа (длина у взрослого мужчины до 18 см, масса до 100 г) обладает огромными возможностями, которые трудно сопоставить с функциональными возможностями любого другого органа человеческого организма.

Известно, что основными функциями ПЖ являются внешнесекреторная и эндокринная. Объем панкреатической секреции в сутки достигает 2,5 л (это зачастую больше, чем объем молока, секретиремого молочными железами женщины на пике лактации). ПЖ производит больше белка на грамм ткани, чем любой другой орган, выделяет 6—20 г пищеварительных ферментов и проферментов в сутки, причем в настоящее время выделено более 20 этих ферментов. ПЖ синтезирует и секретирует пищеварительные ферменты с огромным (приблизительно 10-кратным) запасом. Такой широкий спектр ферментов и большая их масса делают ПЖ «...королевой физиологии пищеварения» [7].



Рис. 1. Paul Langerhans

Эндокринная функция ПЖ также широка и интенсивна: в ПЖ синтезируется и инкретируется целый ряд гормонов: инсулин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид, вазоактивный интестинальный и гастроинтестинальный полипептиды, гастрин и др. (структура и функции некоторых гормонов пока еще не выяснены). Не полностью изучена роль островкового амилоидного пептида амилина.

Чтобы выдержать подобную функциональную нагрузку и обеспечить бесперебойную продукцию большого количества жизненно необходимых веществ, ПЖ имеет очень сложное морфологическое и функциональное устройство. И одним из основных принципов этого устройства является тесная взаимосвязь экзо- и эндокринной функций данного органа. Это своего рода слаженный структурный и функциональный «дуэт», в котором оба участника гармонично поддерживают и дополняют друг друга.

## ***I. «Дуэт» внешне- и внутрисекреторной функций ПЖ***

*...Заметь, что две струны, касаясь друг друга,  
Как мирная семья, в согласии живут,  
Где мать, отец, не выходя из круга,  
Один прекрасный звук согласно издают.*

*Сонет VIII*

*Уильям Шекспир*

Несмотря на то, что внешняя секреция ПЖ обеспечивается ацинарными и протоковыми клетками, а внутренняя — клетками островков Лангерганса, они тесно взаимосвязаны между собой и в структурном, и в функциональном отношении.

Здесь уместно упомянуть несколько слов о том человеке, чье имя носят панкреатические островки. Хотя к середине XIX в. уже было установлено, что ПЖ участвует в обмене глюкозы в организме, лишь немного было известно о механизмах и физиологической регуляции этого процесса. И довольно удивительно, что ключ к разгадке этого вопроса подобрал не опытный ученый, а студент-медик. Paul Langerhans (1847—1888) применил новую методику окрашивания препаратов для более детального изучения гистологического строения ПЖ (рис. 1). Он был преемником Rudolf Virchow (1821—1902), работал в его лаборатории и стал близким другом великого патолога. В этот

период Langerhans опублікував дві роботи по патологічній анатомії тактильних рецепторів шкіри в журналі *Virchow's Archives* і детально описав гистологічне строєння ПЖ, якому була посвячена тема його дисертації. Він виявив дев'ять різних типів кліток, включаючи маленькі неправильної форми клітки, не містять гранул. Ці клітки раніше не були описані і мали ряд морфологічних особливостей: вони розташовані скопленнями діаметром 0,1—0,24 мм і не були пов'язані з ексекреторними каналцями. Як раз на цьому етапі Langerhans захистив дисертацію (1869) і, задоволившись цим, більше не продовжував дослідження незвичайних кліток і не задумувався об їх функції в ПЖ. Можливо лише шкодувати, що, перебуваючи на порозі великого відкриття, Langerhans не зміг осознати цього, не завершив роботу. Він поїхав на Мадейру, де і помер в 1888 г. від легочного туберкульозу [32].

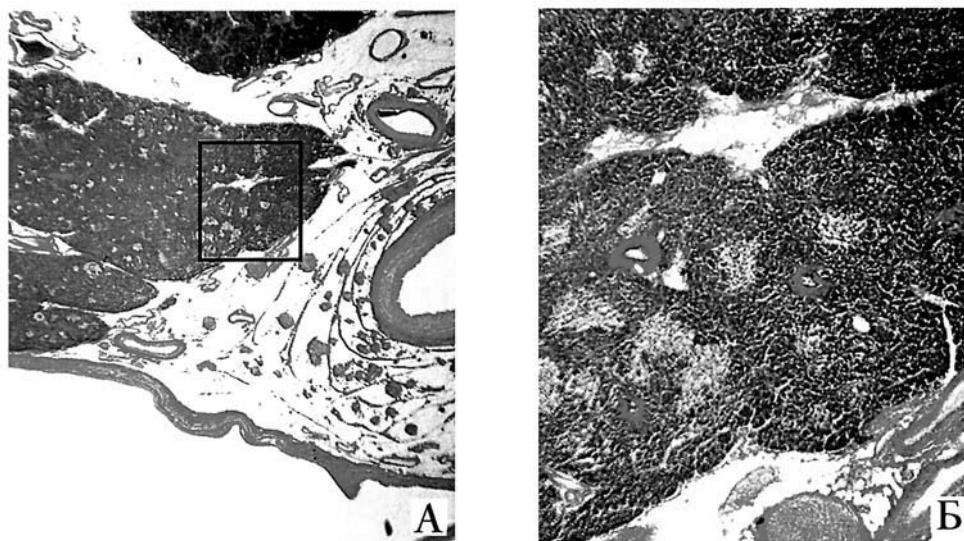
Ендокринні властивості ПЖ були пізніше доведені Emanuel Hedon (1863—1933), який в 1892 г. продемонстрував в експерименті, що цукор крові залишався в нормі після видалення ПЖ у собаки, якщо частина органу була трансплантована підшкірно або в селезінку. Якщо ж цей трансплантат також видаляли, то розвивався важкий діабет. Laguesse (1861—1927) в 1893 г. встановив, що ендокринна функція ПЖ пов'язана з групами («острівками») особливих кліток, описаних ще Langerhans в 1869 г. Він запропонував назвати ці структури «острівками Лангерганса» в честь недавно померлого молодого вченого [32].

Перейдемо до опису морфологічного «дуэта». Островки розташовані серед ацинарної тканини, а не в якійсь-то ізольованій області ПЖ, що сприяє забезпеченню взаємодії між екзо- і ендокринними клітками (рис. 2). Панкреатическі островки складають від 1 до 3% маси ПЖ, а загальне їх кількість коливається від 1 млн до 1,5 млн. В одному островку міститься 80—200 кліток, на 50 мм<sup>2</sup> тканини

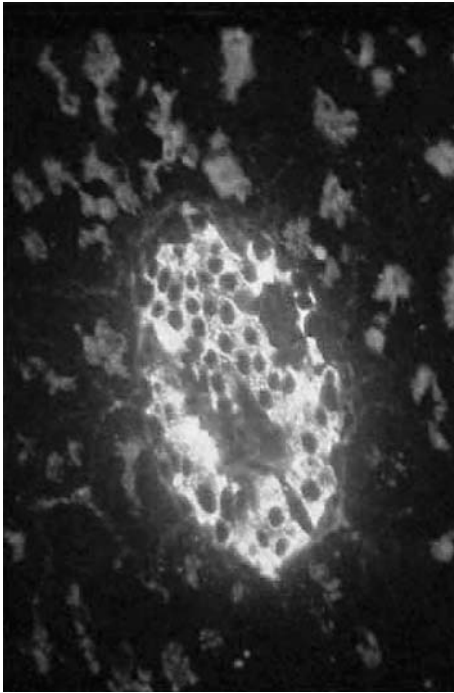
ПЖ припадає в середньому 130 островків. В островках виділяють 6 типів кліток:  $\alpha$ - (виробляють глюкагон),  $\beta$ - (інсулін), D- (соматостатин), G- (гастрин), E- (функція не в'ячена), PP-, або F-клітки (виробляють вазоактивний інтестинальний, гастроінтестинальний і панкреатический поліпептиди). Основну масу кліток островків складають  $\beta$ -клітки (60%), значно менше  $\alpha$ -кліток (25%), ще менше D- (10%) і PP-кліток (5%). G- і E-клітки складають менше 1% кліток островків. В центрі розташовані переважно  $\beta$ -клітки, а по периферії —  $\alpha$ -, D- і PP-клітки (рис. 3—5). В головці ПЖ  $\beta$ -клітки складають 74% кліток островків,  $\alpha$ -клітки — 20%, PP-клітки — 4,5%, D-клітки — 1,5%, в хвості — відповідно 68, 28, 2 і 4%. Більше кількість островків зосереджено в хвості ПЖ. Так, їх відносний об'єм в головці органу складає 0,76—1,86%, а в хвості — 1,9—3,28%. Показано, що в 1 см<sup>3</sup> тканини головки ПЖ знаходиться (1833 ± 24) острівка, в тілі — 2518 ± 38, в хвості — 3259 ± 47 [6].

Внаслідок більшого кількості островків в хвості ПЖ для забезпечення інтенсивного функціонування інкреторного апарату тут зосереджено більше артерій, вен і капілярів на одиницю об'єму. Крім того, судини хвоста ПЖ мають більший діаметр, ніж в головці і тілі [5].

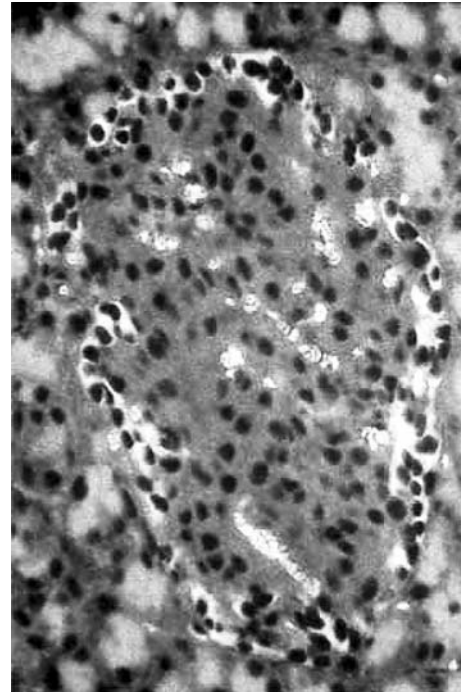
В зв'язі з особливостями кровопостачання ПЖ виділяють інсулоацинарну судинну систему [26]. В ПЖ кровоток направлений від островків до ексекреторної тканини. Інсулоацинарна система складається з аферентних судин, які першими досягають островків, утворюють внутріостровкові клубочки і потім виходять з панкреатических островків уже як еферентні капіляри, забезпечують кров'ю ексекреторну тканину. Це сприяє тому, що концентрація гормонів, в тому числі інсуліну, значно вище в ексекреторній тканині ПЖ, ніж в загальному кровотоці. Таке специфічне кровопостачання ПЖ (її інсулоацинарна система) є однією



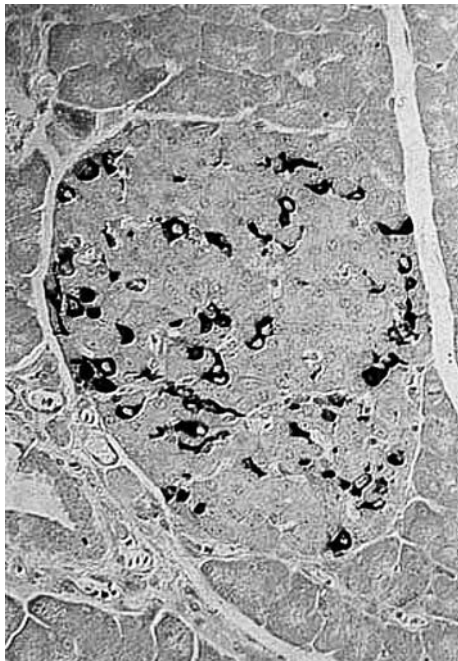
**Рис. 2. Панкреатическі островки (більше світлі частини) серед ацинарної тканини (більше темна) ПЖ. Видно багато капілярів (по І.І. Кагану з соавт. [5]). Окраска по Ван-Гизону**  
 А — загальний знімок, окуляр 8, об'єктив 1; Б — деталь, окуляр 8, об'єктив 4



**Рис. 3. Островки Лангерганса ПЖ здорового человека. Инсулиноподобная иммуно-реактивность — метод непрямой иммунофлюоресценции на фоне PAS-реакции, ув.240 (по А. Forbes с соавт. [15])**



**Рис. 4. Иммуноцитохимическое исследование нормальных островков. Глюкагоноподобная иммунореактивность — метод непрямой иммунофлюоресценции на фоне PAS-реакции, ув. 240 (по А. Forbes с соавт. [15])**



**Рис. 5. Иммуноцитохимическое исследование нормальных островков. Соматостатиноподобная иммунореактивность — пероксидазный/антипероксидазный метод, ув. 240 (по А. Forbes с соавт. [15])**

из основ функционального взаимодействия между эндо- и экзокринной тканями, то есть гормоны ПЖ влияют на ее внешнюю секрецию (рис. 6) [26].

Инсулин оказывает различные эффекты на ацинарные клетки ПЖ и панкреатическую экзокринную функцию (рис. 6): стимулирует рост ацинарных клеток через специальный рецептор IGF-1, то есть инсулин оказывает трофическое влияние на экзокринную ткань ПЖ. Кроме того, инсулин усиливает высвобождение ферментов, особенно амилазы, в ответ на воздействие секретина, холецистокинина, ацетилхолина в изолированных ацинусах ПЖ крысы [49]. Безусловно, стимулирующее воздействие инсулина на ацинарные клетки зависит от уровня его продукции, а следовательно, от наличия определенного количества функционально активных островков Лангерганса (это важно у больных инсулинозависимым сахарным диабетом — ИЗСД) [49]. Соответственно, у больных с ИЗСД с резидуальной секрецией инсулина уровень С-пептида крови коррелирует с продукцией амилазы и бикарбонатов ПЖ. Трофическим и стимулирующим влиянием инсулина особенно подвержены ацинарные клетки, расположенные близко к островкам (периинсулярные ацинусы). Эти клетки имеют больший размер, чем другие, содержат большее количество зимогенных гранул [4, 26]. Данное явление называется гало-феноменом. Этот феномен исчезает при сахарном диабете (СД) и не восстанавливается при лечении экзогенным инсулином, вероятно, потому, что при таком лечении не восстанавливаются физиологически высокие концентрации инсулина в инсулоацинарной системе вообще и в периинсулярных ацинусах в частности [26].

В действительности, однако, инсулин может также оказывать ингибирующее воздействие на экзокринную функцию ПЖ. У крыс введение инсулина приво-

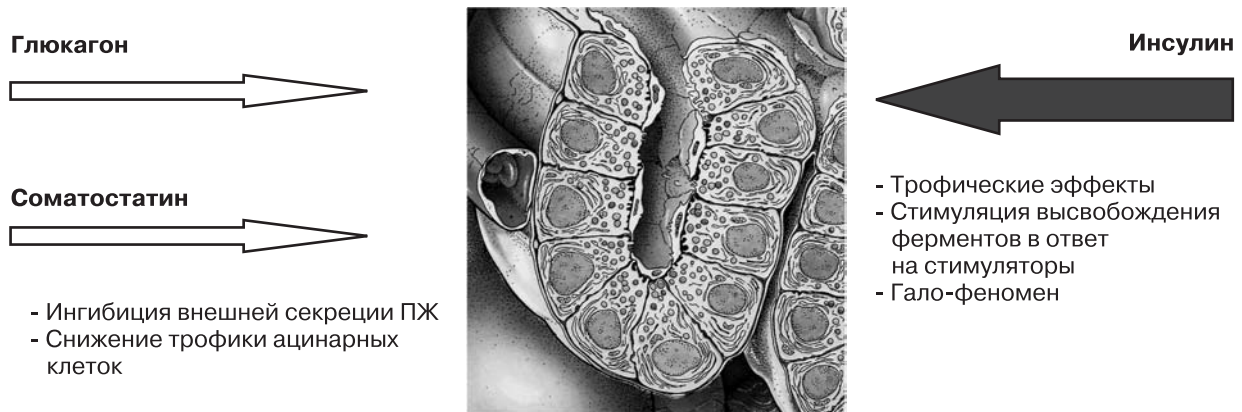


Рис. 6. Стимулирующее (черная стрелка) и ингибирующее (белые стрелки) влияния гормонов ПЖ на экзокринную ткань в норме (по J. Keller с соавт. [26])  
Изображение ацинуса — по K. Morgenroth с соавт. [34]

дит к уменьшению продукции липазы на претрансляционном уровне синтеза белка. Ингибиция базальной активности амилазы и липазы возможна при использовании физиологических доз инсулина [18]. У здоровых людей экспериментальная гиперинсулинемия тормозит базальную, но не стимулируемую холецистокинином, выработку ферментов ПЖ при наличии эугликемии. Независимо от этого гипергликемия оказывает ингибирующее воздействие на экзокринную функцию ПЖ [7].

Тесное соседство между островками и ацинусами, развитая капиллярная сеть, связывающая их, особенности сосудистой системы (рис. 2) обеспечивают существенное взаимное влияние экзо- и эндокринной ткани ПЖ. Кроме того, эти ткани имеют общую иннервацию (парасимпатическую, симпатическую, дофаминэргическую), их функции регулируются гормонами щитовидной железы, гипофиза, надпочечников. Лимфоотток происходит непосредственно в систему грудного лимфатического протока. Общность экзо- и эндокринной функций ПЖ обеспечена также паракринными эффектами половых гормонов, гормонов гипоталамуса и гипофиза, надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез [3, 9].

## II. «Дуэль» внешне- и внутрисекреторной функций ПЖ

*...Когда ты сражена жестокостью моею,  
Как некогда сражен я был, мой друг, твоєю,  
Но ты узнала ад, а я не мог вполне  
Сознать, как сам страдал лишь по твоей вине.*

Сонет СХХ

Уильям Шекспир

**Панкреатогенный СД** (первичное преимущественное поражение экзокринной функции ПЖ → снижение эндокринной функции ПЖ).

**Данные о частоте** вторичного СД при патологии ПЖ, в частности при панкреатитах, крайне разноречивы. Это объясняется, прежде всего, сложностью диагностики хронического панкреатита (ХП) как такового. Опубликованы более четкие эпидемиологи-

ческие данные об остром панкреатите. Например, показано, что преходящая гипергликемия при остром панкреатите развивается приблизительно в половине случаев, а устойчивая после перенесенного острого панкреатита сохраняется с частотой до 15% случаев [36]. Преходящая гипергликемия развивается и при обострении ХП, что связано с отеком ПЖ и ингибирующим влиянием трипсина (его содержание в крови при остром панкреатите и обострении ХП повышается) на продукцию инсулина. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы крови чаще всего нормализуется [3]. СД, по различным данным, развивается у 10—90% больных ХП, причем в половине случаев развивается ИЗСД [10, 35]. Столь большая разница данных литературы относительно частоты СД при ХП объясняется как плохой диагностикой основного заболевания, так и различной вероятностью развития эндокринных нарушений при различных формах ХП.

Нарушение толерантности к углеводам, как правило, развивается уже на ранней стадии ХП [8]. СД может также формироваться в начале клинической манифестации ХП, но чаще всего устойчивое нарушение углеводного обмена возникает в среднем через 5 лет после начала основного заболевания. Далее частота развития СД при ХП приобретает линейную зависимость от времени. Например, по данным D. Malka et al. (2000) [47], при манифестации ХП СД диагностируется в 10% случаев, причем в 2% случаев — ИЗСД. Через 10 лет от начала основного заболевания СД выявляется уже в (50 ± 3)% случаев, ИЗСД — в (26 ± 3)% случаев. Через 25 лет течения ХП эти показатели составляют соответственно 83 ± 4% и 53 ± 6%. Ежегодно вероятность развития СД при ХП составляет 3,5%, а ИЗСД — 2,2%. Следовательно, почти у 80—90% больных, страдающих ХП, через 25 лет от начала заболевания велика вероятность развития СД.

**Патогенез.** Как видно из приведенных выше эпидемиологических данных, СД развивается далеко не у всех больных ХП. Этот факт не нашел окончательного объяснения. При ХП островковые клетки часто хорошо сохраняются, несмотря на выраженное повреждение ацинарных клеток. Механизм относитель-

ной сохранности эндокринных клеток по сравнению с деструкцией экзокринной паренхимы при ХП не ясен, возможно, это связано с преимущественным увеличением индекса апоптоза ацинарных клеток по сравнению с островковыми. Вероятно, это происходит из-за того, что последние имеют механизм блокирования апоптоза [14].

Патогенез панкреатогенного СД объясняют, главным образом, развивающимися по мере прогрессирования ХП деструкцией и склерозом инкреторного аппарата. Однако, не исключено аутоиммунное воздействие на островковые клетки. В частности, придают значение формирующимся при ХП аутоантителам к клеткам протокового эпителия, то есть антителам к карбоангидразе I и II. Такие антитела могут вызывать повреждение островковых клеток. Но подобные аутоантитела были выявлены, главным образом, у больных идиопатическим ХП и синдромом Шегрена, а отчетливой связи с СД выявлено не было [23]. Кроме того, при панкреатитах могут образовываться антицитокератин-аутоантитела, которые агрессивно действуют по отношению как к экзокринной, так и к эндокринной ткани ПЖ [10, 38]. Интересные данные получены в отношении первичного продукта экзокринной ткани ПЖ — продукта регенеративного гена (reg). Его образование коррелирует с морфологическими и функциональными изменениями  $\beta$ -клеток. Дискутируется и возможная патогенетическая роль в развитии панкреатогенного СД фактора роста  $TGF_{\beta 1}$ . Этот фактор совместно с  $TGF_{\alpha}$  индуцирует в эксперименте на животных и СД, и панкреатит [10]. К развитию обоих заболеваний может привести сбой в продукции  $TGF_{\alpha}$  и гастрин, которые регулируют панкреатическую дифференциацию [10].

Однако, несмотря на приведенные выше данные о возможной роли аутоантител в патогенезе СД при ХП, большинство авторов считают, что панкреатогенный СД не связан с аутоиммунными нарушениями даже при наличии генов HLA-DR 3 и/или DR 4, которые обычно находят у больных ХП. У больных ХП обычно отсутствует инфильтрация панкреатических островков и аутоантитела к их клеткам. Это, вероятно, является еще одним объяснением того, почему при ХП эндокринная недостаточность ПЖ развивается позже внешнесекреторной. Этим же объясняют более легкую коррекцию показателей углеводного обмена при панкреатогенном ИЗСД, чем при «первичном» ИЗСД [31].

Нет подтверждения тому, что наследственный панкреатит чаще сопровождается СД, чем алкогольный или билиарный ХП. При муковисцидозе СД развивается в 2—13% случаев, а при гемохроматозе — в 50—60% [10].

Определенную роль в патогенезе СД при ХП играет конституционально обусловленная тканевая резистентность, которая значительно чаще встречается у лиц с ожирением и гиперлипидемией. Ожирение отягощает течение ХП и его прогноз. Показано, что с увеличением степени ожирения увеличивается риск развития осложнений ХП, в том числе эндокринной недостаточности ПЖ [9]. Кроме того, у больных с острым панкреатитом на фоне ожирения чаще развивается гипергликемия [36].

**Риск развития СД в зависимости от особенностей течения ХП.** Постепенное ухудшение экзо- и эн-

докринной функций ПЖ наблюдается как при алкогольном, так и при других этиологических вариантах заболевания. Однако при алкогольном ХП скорость прогрессирования внешнесекреторной недостаточности ПЖ гораздо выше, особенно при кальцификации органа. Кроме того, частота и выраженность СД при алкогольном ХП также отчетливо выше, чем при неалкогольном ХП. Стеаторея предшествует СД почти в 50% случаев алкогольного ХП и в 80% случаев ХП другой этиологии. У больных с ранним началом идиопатического ХП и экзо-, и эндокринная недостаточности ПЖ развиваются гораздо медленнее, чем при алкогольном ХП и идиопатическом ХП с поздним началом. Коэффициент риска развития СД при алкогольном ХП составляет 1,7 [47]. СД часто развивается при тропическом ХП и может преобладать в его клинической картине [31].

По данным ряда авторов, с развитием экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ при ХП уменьшается выраженность болей, особенно при алкогольном ХП. Другие авторы не находят связи между прогрессированием панкреатической недостаточности и облегчением болевого синдрома [31].

Частота инсулярной недостаточности зависит не только от этиологии ХП, но, как уже было указано выше, и от наличия или отсутствия кальцификации ПЖ. В частности, при некальцифицирующем ХП частота случаев нарушения толерантности к глюкозе составляет 50%, а у 30% больных развивается СД. При кальцифицирующем ХП эти показатели выше — соответственно 90 и 61% [9]. Раннее развитие кальцификации ПЖ является независимым фактором риска формирования СД, причем при наличии такой ранней кальцификации опасность развития СД и зависимости от инсулина увеличивается более чем в 3 раза [47].

Влияние отказа от алкоголя на течение панкреатической недостаточности при ХП изучено мало. Показано, что функциональные нарушения ПЖ могут прогрессировать даже после прекращения употребления алкоголя, но это происходит более медленно [16].

Такие осложнения ХП, как псевдокисты, дуоденоstenоз, холедохostenоз, тромбоз селезеночной или воротной вены, а также сопутствующая патология печени не являются достоверными факторами риска присоединения СД. Частые панкреатические атаки при ХП могут ускорить прогрессирование заболевания и, следовательно, приблизить начало нарушения эндокринной функции ПЖ [31].

Риск развития СД при ХП зависит от проведения различных вариантов оперативного лечения. Так, после панкреатодуоденэктомии частота послеоперационного СД колеблется от 7 до 50%. Интересно, что эти показатели не отличаются достоверно от частоты СД при медикаментозном лечении ХП [31]. По другим данным, после тотальной панкреатэктомии ИЗСД развивается во всех случаях, а после резекции ПЖ — в 40—50% случаев [10]. Важно, что частота развития СД зависит от того, проведена резекция головки ПЖ или дистальная резекция органа. Например, после выполнения большим ХП резекции головки ПЖ СД диагностируют в 0—21% случаев, а после дистальной резекции — в 15—48%. После проведения дренирующих операций на ПЖ при ХП (напри-

мер, продольной панкреатоеюностомии) СД через 1,0—8,1 лет развивается в 0—35% случаев [31].

**Осложнения панкреатогенного СД.** При СД 3 типа степень поражения эндокринных структур ПЖ, как правило, менее выражена, чем при СД 1 типа, и сохраняется остаточная продукция инсулина. Этим объясняют относительно редкое возникновение кетоацидоза и гиперосмолярных состояний, а также редкое прогрессирование ретино- и нефропатии [8, 9]. Макроангиопатии несколько чаще развиваются при алкогольном ХП, чем при других этиологических вариантах заболевания, возможно, из-за преобладания курильщиков в этой группе [31].

Данные о диабетической невропатии при ХП недостаточны. Это осложнение находят более чем у 30% пациентов с СД 3 типа (эти показатели сходны с показателями больных с «первичным» ИЗСД). Автономная невропатия выявляется у 67% больных с алкогольным ХП, сопровождающимся СД, но только у 30% пациентов ХП без СД и у 29% — с ИСЗД без ХП [17].

Из других осложнений СД 3 типа следует указать гиповитаминозы А, Е, нарушения обмена магния, меди и цинка. Нередки случаи синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, который способствует нарастанию мальабсорбции и ухудшению контроля показателей углеводного обмена. Хотя при ХП повышен риск развития рака ПЖ, присоединение СД не способствует его усугублению [46].

Особое место среди осложнений СД 3 типа занимает гипогликемия. Выделяют даже отдельный клинико-патогенетический вариант эндокринных нарушений при ХП, протекающий с частыми эпизодами гипогликемии (см. ниже). Особенно характерно такое течение при наличии мальдигестии и мальабсорбции из-за внешнесекреторной недостаточности ПЖ, алкогольной болезни печени, выраженной билиарной патологии, продолжении злоупотребления алкоголем [41]. Патогенез гипогликемии объясняют следующим образом: функция островковых  $\alpha$ -клеток при ХП длительно остается сохранной, но в поздних стадиях заболевания продукция глюкагона, а следовательно, и его контринсулярное действие, уменьшаются. Формируется относительный гиперинсулинизм. Он и приводит к гипогликемии [3]. В начальных стадиях ХП также возможны эпизоды гипогликемии из-за развития так называемого синдрома «раздраженной ПЖ». В этой ситуации функция ПЖ еще сохранена, но избыточные стимулирующие влияния (например, при реактивном ХП) могут привести к эпизодам избыточного «выброса» инсулина в кровь. Иногда у больных ХП обнаруживают полинеизию (большое количество островков Лангерганса) или макронезию (увеличен размер островков) [5, 9], что также способствует гипогликемии.

**Клиника.** Эндокринные нарушения при ХП клинически проявляются в виде двух вариантов: гиперинсулинизма (гипогликемии) и панкреатогенного СД.

Гиперинсулинизм протекает с типичными приступами, которые сопровождаются чувством голода, холодным потом, слабостью, возбуждением, дрожью во всем теле. У трети больных эпизоды гипогликемии сопровождаются судорогами, потерей сознания. При хронической гипогликемии или при частых

приступах ухудшается память, возникает дезориентация, возможны психические нарушения [9].

СД при ХП называют СД 3 типа [22, 45]. Этот вариант СД имеет ряд клинико-патогенетических особенностей:

- пациенты чаще нормального или худощавого телосложения, нередко обладают холерическим темпераментом [4];
- нет связи с ожирением, инсулинорезистентностью, семейной предрасположенностью;
- хорошая переносимость гипергликемии до 11,5 ммоль/л [8];
- отсутствие манифестации или поздняя манифестация [22], что объясняют легким течением СД, а также низкой потребностью в эндогенном инсулине в связи со снижением общего калоража пищи, мальабсорбцией при внешнесекреторной панкреатической недостаточности [9];
- появление симптомов СД обычно через несколько лет после появления болевых приступов в животе;
- склонность к гипогликемическим состояниям;
- частые инфекции и кожные заболевания [35];
- более редкое и позднее, чем при «обычном» СД, развитие микроангиопатий, кетоацидоза, гиперосмолярных состояний [8, 9];
- хорошо поддается лечению диетой, физической нагрузкой, препаратами сульфаниламочевины (бигуаниды и акарбоза неэффективны);
- потребность в лечении инсулином невысока.

На практике СД 3 типа диагностируют редко, а больным ставят неправильный диагноз «ИЗСД» или «СД 2 типа». В этом отношении демонстративными являются результаты исследования N. Ewald с соавт., [45]. Авторы обследовали 1922 больных СД. 157 (8,2%) был поставлен диагноз СД 3 типа. Среди них у 120 пациентов имел место хронический панкреатит, у 12 — гемохроматоз, у 14 — рак ПЖ, у 7 — муковисцидоз. Только в 45,8% случаев диагноз СД 3 типа был поставлен правильно еще до поступления в клинику. В 43,3% случаев больным с СД 3 типа первоначально ставили диагноз «СД 2 типа», в 6,7% случаев — диагноз «СД 1 типа», а в 4,1% случаев — диагноз СД вообще до обследования в клинике не ставился. Это свидетельствует о том, что у более чем половины больных с СД 3 типа, то есть с СД, развившимся вследствие патологии ПЖ, не обращали внимания на основное заболевание, а влияли только на гипергликемию (только на следствие, а не на причину).

Несмотря на легкое течение СД 3 типа, эндокринные нарушения часто являются причиной снижения качества жизни больных ХП [9].

**Лечение** панкреатогенного СД не унифицировано. Рекомендована соответствующая диета (углеводы — 50—60%, протеины — 20%, жиры — 20—30%). Должно быть уделено внимание коррекции белково-энергетической недостаточности и дефицита веса, лечению гиповитаминозов и электролитных нарушений [16].

Необходимо компенсировать экзокринную недостаточность ПЖ. С этой целью, а также с целью устранения белково-энергетической недостаточности следует назначать ферментные препараты. Важно, что при назначении ферментных препаратов, в частности «Креона», больным ХП с вторичным СД улуч-



шается углеводный обмен, лучше контролируется гликемия, стабилизируются показатели гликозилированного гемоглобина, уменьшается риск развития осложнений СД, значительно уменьшается выраженность стеатореи, повышается степень питания, отмечается выраженная позитивная динамика качества жизни и самочувствия пациентов [4]. В связи с этим заместительную терапию ферментными препаратами считают адьювантным методом лечения панкреатогенного СД [33]. Нужно тщательно следить за правильным назначением заместительной ферментной терапии, так как вследствие улучшения всасывания при сохранении прежней дозы инсулина возможно существенное повышение сахара крови и развитие кетоацидоза [37].

Безусловно, ферментным препаратом выбора в лечении больных ХП, осложнившимся СД, является «Креон». Препарат считают «золотым стандартом» ферментной терапии в мире. Неоспоримыми преимуществами «Креона» являются: минимикросферическая форма выпуска, позволяющая препарату смешиваться с химусом и беспрепятственно эвакуироваться из желудка; минимикросферы обеспечивают большую площадь соприкосновения панкреатина с химусом; высокая активность ферментов (и липазы, чем объясняется эффективность препарата как средства заместительной терапии, и протеаз, что способствует купированию панкреатической боли); в состав «Креона», кроме липазы, входят дополнительные липолитические ферменты; минимикросферы имеют надежную кислотоустойчивую оболочку, которая защищает панкреатин от инактивации в желудке, но быстро растворяется в просвете двенадцатиперстной кишки; препарат имеет соотношение кол-ва липаза/липаза > 1, чем обеспечивается поддержание высокой активности липазы.

Приступы боли обычно приводят к ситофобии (больные боятся принимать пищу) и тем самым способствуют развитию гипогликемии. Таким образом, очень важно обеспечить ослабление боли с помощью того же «Креона» или преимущественно ненаркотических анальгетиков. Если показано оперативное вмешательство, то следует избегать дистальной панкреатомии [31].

При необходимости назначают дробные дозы простого инсулина, но его доза обычно не превышает 30 ЕД и зависит от уровня гликемии, характера питания, физической активности больного, количества потребляемых углеводов. Не следует снижать уровень глюкозы крови ниже 4,5 ммоль/л из-за опасности гипогликемии. При стабилизации показателей углеводного обмена следует перевести пациента на пероральные сахароснижающие препараты [9].

В специализированных центрах проводят ауто-трансплантацию островков Лангерганса с последующей резекцией ПЖ или панкреатомией [31]. При трансплантации донорских островковых клеток возникает проблема, заключающаяся в ограниченном пролиферативном потенциале  $\beta$ -клеток. В настоящее время получены данные о существовании белка, ассоциированного с островковым неогенезом, и клеток-предшественников  $\beta$ -клеток. Эти данные открывают перспективы относительно внедрения в практику методик специфической стимуляции

клеток ПЖ с целью трансформации их в функционально активные  $\beta$ -клетки. Этот метод в будущем может быть применен и к трансплантированным островковым клеткам [9].

Не следует забывать об обязательном полном отказе от алкоголя, желателно прекратить курение.

**Внешнесекреторная недостаточность ПЖ как следствие СД** (первичное преимущественное снижение эндокринной функции ПЖ → снижение экзокринной функции ПЖ).

У большого количества больных СД наблюдается значительное снижение не только эндо-, но и экзокринной функции ПЖ, что было впервые показано еще в 1943 г. [44]. Более того, у больных СД наблюдаются достаточно выраженные морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ [26]. Патологические механизмы, ведущие к развитию внешнесекреторной недостаточности ПЖ, еще не полностью изучены, предполагают, 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 всего 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) [13]. Эти симптомы нередко принимают за диабетическую гастро-, энтеро- и колопатию, тогда как в ряде случаев они связаны с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [4]. Это заставляет более тщательно рассмотреть патогенез и средства лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ, развившейся в результате СД.

**Эпидемиология.** В большинстве части исследований экзокринной функции ПЖ при СД получены данные о снижении продукции бикарбонатов и ферментов. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ больше выражена при ИЗСД и выявляется у 40–80% таких больных [19, 30, 39, 40, 44]. Степень снижения продукции различных ферментов отличается: например, при ИЗСД в большей степени страдает продукция протеолитических ферментов. Кроме того, нарушается реакция на различные стимуляторы панкреатической секреции [39].

У больных с СД 2 типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже — в 15–73% случаев [29, 40]. Однако при обследовании больных СД 2 типа с диареей и периферической невропатией оказалось, что нарушение экзокринной функции ПЖ имеет место во всех случаях, а продукция амилазы и бикарбонатов при введении различных стимуляторов достигала всего лишь 40% от нормы [24].

В последние годы с введением в широкую клиническую практику беззондового метода исследования

панкреатической секреции — определения фекальной панкреатической эластазы-1 — увеличилось количество исследований внешнесекреторной функции ПЖ при СД. Такие исследования проводятся и в Украине. Так, В.Г. Передерий с соавт. [10] обследовали 35 больных с ИЗСД и 92 — с СД 2 типа. Снижение показателей эластазы-1, то есть наличие панкреатической недостаточности, было обнаружено соответственно в 57,1 и 53,3% случаев, то есть у 54,3% обследованных пациентов с СД. В той же клинике В. Гдаль с соавт. [2] обследовали 18 больных СД 1 и 2 типов, которым проводили оценку продукции липазы ПЖ с помощью <sup>13</sup>С-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 частоты внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД как с помощью «золотого стандарта» — прямого зондового метода (секретин-панкреозиминового теста — СПЗТ), так и с помощью различных беззондовых методов (фекальная эластаза-1, дыхательные тесты и др.). Результаты представлены в таблице.

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 анам-

неза более 10 лет [4, 10]; другие авторы указывают, что зависимости между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности нет [19, 20]. Некоторые авторы считают, что внешнесекреторная функция ПЖ чаще страдает у пациентов СД зрелого возраста [26], другие указывают на возможность панкреатической недостаточности у молодых больных с СД.

**Морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ при СД.** ПЖ у больных СД имеет меньший размер по сравнению с таковой у здоровых, что объясняют инволюцией экзокринной ткани [28]. Чаще более выраженной оказывается атрофия в области тела ПЖ у больных ИЗСД, чем у пациентов с СД 2 типа. Убедительных данных о зависимости между морфологическими изменениями ПЖ и длительностью СД, а также возрастом пациента нет [28]. 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 с ИЗСД и у 59% — с СД 2 типа, имеющих ICA в крови и только у 9% — с СД 2 типа без ICA. Кроме изменений протоков ПЖ у пациентов с ИЗСД при морфологическом исследовании обнаруживают фиброз, жировую инфильтрацию ПЖ [26].

При морфологическом исследовании ПЖ при ИЗСД выявлено, 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 же-

Таблица. **Частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД**  
(по J.E. Dominguez [16], с дополнениями)

Исследование	Количество больных	Частота панкреатической недостаточности, %	Метод исследования
<b>ИЗСД</b>			
V.M. Frier et al. [20]	20	80	СПЗТ
P.G. Lankisch et al. [19]	53	43	СПЗТ
P.D. Hardt et al. [22]	128*	74	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P.D. Hardt et al. [40]	114*	57	Эластаза-1
W. Rathmann et al. [29]	112	26	Эластаза-1
В.Г. Передерий с соавт. [10]	35	57	Эластаза-1
<b>СД 2 типа</b>			
P.D. Hardt et al. [22]	128*	36	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P.D. Hardt et al. [40]	114*	35	Эластаза-1
A. Icks et al. [30]	544	12	Эластаза-1
В.Г. Передерий с соавт. [10]	92	53	Эластаза-1

Примечание. \* Обследованы больные СД 1 и 2 типа.



лезистой ткани в соединительную, что и приводит к внешнесекреторной недостаточности ПЖ [4].

**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 (уровень инсулина снижается, глюкагона и соматостатина — повышается);

- фиброз ПЖ как результат ангиопатии;

- аутоиммунные механизмы;

- автономная невропатия;

- нарушение экскреции гастроинтестинальных регуляторных медиаторов;

- ингибирующее влияние на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза.

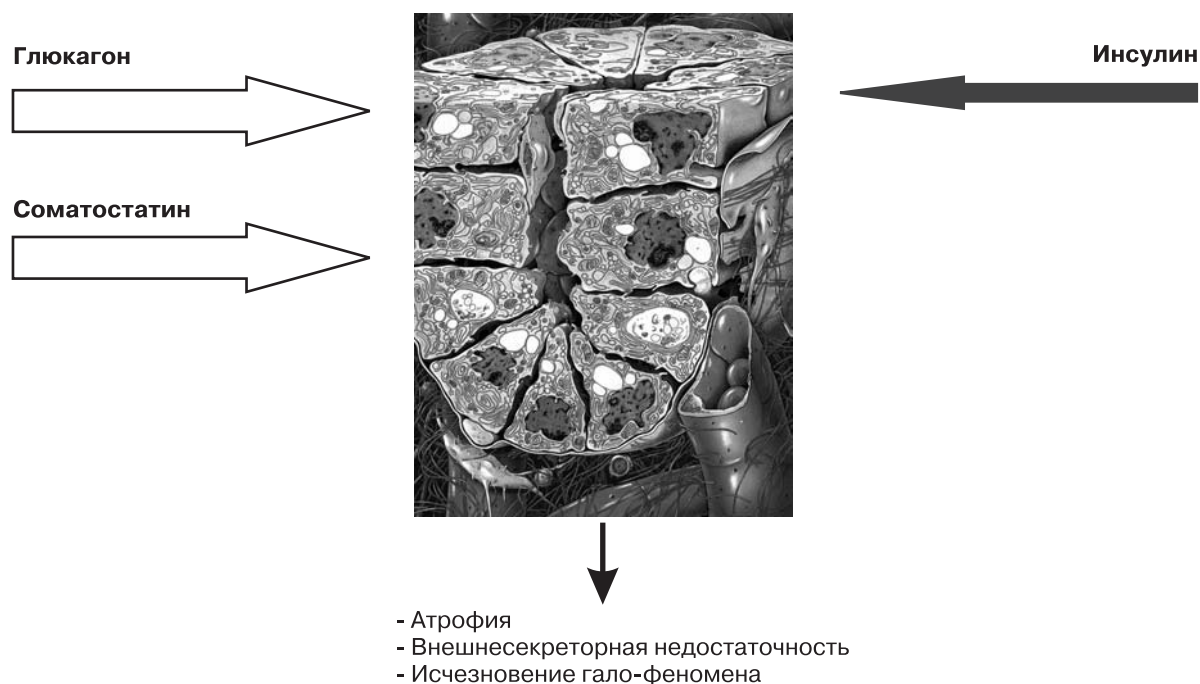
Выше уже шла речь о трофическом влиянии инсулина на экзокринную ткань ПЖ и о гало-феномене. Доказано, что повышенный уровень контринсулярных гормонов панкреатических островков (глюкагона, соматостатина) также может внести свою лепту в развитие панкреатической экзокринной недостаточности при СД. Так, в частности, у экспериментальных животных и у больных СД глюкагон в малых дозах приводил к снижению выработки трипсина и липазы, а в больших дозах — еще и амилазы [18]. Была выдвинута гипотеза, что глюкагон может способствовать развитию атрофии ПЖ. Соматостатин уменьшает базальную панкреатическую секрецию на 50% и отчетливо подавляет стимулированную секрецию ПЖ [48]. Считают, что это происходит как в результате прямого угнетающего действия соматостатина, так и вследствие снижения выработки холецистокинина под влиянием соматостатина [48].

Эти данные позволяют предположить, что дисбаланс между гормонами островков ПЖ является одной из главных причин панкреатической недостаточности при СД (рис. 7). 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 [26].

Определенное значение придают аутоиммунным механизмам, в частности ICA, которые, возможно, действуют не только на островковую, но и на эндокринную ткань ПЖ. 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. Предполагают также, что определенную патогенетическую роль в развитии панкреатической недостаточности играют антицитокератин-аутоантитела [38].

На наш взгляд, важные данные получены С. Sema-kula с соавт. [11], 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% пациентов активность липазы или амилазы крови была понижена. Авторы предполагают, что повышенные показатели ферментов крови могут свидетельствовать о повреждении ацинарных клеток, тогда как пониженный уровень фермен-



**Рис. 7. Дисбаланс между гормонами, стимулирующими секрецию ПЖ (черная стрелка) и ингибирующими ее (белые стрелки) при СД (по J. Keller с соавт. [26]).**

**Ацинарные клетки уменьшены в размере, в них снижено количество зимогенных гранул**  
 Изображение ацинуса — по K. Morgenroth с соавт. [34]

тов может наблюдаться вследствие уменьшения выраженности гало-феномена.

Следует отметить, что роль аутоиммунных механизмов в развитии панкреатической недостаточности при СД выяснена не до конца. Возможно, они способствуют 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 непосредственно 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 в значительной мере зависит от холинергического тонуса, который, в свою очередь, модулируется через влияние на рецепторы холецистокинина, расположенные в парасимпатических нервах. Вот почему у больных с автономной невропатией нарушается ре-

акция панкреатической секреции на холецистокинин и его аналоги. Например, у пациентов с СД 2 типа понижена продукция ферментов ПЖ в ответ на стимуляцию холецистокинином и введение аминокислот [24]. Следовательно, автономная невропатия нарушает энтеропанкреатические рефлексy [17].

У больных СД наблюдаются нарушения выработки панкреатического полипептида, кишечных гормонов (мотилина), имеющих потенциальное воздействие на экзокринную функцию ПЖ. Предполагают также, что в формировании панкреатической недостаточности при СД имеет значение снижение продукции кишечных пептидов — пептида YY и глюкагоноподобного пептида-1 [12, 43].

В патогенезе панкреатической недостаточности при СД предполагают роль диабетического ацидоза, который может провоцировать развитие панкреатита [50].

В развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ большое значение имеет не только сам СД, но и метаболический синдром, включающий в себя в качестве компонента СД 2 типа. Подобную концепцию развил Х.У. Клер (Германия) в своей лекции на V Национальной школе гастроэнтерологов, гепатологов Украины (Киев, 2003) [6] (рис. 8).

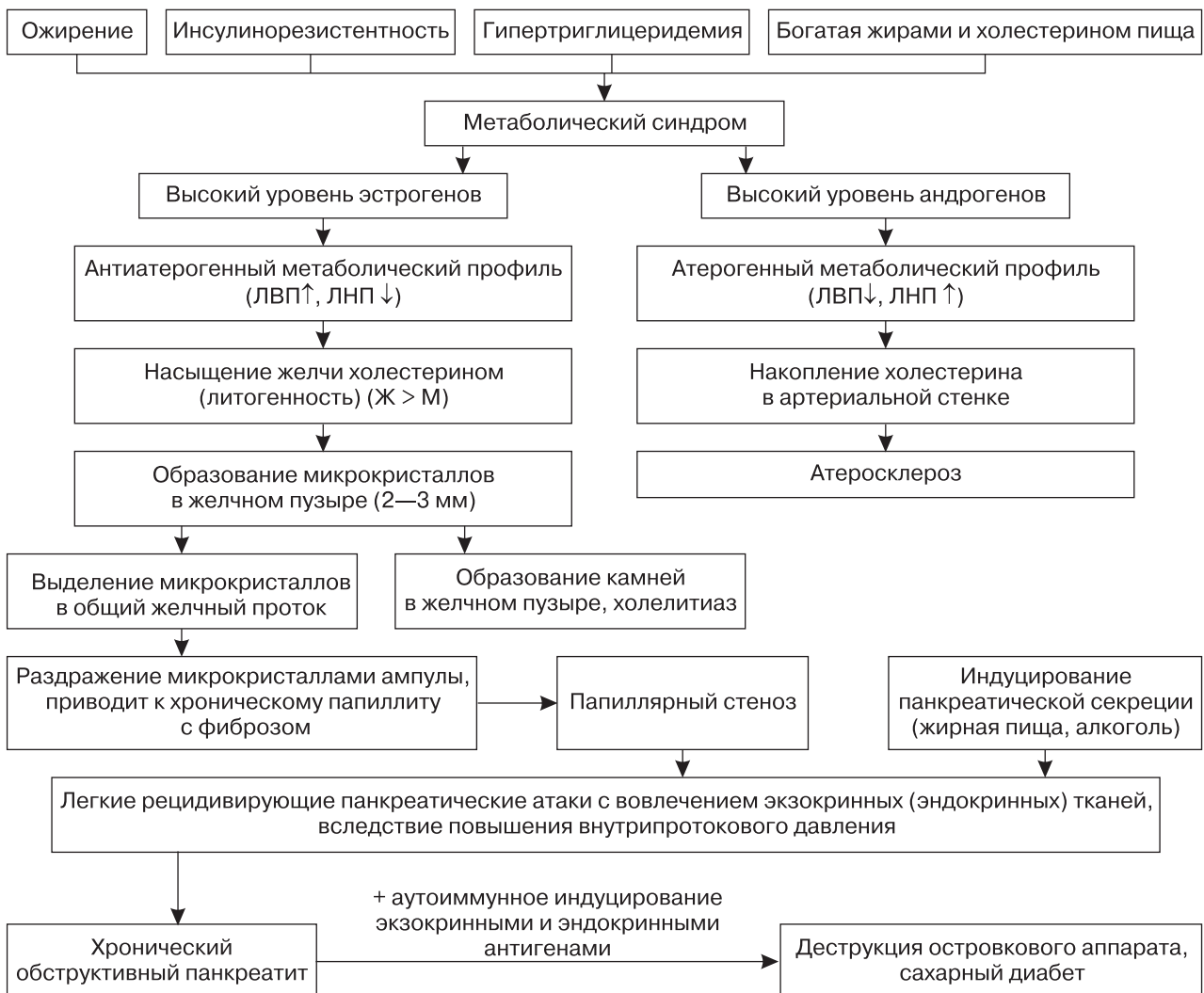


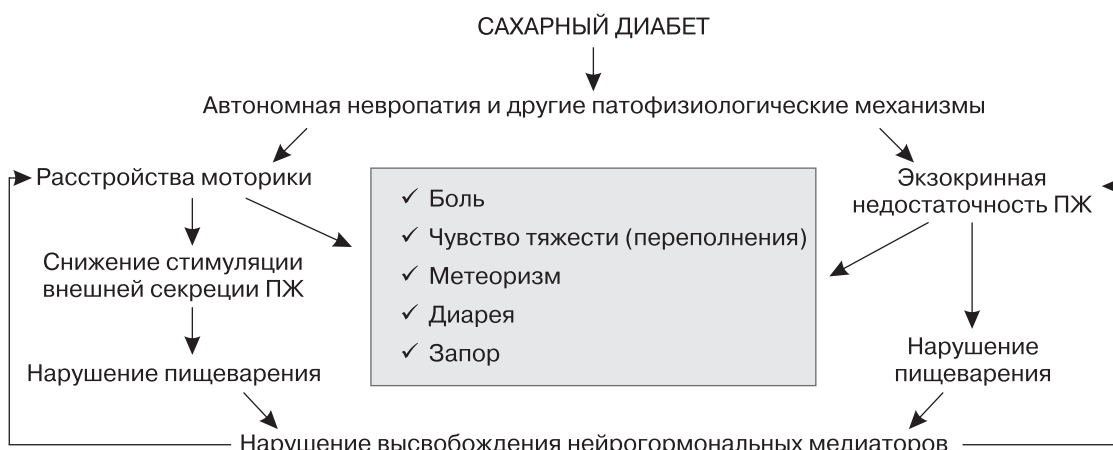
Рис. 8. Взаимосвязь метаболического синдрома и панкреатита (по Х.У. Клер [6])

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 «Мак-Доналдс» 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 том числе эндокринная. Она включается в патогенез метаболического синдрома, усугубляя проявления СД. Таким образом, формируется первый порочный патогенетический круг. 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 метаболического синдрома (второй патогенетический круг). Вообще же ожирение как компонент метаболического синдрома и сам 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 [16]. Эту гипотезу, по большей части

подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать на практике при составлении плана обследования и лечения пациентов.

Таким образом, СД 2 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 ХП. Вообще мы считаем, что немалая часть случаев экзокрипной недостаточности ПЖ у больных СД обусловлена именно ХП, то есть эти пациенты изначально страдают панкреатитом, а результатом является снижение как экзо-, так и эндокринной функций ПЖ, то есть СД 3 типа. Может быть поэтому при СД столь часто встречаются выраженные морфологические изменения паренхимы ПЖ и ее протоковой системы (см. выше). Подобную гипотезу высказывают и другие авторы [10].

Патогенез клинических проявлений, развивающихся при СД как в результате диабетической автономной невропатии, так и в результате внешнесекреторной недостаточности ПЖ, представлен на рис. 9. Из этого рисунка видно, что внешнесекреторная недостаточность ПЖ имеет большое, если не сказать решающее, значение для развития болевого синдрома, диспепсии, нарушений стула у больных СД. Совершенно логичным является то, что эти клинические проявления могут быть устранены при лечении ферментными препаратами [13, 27]. 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. Как уже упоминалось, даже при небольшом снижении панкреатической секреции (без стеатореи) происходит смещение наиболее интенсивных процессов пищеварения в дистальные отделы тонкой кишки. В ответ на поступление большого количества нутриентов в подвздошную кишку выработка дистальных кишечных медиаторов (в основном ингибирующих) также увеличивается [13]. Результатом является нарушение моторики и секреции тонкой кишки, которое, в свою очередь, реализуется в развитие кишечной диспеп-



**Рис. 9. Патогенез клинических проявлений со стороны органов пищеварения при СД (по J. Keller с соавт. [26])**

сии у больных СД. Назначение «Креона» способствует устранению этих нарушений и, соответственно, купированию болевого синдрома [26]. Следовательно, «Креон» показан при СД и с точки зрения 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 [42]. 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 [16] и столь убедительны, что «Креон» можно назвать бесспорным лидером среди ферментных препаратов во всем мире. К сожалению, еще не было проведено исследований влияния лечения «Креоном» на абдоминальные проявления СД, хотя они очень нужны и перспективны.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. Скопиченко.— К.: Твиса, 2005.— 193 с.
2. *Гдаль В., Морозова З., Чичула Ю.* Діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті // Ліки України.— 2001.— № 10.— С. 52—54.
3. *Губергриц Н.Б., Христин Т.Н.* Клиническая панкреатология.— Донецк: Лебедь, 2000.— 416 с.
4. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы: Обзор / Под ред. Б.Н. Маньковского // *Діабет і життя*.— 2002.— № 3. Репринт.— С. 1—4.
5. *Каган И.И., Железнов Л.М.* Поджелудочная железа: микрохирургическая и компьютерно-томографическая анатомия.— М.: Медицина, 2004.— 152 с.
6. *Клер Х.У.* Хронический панкреатит: современные аспекты патофизиологии и лечения / Материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины.— К., 2003.— С. 64—66.
7. *Коротько Г.Ф.* Секреция поджелудочной железы.— Краснодар: Изд-во Куб. мед. ун-та, 2005.— 312 с.
8. *Лопаткина Т.Н.* Хронический панкреатит // *Новый мед. журнал*.— 1997.— № 2.— С. 7—11.
9. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Хронический панкреатит.— М.: Медицина, 2005.— 504 с.
10. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Парунян Л.М.* Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете // *Укр. терапевт. журнал*.— 2004.— № 2.— С. 12—16.
11. 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.
12. Alterations of plasma immunoreactive glucagons-like peptide-1 behavior in non-insulin-dependent diabetics / M. Hirota, M. Hashimoto, M. Hiratsuka et al. // *Diabetes. Res. Clin. Pract.*— 1990.— Vol. 9.— P. 179—185.
13. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption / P. Layer, van der O.J.J. Holst et al. // *Gastroenterology*.— 1997.— Vol. 112.— P. 1624—1634.
14. Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function / A.C. Bateman, S.M. Turner, K.S.A. Thomas et al. // *Gut*.— 2002.— Vol. 50.— P. 542—548.
15. *Atlas of Clinical Gastroenterology* / A. Forbes, J.J. Misiewicz, C.C. Compton et al.— 3. ed.— Edinburgh et al.: Elsevier Mosby, 2005.— 358 p.

16. *Clinical Pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons* / Ed. J.E. Dominguez-Munoz.— Magdeburg: A Blackwell Publ. Co, 2005.— 535 p.
17. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis / E. Schafer, A. Fekete, R. Gasparics et al. // *Pancreatology*.— 2006.— Vol. 6.— P. 375
18. 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.
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 // *Textbook of diabetes* / Ed. J.C. Pickup, G. Williams, eds.— 2. ed.— Oxford, 1997.— Vol. 15.— P. 24—29.
22. *Hardt P., Kloer H.* Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease // *Pancreatic disease: towards the year 2000* / Ed. C.D. Johnson, C.W. Imrie et al.— London, 1999.— P. 33—39.
23. Immune complex specific for the pancreatic duct antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren syndrome / M. Onodera, K. Okazaki, M. Morita et al. // *Autoimmunity*.— 1994.— Vol. 19.— P. 23—29.
24. Impaired exocrine pancreatic function in diabetes with diarrhea and peripheral neuropathy / H. El Newihi, C.P. Dooley, C. Saad et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1988.— Vol. 33.— P. 705—710.
25. Interaction of the cholinergic system and cholecystokinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans / G. Adler, C. Beglinger, U. Braun et al. // *Gastroenterology*.— 1991.— Vol. 100.— P. 537—543.
26. *Keller J., Layer P.* Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus // *Pancreatic disease: Basic science and clinical management* / C.D. Johnson, C.W. Imrie.— London et al., 2004.— 21.— P. 267—278.
27. *Layer P., Keller J.* Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 28.— P. 3—10.
28. *Lohr M., Kloppel G.* Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy // *Diabetologia*.— 1987.— Vol. 30.— P. 757—762.
29. 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.
30. 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.
31. *Malka D., Levy Ph.* Acinar-islet cell interactions: Diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *Pancreatic disease: Basic science and clinical management* / C.D. Johnson, C.W. Imrie.— London et al., 2004.— 20.— P. 251—266.

32. *Modlin I.M., Kidd M.* The Paradox of the Pancreas: from Wirsung to Whipple.— Hannover: Politzki Print Productions, 2004.— 430 p.
33. *Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C.S.* Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // *Im. J. Pancreatol.*— 1998.— Vol. 24.— P. 19—22.
34. *Morgenroth K., Kozuschek W.* Pancreatitis.— Berlin; New York: Walter de Gruyter, 1991.— 120 p.
35. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease / P.G. Lankisch, A. Loehr-Happe, J. Otto, W. Creutzfeldt // *Digestion.*— 1993.— Vol. 54.— P. 148—155.
36. Obesity correlates with early hyperglycaemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure / P. Mentula, L. Kyllanpaa, P. Puolakkainen, E. Kempainen // *Pancreatology.*— 2006.— Vol. 6.— P. 387
37. *O'Keefe S.J., Cariem A.K., Levy M.* The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 32.— P. 319—323.
38. 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.
39. Pancreatic enzyme responses are altered in patients with insulin dependent diabetes mellitus / G. Groger, J. Keller, C. Bertram et al. // *Digestion.*— 1999.— Vol. 60.— P. 378.
40. 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.
41. Pancreatic glucagon secretion and exocrine function (BTPABA test) in chronic pancreatitis / U. Keller, E. Szollosy, L. Varga et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1984.— Vol. 29.— P. 853—857.
42. Pancreatic supplements reduce symptomatic response of healthy subjects to a high fat meal / F. Suarez, M.D. Fevitt, J. Adshhead et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1999.— Vol. 44.— P. 1317—1321.
43. Peptide YY inhibits interdigestive pancreatic enzyme secretion in humans / D. Grandt, S. Bein, C. Beglinger et al. // *Pancreas.*— 1995.— Vol. 11.— P. 430
44. *Pollard H., Miller L., Brewer W.* External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test) // *Am. J. Dig. Dis.*— 1943.— Vol. 10.— P. 20.
45. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) / N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe et al. // *Pancreatology.*— 2006.— Vol. 6.— P. 394
46. Previous cholecystectomy, gastrectomy and diabetes mellitus are not crucial risk factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis / G. Talamini, M. Falconi, C. Bassi et al. // *Pancreas.*— 2001.— Vol. 23.— P. 364—367.
47. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Sauvanet et al. // *Gastroenterology.*— 2000.— Vol. 119.— P. 1324—1332.
48. 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.
49. *Singh J., Adeghate E.* Effects of islet hormones of nerve-mediated and acetylcholine-evoked secretory responses in the isolated pancreas of normal and diabetic rats // *Int. J. Mol. Med.*— 1998.— Vol. 1.— P. 627—634.
50. *Tully G.T., Lowenthal J.J.* The diabetic coma of acute pancreatitis // *Ann. Intern. Med.*— 1958.— Vol. 48.— P. 310.

## **ЕКЗО- ТА ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: ОДИН КРОК ВІД ДУЕТУ ДО ДУЕЛІ**

**Н.Б. Губерґріц, Н.В. Беляєва**

Наведено літературний огляд, присвячений аналізу нормальних фізіологічних взаємовідношень між екзо- та ендокринною паренхімою підшлункової залози. Висвітлено дані щодо патогенезу, особливостей клінічних проявів, лікування панкреатогенного цукрового діабету і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, яка розвилася внаслідок цукрового діабету. Наведене патогенетичне обґрунтування доцільності призначення «Креону» для лікування цукрового діабету 3 типу і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози в хворих на цукровий діабет.

## **EXOCRINE AND ENDOCRINE FUNCTIONS OF THE PANCREAS: ONE STEP FROM DUET TO DUEL**

**N.B. Gubergrits, N.V. Belyayeva**

The article represents a detailed literature review, which analyses normal physiological relationships 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. A pathogenetic rationale has been given for Creon administration at type 3 diabetes mellitus and for treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus.