

ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПА

© М.В. Шестакова¹, И.В. Маев², А.С. Аметов³, М.Б. Анциферов^{3,4}, Д.С. Бордин^{2,5,7}, Г.Р. Галстян¹, Ф.Х. Дзгоева^{1*}, Ю.А. Кучерявый⁸, А.М. Мкртумян^{2,5}, Т.В. Никонова¹, Е.Ю. Пашкова^{3,6}

¹Национальный исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

⁴Эндокринологический диспансер, Москва

⁵Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва

⁶Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

⁷Тверской государственный медицинский университет, Тверь

⁸Ильинская больница, Красногорск

Сахарный диабет — заболевание как эндо-, так и экзокринной части поджелудочной железы. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете может встречаться у каждого 2–3-го пациента и влиять не только на качество, но и на продолжительность жизни. При этом диагностике и лечению панкреатической недостаточности не уделяется должного внимания. Эндокринолог, как основной специалист, ведущий пациентов с сахарным диабетом наравне с гастроэнтерологом и терапевтом, может предположить наличие экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациента и самостоятельно принимать решение о ее коррекции с помощью заместительной ферментной терапии адекватными дозами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ферментная недостаточность; экзокринная недостаточность поджелудочной железы; ЭНПЖ; сахарный диабет; панкреатин; заместительная ферментная терапия; минимикросферы.

PANCREATIC EXOCRINE INSUFFICIENCY IN DIABETES MELLITUS

© Marina V. Shestakova¹, Igor V. Maev², Alexander S. Ametov³, Mikhail B. Antsiferov⁴, Dmitry S. Bordin^{2,5,7}, Gagik R. Galstyan¹, Fatima K. Dzgoeva^{1*}, Yury A. Kucheryavyy⁸, Ashot M. Mkrtumyan^{2,5}, Tatiana V. Nikonova¹, Evgeniya Y. Pashkova^{3,6}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Endocrinological Dispensary of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

⁵A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia

⁶Botkin Hospital, Moscow, Russia

⁷Tver State Medical University, Tver, Russia

⁸Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Russia

Diabetes is disease of both the endo- and exocrine parts of the pancreas. Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) can occur in every 2–3 patients with diabetes and affect not only the quality, but also life expectancy. At the same time, the diagnosis and treatment of PEI is not getting enough attention. The endocrinologist, as the main specialist leading patients with diabetes, can diagnose and treat patients with pancreatic exocrine insufficiency and diabetes using adequate doses of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT).

KEYWORDS: pancreatic exocrine insufficiency; PEI; pancreatic enzyme replacement therapy; PERT; diabetes; pancreatin; minimicrospheres.

ВВЕДЕНИЕ

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ), или ферментная недостаточность (ФН), — это нарушение секреции пищеварительных ферментов поджелудочной железы (ПЖ), таких как амилаза, липаза и протеазы. При этом дефицит панкреатической липазы не может быть скомпенсирован другими отделами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2].

В результате прогрессирующей ЭНПЖ возникают мальабсорбция (нарушение всасывания в тонкой кишке)

и мальнутриция (недостаточность питания) из-за недостаточной выработки ферментов для переваривания питательных веществ, особенно жиров [2]. У пациентов с нарушениями экзокринной функции ПЖ может и не наблюдаться симптомов заболевания или они могут быть слабовыраженными: легкий дискомфорт в области живота, незначительное вздутие, нормальная дефекация. Следует отметить высокие компенсаторные возможности организма в отношении дефицита ферментов (в норме ПЖ может выделять до 2 млн ЕД липазы в сутки), вследствие чего основные клинические симптомы

ЭНПЖ — стеаторея, вздутие или метеоризм, дискомфорт и боли в животе — обычно возникают, когда выработка ферментов ПЖ уже снижается до показателей ниже 10% от физиологической нормы [3, 4].

Прогрессирование ЭНПЖ также может приводить к дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и альбумина из-за нарушений всасывания [3]. Дефицит витамина D, последующие остеопения и остеопороз, остеопороз-ассоциированные переломы — широко распространенные осложнения ЭНПЖ [5–8]. В некоторых случаях на фоне ЭНПЖ также может наблюдаться дефицит витамина В₁₂ из-за нарушений всасывания в тонкой кишке [9].

Наиболее изученными причинами развития ЭНПЖ являются хронический панкреатит и муковисцидоз, однако нарушения экзокринной функции ПЖ также могут возникать и на фоне других патологий, которым на данный момент уделяется недостаточно внимания в клинической практике. Клинические исследования и рекомендации по диагностике и коррекции ФН также сфокусированы на пациентах с хроническим панкреатитом или муковисцидозом. Данные о распространенности, патофизиологии и терапии ЭНПЖ при других заболеваниях остаются ограниченными. Важным этапом в терапии ЭНПЖ является разработка клинических рекомендаций Европейского панкреатического клуба, публикация которых запланирована на 2024 г. В рекомендациях планируется раскрыть проблему диагностики и терапии ЭНПЖ не только при хроническом или остром панкреатите, но также и при других состояниях, которые реже ассоциируются с развитием ФН ПЖ: хирургические операции ЖКТ, сахарный диабет (СД) и другие заболевания [10].

Настоящий обзор посвящен проблеме ЭНПЖ при СД 1 (СД1) и 2 типа (СД2): рассмотрены актуальные методы диагностики ЭНПЖ, предполагаемые механизмы развития ЭНПЖ на фоне СД, частота встречаемости ЭНПЖ у пациентов с СД, а также возможная терапевтическая стратегия коррекции ЭНПЖ в данной когорте пациентов. Клиническая картина ЭНПЖ у пациентов с СД зачастую оказывается «стертой», особенно на ранних стадиях, что приводит к несвоевременной диагностике и недооцененной важности коррекции ФН. Поскольку данный вопрос ранее мало освещался в медицинском сообществе, данная работа открывает возможность для дальнейшего обсуждения ЭНПЖ в контексте диабетологии. Обзор подготовлен по результатам Совета экспертов с участием авторов.

ДИАГНОСТИКА ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Различают первичную и вторичную ЭНПЖ. Первичная обусловлена утратой функции самого органа, вторичная — нарушением условий для работы ферментов в двенадцатиперстной кишке. В клинической практике зачастую встречается сочетание обеих форм ЭНПЖ [1].

Существует несколько механизмов развития ЭНПЖ [1, 11]:

- структурные изменения в паренхиме и сокращение объема ацинарной ткани ПЖ на фоне таких заболеваний, как хронический панкреатит и муковисцидоз, а также после проведения резекции ПЖ;
- ингибирование или инактивация секреции ферментов ПЖ;

- асинхронное поступление ферментов ПЖ и химуса в тонкую кишку, в том числе после операций на органах ЖКТ;
- нарушение поступления панкреатического секрета в тонкую кишку при обструкции панкреатического протока.

Наиболее часто ЭНПЖ наблюдается у пациентов с хроническим панкреатитом: распространенность колеблется от 30% при легком течении заболевания до 85% при тяжелом течении [12]. Однако ЭНПЖ также может развиваться и при других патологических состояниях, включая:

- злокачественные новообразования ПЖ;
- СД;
- целиакию;
- синдром раздраженного кишечника;
- синдром избыточного бактериального роста;
- воспалительные заболевания кишечника;
- наследственный гемохроматоз [11, 13].

У пациентов с подтвержденным хроническим панкреатитом тяжелого течения, муковисцидозом, злокачественными новообразованиями или острым панкреатитом с разрушением головки ПЖ, тотальной панкреатэктомией в анамнезе вероятность ЭНПЖ приближается к 100%. Диагноз может быть поставлен на основании жалоб пациента даже без проведения диагностических тестов для подтверждения ЭНПЖ [14, 15].

При отсутствии вышеуказанных заболеваний диагностику ЭНПЖ рекомендуется проводить при следующих состояниях:

- хронический панкреатит легкой или средней степени;
- тяжелый острый панкреатит с некрозом;
- опухоль в хвосте или теле ПЖ;
- дистальная панкреатэктомия;
- перенесенная гастроинтестинальная хирургия;
- целиакия;
- воспалительные заболевания кишечника;
- **СД при наличии соответствующей клинической картины** [15, 16].

Диагноз ЭНПЖ может быть установлен при наличии двух из трех составляющих: симптомы мальдигестии и мальабсорбции, снижение уровня нутритивных маркеров, снижение экзокринной функции ПЖ по результатам теста на фекальную эластазу 1 (ФЭ-1) или коэффициента абсорбции жиров (КАЖ) (рис. 1) [15,16].

Для диагностики ЭНПЖ могут применяться прямые и косвенные функциональные тесты ПЖ, некоторые из которых, однако, сегодня недоступны в России и ряде других стран. Ранее проводились исследования аспиринов ПЖ путем прямой стимуляции ацинарных и протоковых клеток ПЖ методом секретин-панкреозиминовых, секретин-церулеиновых или секретин-холецистокининовых тестов, которые считались золотым стандартом диагностики нарушений экзокринной функции ПЖ [17]. Несмотря на высокую чувствительность и точность прямых тестов, они обладают такими недостатками, как высокая стоимость, трудоемкое и длительное выполнение и инвазивность. В ряде стран для диагностики ЭНПЖ и контроля за эффективностью терапии применяются ¹³C-дыхательные тесты с триглицеридами (С13-ДТ) [15, 16]. В России эти тесты не зарегистрированы [18].

Определение КАЖ является золотым стандартом диагностики ЭНПЖ при проведении клинических исследований. Для подсчета КАЖ пациент в течение 72 ч потребляет 100 г жира/сутки и производит сбор кала. КАЖ менее 93% считается патологическим [19]. Суточная экскреция более 7 г жира в стуле свидетельствует о мальабсорбции жира, тогда как экскреция более 15 г в сутки считается тяжелой мальабсорбцией жира. Поскольку оценка содержания жира в фекалиях в течение 3 дней является непростоим испытанием как для пациентов, так и для лабораторного персонала, в рутинной практике измерение КАЖ применяется очень редко [19].

В настоящее время в клинической практике доступно лабораторное исследование экзокринной функции ПЖ путем измерения ФЭ-1 методом иммуноферментного анализа [20]. Протеолитический фермент ФЭ-1 синтезируется в ацинарных клетках ПЖ и проходит через ЖКТ почти в неизменном виде, а также не изменяется под влиянием питания и терапии ферментами, что позволяет использовать данный показатель как объективный маркер секреторной функции ПЖ. Уровень ФЭ-1 коррелирует с уровнями амилазы, липазы и трипсина [20]. Однако тест на ФЭ-1 не широко доступен, а также может предполагать оплату за счет средств пациента.

- Уровень ФЭ-1 выше 200 мкг/г кала считается нормальным.
- Уровень ФЭ-1 от 100 до 200 мкг/г определяется как легкая или умеренная форма ЭНПЖ.
- При снижении уровня ФЭ ниже 100 мкг/г диагностируется тяжелая форма ЭНПЖ [17, 21].

Следует отметить, что нормальные значения ФЭ-1 не позволяют полностью исключить вероятность вторичной ЭНПЖ у пациента, поскольку чувствительность данного показателя снижена при легкой и умеренной ЭНПЖ [17]. В метаанализе 8 исследований была определена чувствительность теста на уровень ФЭ-1: 54% для легкой ЭНПЖ,

75% — для умеренной, 95% — для тяжелой; общая специфичность теста на ФЭ-1 составила 79% [22].

При диарее, вызванной любыми заболеваниями или приемом лекарственных препаратов, может отмечаться ложноположительный результат, обусловленный разбавлением образца кала, что может быть устранено путем лиофилизации [23]. Дополнительно для диагностики ЭНПЖ может быть проведено измерение КАЖ.

Для подтверждения мальнутриции, вызванной ЭНПЖ, и определения нутритивного статуса оцениваются антропометрические показатели, клинический анализ крови (абсолютное число лимфоцитов, концентрация гемоглобина), а также проводится ряд биохимических исследований [15, 16]. В рамках антропометрии у пациентов измеряется толщина кожно-жировой складки и окружность мышц на уровне середины плеча, а также рассчитывается индекс массы тела (ИМТ). Биохимические маркеры включают следующие показатели: общий белок, альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, трансферрин, железо, магний, цинк, витамины А, D, К, Е, В₁₂, фолиевая кислота [15, 16]. Отсутствие динамики уровня 25-ОН-витамина D крови при приеме адекватных доз холекальциферола также можно рассматривать как один из признаков ЭНПЖ [24]. В рутинной клинической практике врачи в большей степени опираются на клиническую картину и результаты ультразвукового исследования ПЖ. Исследования уровня ФЭ-1 и маркеров нутритивного статуса практически не проводятся у пациентов с СД, что снижает качество диагностики ЭНПЖ.

Полезным инструментом может оказаться применение опросника PEI-Q для диагностики ЭНПЖ. С его помощью можно предположить ЭНПЖ у пациента, определить ее степень, осуществлять контроль проводимой терапии и улучшать приверженность к лечению. Опросник PEI-Q валидирован в нескольких европейских странах [25, 26].



Рисунок 1. Алгоритм диагностики ферментной недостаточности

ФЭ-1 — фекальная эластаза-1; С13-ДТ — 13С-дыхательные тесты с триглицеридами; КАЖ — коэффициент абсорбции жира



Рисунок 2. Распространенность экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа [27].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Поскольку ЭНПЖ обнаруживается у большинства пациентов с панкреатогенным диабетом [13], исследования распространенности ЭНПЖ у пациентов с диабетом обычно сосредоточены на СД1 и СД2.

В ранних исследованиях с использованием прямых функциональных тестов ЭНПЖ наблюдалась в среднем у 52,4% пациентов с СД [27]. Согласно результатам актуального систематического обзора 2018 г., средняя распространенность ЭНПЖ, диагностируемая по уровню ФЭ-1 <200 мкг/г, составляет около 40% (26–74%) при СД1 и 27% (10–56%) при СД2 (рис. 2) [27].

В метаанализе 17 исследований, включавших в общей сложности 3 662 пациента с СД, ЭНПЖ, определяемая как снижение концентрации ФЭ-1 ≤200 мкг/г кала, наблюдается у 38,62% пациентов с СД1 и у 28,12% пациентов с СД2 [28].

По результатам литературного обзора 2011 г. нарушение экзокринной функции ПЖ отмечается в среднем у 51% (26–74%) пациентов с СД1 и у 32% (28–36%) пациентов с СД2 [29].

Однако не все исследования демонстрируют высокую распространенность ЭНПЖ у пациентов с СД. Так, в смешанной когорте пациентов с СД1 и СД2 снижение уровня ФЭ-1 наблюдалось только у 13% испытуемых, а результаты С13-ДТ были в пределах нормы у всех пациентов с низкой ФЭ-1. Определение ФЭ-1, по-видимому, не может использоваться в качестве единственного маркера ЭНПЖ при СД [30].

Таким образом, согласно последним данным, у пациентов с СД ЭНПЖ наблюдается в достаточно высоком проценте случаев: при СД1 — у 30–50% пациентов, при СД2 — у 20–30% пациентов.

Однако, несмотря на высокую распространенность ЭНПЖ при СД, серьезной проблемой сегодня является низкий уровень осведомленности врачей, отсутствие понимания механизмов развития заболевания и его последствий для пациентов с СД, важности своевременной диагностики и лечения.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Основным клиническим и диагностическим признаком СД является гипергликемия, вызванная нарушением секреции инсулина, резистентностью к действию инсулина в периферических тканях или обоими факторами. СД1 возникает вследствие аутоиммунного разрушения инсулин-продуцирующих бета-клеток ПЖ, приводящего к абсолютной недостаточности инсулина. СД2 ассоциируется с прогрессирующим снижением секреции инсулина бета-клетками, зачастую возникающим на фоне инсулинорезистентности [31].

Несмотря на принципиально разные механизмы патогенеза, ЭНПЖ достаточно распространена как при СД1, так и при СД2 [27]. Поскольку экзокринная и эндокринная части ПЖ взаимодействуют между собой анатомически и физиологически, образуя островково-ацинарную ось, нарушение функции одной из частей органа может негативно повлиять и на функционирование другой [32,33]. Так, нарушение экзокринной функции ПЖ может приводить к изменению эндокринной функции ПЖ — панкреатогенному диабету, или СД типа 3С [34]. Показана строгая взаимосвязь между развитием ЭНПЖ и утратой функциональности бета-клеток ПЖ. Имеются данные о том, что ферменты ПЖ могут непосредственно влиять на гомеостаз

глюкозы в крови и секрецию инсулина независимо от пищеварительных функций [32]. Таким образом, СД может рассматриваться не только как заболевание эндокринной, но и экзокринной части ПЖ.

Этиология и патофизиологические механизмы, ассоциирующиеся с ЭНПЖ как у пациентов с СД1, так и СД2 продолжают активно изучаться в настоящее время. Предполагается, что ЭНПЖ может развиваться на фоне таких факторов, как хроническое воспаление в ПЖ, атрофия ПЖ, фиброзные изменения органа вследствие аутоиммунных реакций или гормональной дисфункции при СД1 или СД2. Гормоны ПЖ посредством внутрипанкреатической портальной циркуляции оказывают регуляторное влияние на ацинарные клетки, при этом инсулин выделяется своим трофическим действием. Со временем при СД происходят атрофия ПЖ и снижение экзокринной функции. На микроциркуляторное русло островковых клеток влияют диабетическая микроангиопатия и последующая ишемия экзокринной части ПЖ, а также вегетативная нейропатия, ведущая к нарушению энтеропанкреатических рефлексов. Инфильтрация иммунными клетками (в основном CD8+, CD4+ и CD11c+) и аутоантителами, нацеленными на экзокринный компартмент, обнаруживается как при СД1, так и при СД2. Увеличение отложений коллагена и утрата ремоделирования внеклеточного матрикса за счет активации звездчатых клеток ПЖ приводят к развитию фиброза ПЖ. Также обсуждается, что накопление внеклеточного жира способствует развитию ЭНПЖ [4, 22, 27].

Согласно данным наиболее актуальных литературных источников в настоящий момент предложены пять основных гипотез развития ЭНПЖ при СД [4, 22, 27].

1. Первая гипотеза заключается в том, что вырабатываемые эндокринными клетками ПЖ гормоны (не только инсулин) участвуют в регулировании функции экзокринной части ПЖ (глюкагон, соматостатин, грелин, панкреатический полипептид). Считается, что у пациентов с СД возникают нарушения регуляции или дефицит данных гормонов, что негативным образом влияет на функциональную активность близлежащих ацинарных клеток.
2. Вторая основана на хорошо изученном трофическом действии инсулина на ацинарные клетки: инсулин усиливает синтез пищеварительных ферментов, а также увеличивает поглощение глюкозы ацинарными клетками. Следовательно, на фоне дефицита инсулина при СД развивается ацинарная атрофия ПЖ.
3. Третья гипотеза состоит в том, что ЭНПЖ может быть связана со снижением энтеропанкреатического рефлекса и экзокринной функции в результате вегетативной нейропатии и гастропареза как осложнений диабета.
4. Четвертая гипотеза основывается на аутоиммунных механизмах. Обсуждается, что антитела к островковым клеткам могут перекрестно вырабатываться и к ацинарным клеткам, а антитела к экзокринным клеткам ПЖ, например, антитела к цитокератину, могут вызывать недостаточность ПЖ.
5. Также предполагается, что микрососудистые осложнения на фоне СД могут нарушать кровоснабжение ПЖ и приводить к фиброзу, что ведет к возникновению ЭНПЖ. Однако научные данные о микрососуди-

стых осложнениях противоречивы, механизм требует более детального изучения.

На рисунке 3 представлена обобщенная схема возможных механизмов развития ЭНПЖ при СД. *Большинство описанных механизмов говорит о первичной абсолютной ЭНПЖ, а значит, утрате пациентом способности к полноценному пищеварению и необратимости данных изменений* [22].

Несмотря на ряд исследований, посвященных вышеперечисленным гипотезам развития ЭНПЖ при СД, сведения о патофизиологических механизмах ограничены, необходимо дальнейшее детальное изучение данного вопроса. Кроме того, предложенные объяснения не всегда позволяют определить причину развития ЭНПЖ в каждом конкретном случае. ЭНПЖ может быть как причиной эндокринной дисфункции, приводящей к развитию СД, так и ее следствием [4]. Тем не менее, учитывая последствия ЭНПЖ, независимо от механизма развития, данное состояние, безусловно, нуждается в коррекции.

СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Тяжелое течение ЭНПЖ у пациентов с СД может сопровождаться потерей веса, остеопорозом, саркопенией, различными проявлениями нехватки витаминов и микроэлементов и даже увеличением смертности [35, 36]. Однако, как свидетельствует клиническая практика, большинство пациентов с СД сталкиваются со среднетяжелым течением, которое проявляется неспецифическими симптомами: дискомфортом или болью в животе, метеоризмом, диареей. В ряде случаев указанные жалобы могут отсутствовать, поскольку пациенты избегают жирной/богатой белком пищи, вызывающей дискомфорт, иногда переходят на вегетарианство. Также у пациентов может наблюдаться избыточная масса тела или ожирение, несмотря на очевидный нутритивный дефицит.

Для коррекции нарушений пищеварения и предотвращения симптомов мальабсорбции и мальнутриции, возникающих при ЭНПЖ и негативно влияющих на качество и продолжительность жизни пациентов с СД, показана заместительная ферментная терапия (ЗФТ) [37]. Однако в текущей практике ЗФТ крайне редко назначается пациентам с СД, поскольку отсутствуют четкое понимание роли заместительной терапии и преемственность между эндокринологом, гастроэнтерологом и терапевтом.

Поскольку в настоящее время не разработаны клинические рекомендации по диагностике и коррекции ЭНПЖ у пациентов с СД, при выборе ЗФТ предлагается ориентироваться на руководства по коррекции ФН при хроническом панкреатите или муковисцидозе как на наиболее изученные патологии, ассоциирующиеся с развитием ЭНПЖ.

ЗФТ должна быть своевременной, в адекватных дозировках и достаточной длительности. Согласно последним клиническим руководствам, для лечения пациентов с ЭНПЖ рекомендуется ЗФТ с использованием минимикросфер диаметром менее 2 мм с энтеросолюбильным покрытием, содержащих от 40 000 ЕД липазы на основной прием пищи и как минимум 10 000–25 000 ЕД на перекус. Такие дозировки обусловлены физиологической

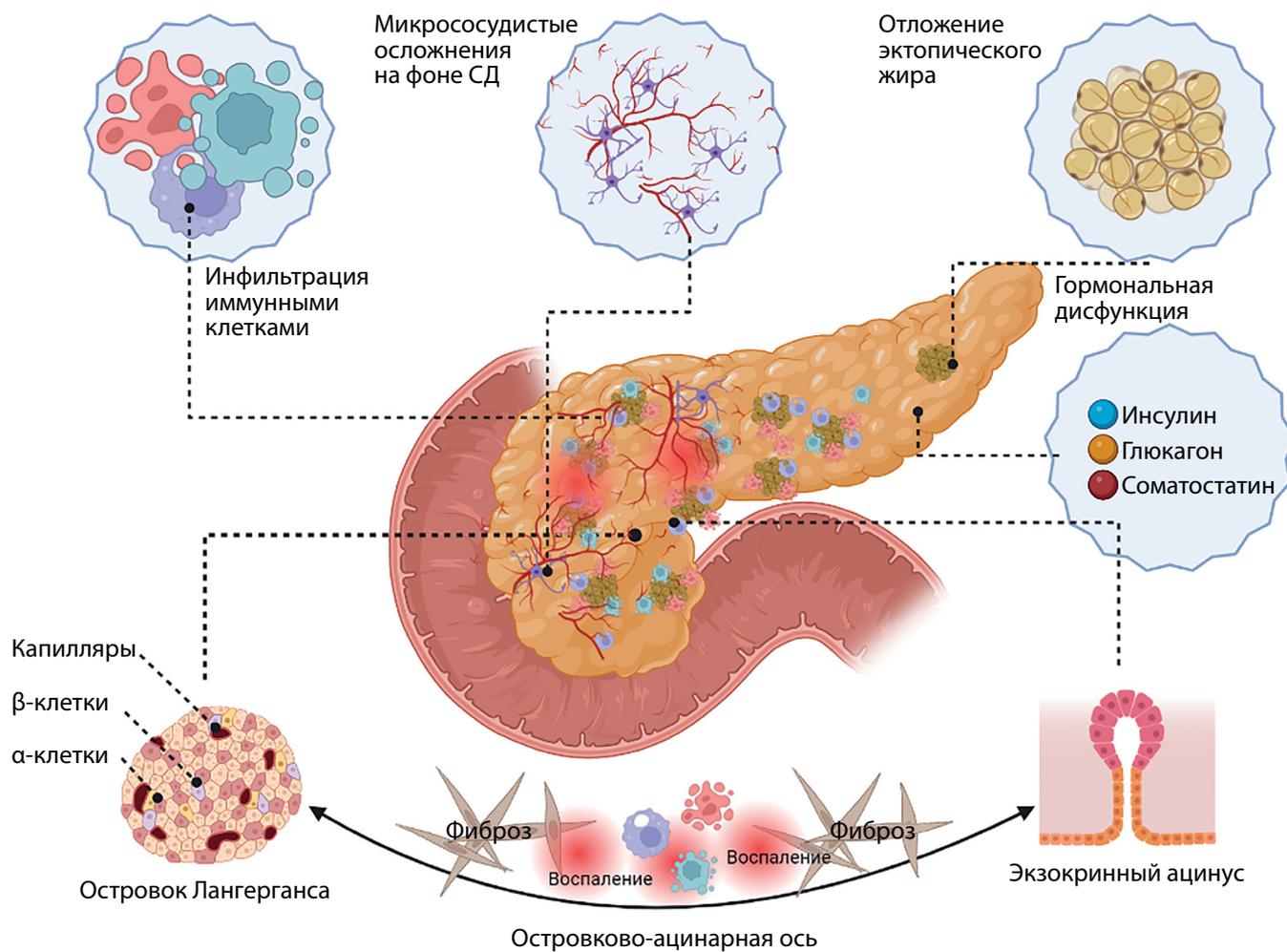


Рисунок 3. Факторы, способствующие развитию экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом [22].

нормой и призваны компенсировать необходимый минимум 5–10% функции ПЖ. Применение более низких дозировок может лишь незначительно облегчать симптомы стеатореи, что не приведет к восстановлению нутритивного статуса пациента [14, 17, 37–41].

Предполагая ЭНПЖ даже в отсутствие лабораторно-инструментального подтверждения диагноза, врач-эндокринолог может назначить терапию ферментами ПЖ на 4–6 недель, как это отмечено в европейских рекомендациях NaPan EU, а ответ на терапию будет являться дополнительным подтверждением диагноза [17]. Важно помнить, что в случае первичной недостаточности ПЖ, которая ассоциирована со значительным снижением функции ПЖ при СД, пациент нуждается в пожизненной (постоянной) ЗФТ. Доказанный профиль безопасности терапии говорит о том, что при этом не происходит угнетения функции ПЖ или привыкания. Говорить об угнетении функции не представляется возможным, когда железа функционирует всего на 5–10% [14, 17, 38–41].

В случаях неудовлетворительного клинического ответа рекомендуется увеличить дозу ЗФТ в 2–3 раза или использовать ингибиторы протонной помпы. При сохранении симптомов мальабсорбции рекомендована дополнительная диагностика для поиска альтернативной причины нарушения пищеварения, в т.ч. синдрома избыточного бактериального роста [17]. По прошествии 6 месяцев должны осуществляться контроль ЗФТ, оценка клинической картины, маркеров мальнутриции [39].

Минимикросферы — препарат выбора для ЗФТ ввиду минимального размера частиц, обеспечивающих наиболее физиологичный процесс пищеварения. Применение более крупных частиц панкреатина ассоциировано с более низкой эффективностью ЗФТ [55]. Высокие профили эффективности и безопасности минимикросфер панкреатина подтверждены множественными клиническими исследованиями [14, 17, 37–41]. При этом важно подчеркнуть, что таблетированный панкреатин и панкреатин растительного происхождения практически бесполезны и в настоящее время не рекомендованы к применению у пациентов с ЭНПЖ [14, 17, 37–41].

Терапия ЭНПЖ должна быть основана на комплексном подходе, который включает в себя как ЗФТ, так и коррекцию диеты и образа жизни. Пациентам с СД и ЭНПЖ рекомендован отказ от курения и алкоголя. При симптоматической ЭНПЖ пациентам без ожирения рекомендуется избегать специального ограничения потребления жиров. Доза ЗФТ также корректируется в зависимости от количества потребляемых жиров. Диета с низким содержанием жиров может вызывать сокращение секреции ферментов ПЖ, приводит к нестабильности эндогенной липазы. Кроме того, ограничение жиров в рационе может дать ложноположительный эффект и замаскировать начало мальабсорбции из-за уменьшения стеатореи, что, в свою очередь, негативно повлияет на оценку эффективности ЗФТ при низких дозах панкреатина (менее 25 000 ЕД на основной прием пищи). Также пациентам

с ЭНПЖ не рекомендована диета с высоким содержанием клетчатки, поскольку она приводит к ингибированию активности липазы [26, 42]. На фоне ЗФТ предполагается более раннее насыщение, а значит, пациенту будет легче скорректировать диету, объем принимаемой пищи, что может дополнительно способствовать коррекции веса у пациентов с ожирением [43–47].

Назначение ЗФТ пациентам с СД, по-видимому, также влияет на эти параметры ввиду снижения мальнутриции и мальабсорбции, однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения этого факта.

Нарушение переваривания жиров на фоне ЭНПЖ у пациентов с СД может приводить к дефициту необходимых жирорастворимых витаминов и других микроэлементов, особенно витамина B_{12} [9, 26, 42]. Кроме того, у пациентов с СД отмечается повышенный риск переломов костей [48]. Было показано, что ЗФТ в дозировке 40 000 ЕД на прием пищи у пациентов с СД приводила к увеличению содержания витамина D в сыворотке крови, что может способствовать снижению повышенного риска переломов [49].

Эффективность и безопасность ЗФТ у пациентов с СД изучались в ходе клинических исследований. В проспективном исследовании с участием 546 пациентов с СД заместительная терапия минимикросферами панкреатина в дозировке 40 000 ЕД на прием пищи показала профиль безопасности, сопоставимый с плацебо, без негативного влияния на показатели метаболизма глюкозы [49]. В ряде исследований показано преимущество ЗФТ у пациентов с нарушениями функции ПЖ и непереносимостью глюкозы: улучшались показатели гликемического контроля и повышалась реакция на инсулин и инкретин [50, 51]. В трех исследованиях показана эффективность ЗФТ у пациентов с СД и хроническим панкреатитом: ЗФТ ассоциировалась со значительным снижением уровней глюкозы в плазме крови после приема пищи и гликозилированного гемоглобина по сравнению с исходным уровнем [52–54].

У пациентов с СД снижается секреция глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), индуцируемая поступлением питательных веществ в тонкий кишечник. Было показано, что на фоне ЗФТ сниженная функция ГИП восстанавливается, что приводит к восстановлению инкретинового эффекта жиров и восстановлению показателей толерантности к глюкозе. Данный эффект ЗФТ важен для контроля гликемии у пациентов с СД и ЭНПЖ [50].

Таким образом, согласно результатам исследований, ЗФТ может эффективно и безопасно применяться у пациентов с СД. Тем не менее очевидны научный интерес и потребность в дальнейших исследованиях для более детального изучения клинических последствий ЭНПЖ и сопутствующей ЗФТ у пациентов с СД, а также потенциальное влияние ЗФТ на уровень гликемического контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭНПЖ может встречаться при многих заболеваниях и состояниях, в том числе и при СД1 и СД2, когда распространенность доходит до 50% [27].

СД — заболевание как эндо-, так и экзокринной части ПЖ, одна из частых, но не всегда диагностируемых причин ЭНПЖ. Так, по мнению авторов, при абсолютно различном патогенезе СД1 и СД2 и различных проявлениях предполагается модель абсолютной недостаточ-

ности ПЖ в сочетании с глюкозотоксичностью. Сегодня наступает новый виток в диабетологии и понимании механизмов развития ЭНПЖ у пациентов с СД. В свете имеющихся научных данных мы предполагаем, что ЭНПЖ у пациентов с СД2, по сути, может являться следствием «диабетического фибролипоза».

ЭНПЖ негативно влияет на общее состояние пациентов с СД, а также снижает эффективность основной терапии. Однако на сегодняшний день эта проблема остается недооцененной в рутинной практике эндокринолога. Это связано с низкой информированностью среди врачей, а также «маскировкой» симптомов ЭНПЖ распространенными побочными эффектами от лекарственной терапии (метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1) [22].

Пациентам с СД необходима своевременная и достаточная коррекция нутритивного статуса с помощью ферментов ПЖ для эффективности лечения в целом и улучшения качества и продолжительности жизни [43–47]. Ввиду улучшения выживаемости и показателей качества жизни ЗФТ при СД может быть не менее значимой, чем терапия других сопутствующих патологий у таких коморбидных пациентов. **Эндокринолог, как основной специалист**, ведущий пациентов с СД наравне с гастроэнтерологом и терапевтом, может предположить наличие ЭНПЖ у пациента и **самостоятельно принимать решение о коррекции с помощью ЗФТ**. Коррекция ЭНПЖ у пациентов с СД требует комплексного подхода, который включает лекарственную терапию препаратами панкреатина, коррекцию рациона и образа жизни.

При наличии ЭНПЖ пациенту с СД может быть показана **длительная**, постоянная ЗФТ. Основываясь на существующих клинических рекомендациях по терапии ЭНПЖ, предложена адекватная стартовая дозировка ЗФТ у пациентов с СД: **40 000–50 000 ЕД на основной прием пищи и половина этой дозы на перекус**. При общении с пациентом важно подробно объяснить необходимость пожизненной терапии, поскольку это во многих случаях воспринимается пациентами негативно, имеет оттенок безысходности и не мотивирует пациента на лечение. ЗФТ может назначаться на длительный период с регулярным контролем каждые 6 месяцев выраженности клинической симптоматики и маркеров мальнутриции (данные антропометрии, жирорастворимые витамины, содержание белка и микроэлементов в крови). В неоднозначной ситуации врач-эндокринолог может назначить ЗФТ на 4–6 нед для оценки ответа на терапию или до окончательного подтверждения диагноза [14, 17, 38–41].

Препаратом выбора, отмеченным в актуальных руководствах по коррекции ЭНПЖ, является панкреатин **в минимикросферах** размером менее 2 мм, который соответствует всем современным требованиям [14, 17, 38–41].

Необходим междисциплинарный подход для того, чтобы точнее определить взаимосвязь ЭНПЖ и СД, установить потенциальные патофизиологические механизмы, а также дифференцировать ЭНПЖ, вызванную иными причинами, не связанными с СД. Кроме того, необходима разработка и валидация руководящих принципов и клинических руководств для СД, которые будут содержать информацию для клиницистов о необходимости диагностики и своевременной коррекции ЭНПЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Ограничения исследования. Поскольку проблема экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом остается малоизученной, в работе приведены ссылки на исследование и клинические рекомендации хронического панкреатита как на наиболее изученную патологию, ассоциирующуюся с ферментной недостаточностью. Авторы статьи декларируют важность дальнейшего изучения данной темы и необходимость разработки клинических рекомендаций по коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете.

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция и дизайн статьи, внесение в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Маев И.В. — концепция и дизайн статьи, внесение

в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Аметов А.С. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Анциферов М.Б. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Бордин Д.С. — концепция и дизайн статьи, сбор и анализ данных, составление текста статьи; Галстян Г.Р. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Дзгоева Ф.Х. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Кучерявый Ю.А. — концепция и дизайн статьи, внесение в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Мкртчян А.М. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Никонова Т.В. — концепция и дизайн статьи, сбор и анализ данных, составление текста статьи; Пашкова Е.Ю. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты проведенной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7258. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7258>
- Pezzilli R. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44):7930. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7930>
- Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012;12(4):305-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.04.006>
- Altay M. Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus? *World J Gastroenterol.* 2019;25(22):2699-2705. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2699>
- Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, Sheth SG. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2020;8(9):1574-1579. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i9.1574>
- Barkin JA, Barkin JS. Chronic Pancreatitis and Bone Disease. *Journal of Clinical Densitometry.* 2020;23(2):237-243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.08.004>
- Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High Prevalence of Low-Trauma Fracture in Chronic Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology.* 2010;105(12):2680-2686. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.325>
- Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High Prevalence of Osteoporosis in Patients With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014;12(2):219-228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.016>
- Guéant J-L, Guéant-Rodriguez R-M, Alpers DH. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm.* 2022;119:241-274. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.01.016>
- European Pancreatic Club (EPC), European Digestive Surgery (EDS), European Society for Primary Care Gastroenterology (ESCPG), European Society for Paediatric Gastroenterology H and N (ESPGHAN), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), European Society of Digestive Oncology (ESDO), European Society of Primary Care Gastroenterology (ESPCG). *European Guideline on the Diagnosis and Therapy of Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI)*. 2023. Доступно по: <https://europeanpancreaticclub.org/about-us/diagnosis-and-treatment-Guidelines/> Ссылка активна на 09.05.2023
- Capurso G, Traini M, Picicchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:129-139. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S168266>
- Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13(3):347-353. doi: <https://doi.org/10.1007/s11938-015-0057-8>
- Singh VK, Haupt ME, Geller DE, et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017;23(39):7059-7076. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i39.7059>
- Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol.* 2016;16(2):164-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.12.006>
- Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (B Aires).* 2020;56(10):523. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina56100523>
- Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(5):349-354. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000459>
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153-199. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>
- Кучерявый ЮА., Бордин ДС. Обзор клинических рекомендаций по диагностике и лечению экзокринной панкреатической недостаточности // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2021 — №11. — С. 5-14. [Kucheryavyy YuA, Bordin DS. A brief review of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(11):5-14. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-5-14>
- Бордин ДС, Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, и др. Функциональная недостаточность поджелудочной железы после хирургического лечения в свете последних международных рекомендаций // *Альманах клинической медицины.* — 2017. — Т. 45. — №5. — С. 358-365. [Bordin DS, Dubtsova EA, Vinokurova LV, et al. Functional pancreatic insufficiency after surgical treatment in the light of the latest international recommendations. *Alm Clin Med.* 2017;45(5):358-365. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-5-358-365>
- Dominguez-Muñoz JE, D. Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1119-1130. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4524-z>
- Lankisch PG. Secretion and absorption (methods and functions). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(3):325-335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.03.001>
- Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2020;20(6):18. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01304-0>
- Fischer B, Hoh S, Wehler M, et al. Faecal Elastase-1: Lyophilization of Stool Samples Prevents False Low Results in Diarrhoea. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(7):771-774. doi: <https://doi.org/10.1080/003655201300192058>
- Bertolaso C, Groleau V, Schall JJ, et al. Fat-Soluble Vitamins in Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):443-448. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000272>

25. Johnson CD, Williamson N, Janssen-van Solingen G, et al. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*. 2019;19(1):182-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.013>
26. Dominguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(5):455-459. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000562>
27. Zsóri G, Illés D, Terzin V, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatology*. 2018;18(5):559-565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.006>
28. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy. *Pancreas*. 2016;45(8):1104-1110. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000609>
29. Hardt PD, Ewald N. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/761950>
30. Søfteland E, Poulsen JL, Starup-Linde J, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *Eur J Intern Med*. 2019;68:18-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.021>
31. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019;127(S 01):S1-7. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
32. Pierzynowski SG, Gregory PC, Filip R, et al. Glucose homeostasis dependency on acini-islet-acinar (AIA) axis communication: a new possible pathophysiological hypothesis regarding diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):55. doi: <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0062-9>
33. Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, Saccone GTP. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010;299(1):G10-22. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00077.2010>
34. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S17-38. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
35. de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcia J, et al. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(8):e63-72. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.00000000000000917>
36. Perbtani Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:1991. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.20779.1>
37. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Охлобыстин АВ, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. — 2018. — Т. 28. №228. — С. 72-100. [Ivashkin VT, Mayev IV, Okhlobystin AV, et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(2):72-100. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100>
38. Hammer HF. Pancreatic Exocrine Insufficiency: Diagnostic Evaluation and Replacement Therapy with Pancreatic Enzymes. *Digestive Diseases*. 2010;28(2):339-343. doi: <https://doi.org/10.1159/000319411>
39. Российское общество хирургов, Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, Ассоциация хирургов-гепатологов, Эндоскопическое общество «РЭндО». Хронический панкреатит. Клинические рекомендации. 2020. [Rossiiskoe obshchestvo khirurgov, Rossiiskaia Gastroenterologicheskaja Assotsiatsiia, Assotsiatsiia khirurgov-gepatologov, Endoskopicheskoe obshchestvo «REndO». Khronicheskii pankreatit. Klinicheskie rekomendatsii 2020. (In Russ.))] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273_4 Ссылка активна на 09.05.2023
40. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. 2021. [Soiuz peditrov Rossii, Assotsiatsiia meditsinskikh genetikov, Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo, Assotsiatsiia detskikh vrachei Moskovskoi oblasti. Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz). Klinicheskie rekomendatsii. 2021. (In Russ.))] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2 Ссылка активна на 09.05.2023
41. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(10):709-724. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01911-6>
42. Dominguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(1):95-106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.09.004>
43. Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2019;25(20):2430-2341. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i20.2430>
44. Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB*. 2017;19(10):859-867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.05.009>
45. Partelli S, Frulloni L, Minniti C, et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Digestive and Liver Disease*. 2012;44(11):945-951. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jld.2012.05.017>
46. Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):534. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4439-x>
47. Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Klochkov AY, et al. Enzyme replacement therapy, life quality and expectancy of patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency. *Bulletin of the Club of Pancreatologists*. 2018;41(3):10-16. doi: <https://doi.org/10.33149/vkp.2018.03.02>
48. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, Fractures, and Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/820615>
49. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(5):386-391. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.708>
50. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia*. 1980;19(3):198-204. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00275269>
51. Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;292(1):E324-330. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00059.2006>
52. O'Keefe SJD, Cariem AK, Levy M. The Exacerbation of Pancreatic Endocrine Dysfunction by Potent Pancreatic Exocrine Supplements in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32(4):319-323. doi: <https://doi.org/10.1097/00004836-200104000-00008>
53. Mohan V, Poongothai S, Pitchumoni CS. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *International Journal of Pancreatology*. 1998;24(1):19-22. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02787526>
54. Whitcomb DC, Bodhani A, Beckmann K, et al. Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency and a Medical History of Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2016;45(5):679-686. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000514>
55. Adler G, Mundlos S, Kuhnelt P et al., New Methods for Assessment of Enzyme Activity. *Digestion* 1993, 54 p: 3-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima K. Dzgoeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor V. Maev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; Scopus Author ID: 7006155179; ResearcherID: N-9320-2014; eLibrary SPIN: 1994-0933; e-mail: igormaev@rambler.ru

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., профессор [Dmitry S. Bordin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>; Scopus Author ID: 57559491100; ResearcherID: M-4708-2017; eLibrary SPIN: 6331-6323, e-mail: dbordin@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Scopus Author ID: 6701438348; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент [Yury A. Kucheryavyy, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>; eLibrary SPIN: 4503-8807; e-mail: proped@mail.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; Scopus Author ID: 55553886600; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Пашкова Евгения Юрьевна, к.м.н. [Evgeniya Y. Pashkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; Scopus Author ID: 57226576419; e-Library SPIN: 4948-8315; e-mail: parlodel@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Маев И.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бордин Д.С., Галстян Г.Р., Дзгоева Ф.Х., Кучерявый Ю.А., Мкртумян А.М., Никонова Т.В., Пашкова Е.Ю. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 215-224. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13027>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Maev IV, Ametov AS, Antsiferov MB, Bordin DS, Galstyan GR, Dzgoeva FK, Kucheryavyy YA, Mkrtyumyan AM, Nikonova TV, Pashkova EY. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):215-224. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13027>