

¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

² Тверской
государственный
медицинский
университет

³ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Диагностика функциональной недостаточности поджелудочной железы

М.В. Малых¹, Е.А. Дубцова, д.м.н.¹, Л.В. Винокурова, д.м.н.¹,
М.А. Кирюкова¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Марина Васильевна Малых, m.malykh@mknc.ru

Для цитирования: Малых М.В., Дубцова Е.А., Винокурова Л.В. и др. Диагностика функциональной недостаточности поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 52–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-52-61

Осложнением и критерием диагностики хронического панкреатита является экзо- и/или эндокринная недостаточность поджелудочной железы. Увеличение количества хирургических вмешательств, проводимых по поводу заболеваний поджелудочной железы, приводит к росту продолжительности жизни пациентов. При этом в связи с развитием экзо- и/или эндокринной недостаточности поджелудочной железы качество жизни больных нередко снижается. Своевременное выявление и коррекция данных состояний проводятся на основании оценки лабораторных показателей функциональной активности поджелудочной железы. В статье рассматриваются различные методы диагностики, их чувствительность, специфичность, а также диагностическая значимость.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, панкреатогенный сахарный диабет, фекальная эластаза

Поджелудочная железа (ПЖ) является органом, обладающим как внешне-секреторной функцией, которая заключается в продукции пищеварительных ферментов и бикарбонатов, так и внутрисекреторной функцией, которая состоит в синтезе гормонов, регулирующих углеводный обмен.

Экзокринную функцию выполняет большая часть ПЖ, которая представлена ацинусами и протоковой системой. Секрет ПЖ содержит различные группы ферментов: протеолитические и нуклеолитические ферменты (трипсин, хемотрипсин, карбоксипептидазы, эластаза, нуклеаза, аминопептидаза, коллагеназа, дипептидаза), амилитические ферменты (амилаза, мальтаза,

лактаза, инвертаза) и липолитические ферменты (липаза, фосфолипаза, холинэстераза, карбоксиэстераза, моноглицеридлипаза, щелочная фосфатаза). Трипсин расщепляет белки до аминокислот и выделяется в виде неактивного трипсиногена, который активируется энтерокиназой в просвете тонкой кишки. Химотрипсин выделяется в форме неактивного химотрипсиногена, активируется трипсином и расщепляет белки, полипептиды до аминокислот. Эластаза действует на белки соединительной ткани – эластин и коллаген.

Эндокринную функцию выполняют островки Лангерганса, которые включают α -клетки, продуцирующие глюкагон, β -клетки – инсулин, δ -клетки, продуцирующие сомато-

статин. В β -клетках синтезируется проинсулин, который расщепляется на молекулы С-пептида и инсулина. Регуляция выработки инсулина происходит по механизму обратной связи в зависимости от уровня глюкозы крови. В определенной степени этим свойством обладают глюкагон, секретин и соматостатин.

На функциональную активность ПЖ также влияют и гуморальные механизмы. При поступлении кислого содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку в клетках кишки выделяется просекретин, из которого под действием соляной кислоты образуется секретин. Последний в свою очередь стимулирует секрецию поджелудочной железы. Под влиянием секретина образуется большое количество панкреатического сока, бедного ферментами и богатого щелочными соединениями. Количество ферментов в поджелудочном соке определяется влиянием панкреозимина. Тормозят секрецию панкреатического сока нейропептиды – гастрингибирующий полипептид, панкреатический полипептид и вазоактивный интестинальный полипептид.

Экзо- и/или эндокринная недостаточность поджелудочной железы наиболее часто является осложнением и критерием диагностики хронического панкреатита [1], а также хирургического лечения заболеваний ПЖ, в ходе которого

изменяется ее нормальная анатомия и физиология [2]. Экзокринная недостаточность ПЖ и панкреатогенный сахарный диабет требуют своевременной диагностики и коррекции.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы

Несмотря на большое количество существующих методов диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ), идеального метода в настоящее время не существует. В клинической практике диагностика ЭНПЖ нередко основывается только на клинических проявлениях (стеаторея, метеоризм и мальабсорбция) и ответе на ферментозаместительную терапию (ФЗТ) [3]. Однако эти параметры могут быть недостаточно надежными, а отсутствие четких лабораторных и инструментальных маркеров может приводить к ошибкам диагностики ЭНПЖ, а также назначению неполноценной и несвоевременной ФЗТ [4]. Таким образом, необходимы современные клинические тесты, позволяющие выявлять ЭНПЖ у пациентов различной степени тяжести с использованием единых критериев.

Для диагностики ЭНПЖ предложены прямые и косвенные функциональные тесты.

Принцип прямого инвазивного тестирования функции ПЖ заключается в определении ее секреторной способности путем анализа содержимого панкреатического секрета. Поскольку базальная секреция ПЖ сильно варьирует, необходимо использовать физиологические (прием пищи) или гормональные (секретин, холецистокинин или его аналоги) стимуляторы [5]. Прямые функциональные тесты являются наиболее чувствительными [6, 7], так как основаны на прямом измерении компонентов секрета ПЖ (бикарбоната и/или пищеварительных ферментов).

Концепция прямого тестирования функции ПЖ была впервые описана 60 лет назад Н.О. Lagerloef,

который использовал в качестве стимулятора панкреатической секреции секретин [8]. В дальнейшем проводились различные модификации метода с использованием нескольких гормональных стимуляторов (секретин или холецистокинин или сочетание секретин – холецистокинин). Тем не менее попытки формирования единого протокола не привели к консенсусу [3].

Секретиновый тест

Измеряет способность ПЖ продуцировать бикарбонат в ответ на стимуляцию секретинном. Чувствительность теста варьирует от 72 до 94% у пациентов с установленным хроническим панкреатитом (ХП) по данным визуализации [9, 10]. Описано несколько методик проведения секретинового теста.

Одночасовой секретинный тест – традиционный прямой тест. Под эндоскопическим контролем вводится зонд с двойным просветом для отдельного сбора содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желудка. Затем выполняется рентгеноскопический контроль размещения зонда. После внутривенного введения секретина аспирируют содержимое ДПК каждые 15 минут в течение часа. В полученных образцах определяют концентрацию бикарбоната [7]. Согласно нескольким исследованиям, чувствительность и специфичность традиционного теста, в которых секрет ПЖ собирался непрерывно в течение часа, варьировали в диапазоне 60–94% и 67–95% соответственно [4, 5]. Традиционный тест имеет высокую чувствительность, но его недостатком является сложная методика проведения и необходимость привлечения дополнительного специализированного персонала [7]. Для ее упрощения стали проводить анализ аспирата через 30 и 45 минут, однако это привело к снижению диагностической точности по сравнению со стандартным одночасовым сбором [8].

В связи с трудоемкостью традиционного секретинового теста был

разработан эндоскопический секретинный тест, который выполняется под седацией, благодаря чему улучшается переносимость исследования пациентами [11]. При этом было замечено, что в отличие от традиционного теста анализ аспирата ДПК, полученный через 30–45 минут после введения секретина, является достаточным для скрининга ЭНПЖ, что упрощает его проведение [12]. Результаты ретроспективного исследования S. Albashir и соавт. показали чувствительность и специфичность эндоскопического секретинового теста 86 и 67% соответственно у пациентов с ХП [6]. Стандартные дозы седации не снижали секреторную способность ПЖ, но при необходимости большего объема анальгезии были получены аномальные результаты [13]. В последние годы ряд исследователей применяют этот тест для диагностики ХП. F.L. Luis и соавт. выявили положительную прогностическую ценность 20-минутного эндоскопического теста 87,5% и отрицательную прогностическую ценность 100% при сравнении с гистологическим исследованием ПЖ у пациентов с ХП [14].

Холецистокининовый тест

Основан на количественной оценке активности липазы в дуоденальном содержимом после стимуляции холецистокинином. Принцип проведения аналогичен секретинному тесту. Стандартная методика включает использование гастродуоденальной трубки с двумя просветами и рентген-контроля. L.C. Darwin и соавт. применяли холецистокининовый тест для диагностики внешнесекреторной недостаточности при ХП, результаты показали высокую чувствительность и специфичность метода (92 и 95% соответственно). Эндоскопическая модификация теста в исследовании сделала его менее громоздким и более эффективным по сравнению с традиционным методом сбора аспирата ДПК [15].

Холецистокинин-секретинный тест
 Одновременная стимуляция ПЖ секретином и холецистокинином обеспечивает оценку секреторной способности протоков и ацинусов. Методика проведения схожа с традиционным секретинным тестом, но в качестве стимуляторов применялись два гормона – секретин и холецистокинин. Проводились исследования нескольких режимов дозирования и разных способов введения (в виде болюсной инъекции или непрерывной инфузии одновременно или последовательно) для ранней диагностики экзокринной дисфункции или ХП. В других исследованиях вычислялась скорость секреции, то есть количество фермента, которое выделялось железой за минуту. Данная величина характеризовала напряжение, интенсивность ферментовыделения или дебит в минуту [16]. Тем не менее возникали сомнения, улучшает ли применение комбинированной стимуляции чувствительность теста [16]. В нескольких исследованиях холецистокинин-секретинный тест использовался для диагностики ЭНПЖ у пациентов с ХП, но показал низкую чувствительность. В работе Н.А. Неїј и соавт. чувствительность секретин-холецистокининового теста составила 81% при оценке функциональных нарушений и структурных изменений ПЖ у 25 пациентов с ХП [18]. В другом исследовании Т. Науакawa и соавт. 108 пациентов с абдоминальными болями и предполагаемым ХП чувствительность секретин-холецистокининового теста, по сравнению с гистологическими изменениями ПЖ, составила 67% [19].

Тест Лунда

Основой теста является использование физиологического стимулятора (прием пищи) [20] для определения функции ПЖ. В двенадцатиперстную кишку помещается зонд для аспирации содержимого ДПК. Пациент принимает пищу в жидкой форме объемом 300 мл, содержащую 5% белков, 6% жиров и 15% углеводов. Далее содержимое двенадцатиперст-

ной кишки аспирируют в течение двух часов и измеряют активность трипсина, липазы и амилазы в аспирате [21]. Чувствительность теста Лунда варьирует в пределах 66–94% [19, 22]. Неоднозначные показатели чувствительности и специфичности теста Лунда по сравнению с тестами, где использовались в качестве стимуляторов секретин и холецистокинин, привели к отказу от данного метода [23].

Таким образом, несмотря на хорошую чувствительность, прямые тесты являются инвазивными, трудоемкими, дорогостоящими и неинформативными для мониторинга эффективности ФЗТ. Более того, они не имеют стандартизированных протоколов. Воспроизведение этих методик доступно только в специализированных научных центрах и не применяется в клинической практике [7]. Помимо этого, прямые тесты имеют ряд противопоказаний к применению, особенно у пациентов с осложненным течением ХП и оперированных пациентов.

Косвенные тесты оценивают последствия нарушения экзокринной функции ПЖ, то есть результат неадекватной выработки пищеварительных ферментов, бикарбоната или инсулина [3].

72-часовой тест с количественной оценкой экскреции фекального жира
 Данный тест считается золотым стандартом для диагностики ЭНПЖ [24, 25]. Методика проведения заключается в соблюдении диеты с высоким содержанием жира (100 г в день) в течение не менее двух дней до сбора кала и в течение трех дней во время сбора. Недостатками теста являются сложность проведения исследования для пациентов и медицинского персонала [26], а также высокая вероятность ложноотрицательных результатов при недостаточном тщательном соблюдении диеты.

Оценка фекальной эластазы (Е-1)
 Эластаза является продуктом секреции ПЖ, который остается относительно стабильным при

прохождении через желудочно-кишечный тракт, результаты теста не зависят от проведения ФЗТ [27, 28]. Тест легко воспроизводим, для анализа требуется небольшой объем кала, подвергаемый иммуноабсорбционному анализу с моноклональными антителами. Метод обладает высокой чувствительностью для диагностики стеатореи, но низкой специфичностью [29]. J.E. Dominguez-Munoz и соавт. предложили рассматривать показатель Е-1 совместно с оценкой симптомов и нутритивного статуса пациентов [30]. R.R. Vanga и соавт. [31] нашли в своем исследовании тест на Е-1 потенциально информативным диагностическим инструментом для диагностики ЭНПЖ по сравнению с секретинным тестом и оценкой фекального жира. Тем не менее была отмечена необходимость более масштабных исследований для определения диагностической значимости этого биомаркера и оптимальных условий применения в клинической практике. По данным исследования J.-H. Lim и соавт., целью которого являлась оценка влияния показателей Е-1 на выживаемость больных раком поджелудочной железы (РПЖ), установлено, что снижение уровня Е-1 является неблагоприятным независимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости для больных РПЖ после резекции [28]. D.C. Sudipta и соавт. [32] пришли к выводу, что Е-1 является чувствительным тестом для диагностики ЭНПЖ, но имеет низкую специфичность и не коррелирует с результатами оценки экскреции фекального жира через 72 часа, поэтому тест на Е-1 не может использоваться изолированно. Однако этот тест может быть полезен в качестве скрининг-теста на ЭНПЖ у пациентов с ХП. Тем не менее оценка Е-1 обычно используется в качестве стандартного теста для диагностики ЭНПЖ в большинстве центров по всему миру, поскольку он неинвазивен, менее трудоемок и менее дорог, не требует специального соблюдения диеты [33].

Приоритетность оценки Е-1 для определения ЭНПЖ отмечена многими консенсусами [2, 34, 35]. Относительно недавно для диагностики ЭНПЖ появился быстрый тест определения эластазы-1 (ScheBo Biotech AG, Гиссен, Германия), для проведения которого используются тест-полоски с моноклональными антителами. Появление розовой контрольной линии (С) гарантирует, что нанесение образца выполнено правильно, а появление двух линий свидетельствует о достаточной экзокринной функции ПЖ, и соответственно концентрация Е-1 в кале составляет более 200 мкг/г [36]. Быстрый тест основан на той же иммунохимической реакции, что и тест Е-1 (ИФА), однако может быть проведен вне специализированных лабораторий, а результаты доступны в течение нескольких минут. Диагностическую точность быстрого теста сравнивали с тестом Е-1 (ИФА) у 126 пациентов, преимущественно с муковисцидозом. Результаты показали высокую чувствительность и специфичность (92,8 и 96,6% соответственно) [35]. В другом исследовании быстрый тест показал меньшую чувствительность (50%) и специфичность (84%) при сравнении с оценкой Е-1 традиционным методом у пациентов с потенциальной ЭНПЖ после хирургических вмешательств на поджелудочной железе, при ХП, РПЖ, рецидивирующем остром панкреатите и аутоиммунном панкреатите [31]. Результаты исследований показывают, что новый экспресс-тест уступает традиционному тесту, несмотря на тот факт, что оба основаны на одной и той же иммунохимической реакции [33].

Определение фекального химотрипсина

Химотрипсин является еще одним ферментом ПЖ, который в течение нескольких лет использовался в качестве косвенного теста для диагностики ЭНПЖ [37]. Методика теста проста. Для анализа требуется небольшой объем кала, хранение материала в течение не-

скольких суток не влияет на концентрацию химотрипсина. Однако химотрипсин обладает меньшей чувствительностью и специфичностью к ЭНПЖ по сравнению с Е-1 [38]. Кроме того, химотрипсин подвержен ферментативному воздействию при прохождении через желудочно-кишечный тракт и, учитывая его наличие в препаратах панкреатина, требуется прекращение ФЗТ за 72 часа до тестирования. Определение ЭНПЖ данным методом не получило широкого распространения в связи с низкой чувствительностью и влиянием ФЗТ на результаты теста.

Сывороточный трипсиноген

В клинической практике определение панкреатических ферментов применяется для диагностики острых состояний при заболеваниях ПЖ, кроме этого, изменение концентрации сывороточных ферментов может использоваться для оценки ее функции. Диагностическую ценность в ряде случаев представляет сывороточный трипсиноген, определение которого является недорогим и широко доступным методом [39]. Тест на трипсиноген при неоднократном измерении его в сыворотке крови обладает высокой чувствительностью для прогрессирующей ЭНПЖ и является ценным инструментом мониторинга состояния ПЖ. Однако метод имеет низкую чувствительность для первичной диагностики ЭНПЖ [40] и не является специфичным, а концентрация трипсиногена повышается при остром панкреатите и абдоминальных непанкреатогенных болях [41].

Применение других методик (тест с ^{75}Se -селенометионином, определение степени потребления плазменных аминокислот, панкреатолауриловый тест, NBT-РАВА-тест, тест Шиллинга) не привело к четкому пониманию функционального состояния ПЖ при ее заболеваниях. Недостатком данных тестов оказалось влияние ФЗТ, метаболизма в тонкой кишке и печени, в связи с чем снижались чувствительность и специфичность, а также часто регистрировались

ложноположительные результаты [42–50].

^{13}C -триглицеридный дыхательный тест (ТДТ)

Данная методика заключается в пероральном введении субстрата триглицеридов с меченым углеродом (^{13}C) и последующей оценкой продуктов метаболизма ($^{13}\text{CO}_2$) в выдыхаемом воздухе. Является безопасным и простым методом оценки ЭНПЖ. Исследования, сравнивающие ТДТ с прямым эндоскопическим секреторным тестом и 72-часовым тестом с количественной оценкой экскреции фекального жира, показывают чувствительность 90–100% и специфичность 90–92% [51]. Дополнительным преимуществом является то, что его можно использовать для оценки ответа на ФЗТ [34]. ТДТ обладает высокой специфичностью и чувствительностью (> 90%) при ХП, РПЖ, а также после резекции ПЖ [52]. В проспективном исследовании V. Gonzalez-Sanchez и соавт. провели прямое сравнение ТДТ и Е-1 для диагностики ЭНПЖ [53]. Авторы пришли к выводу, что у ТДТ отсутствуют дополнительные преимущества, так как точность диагностики Е-1 и ТДТ одинаковая, но Е-1 более доступен в клинической практике и менее дорогой. Кроме того, на результаты ТДТ влияют несколько факторов: время измерения CO_2 , компоненты тестовой пищи и физические упражнения [54]. Тест подходит для диагностики нарушения мальабсорбции жира и стеатореи, но не способен дифференцировать панкреатогенную стеаторею от других форм, так как на его точность могут влиять абсорбция в кишке, метаболизм в печени, заболевания тонкой кишки, печени и легких [55]. Помимо этого, тест требует строгого соблюдения пациентами определенных условий, что затрудняет его применение.

Секретин-стимулированная магнитно-резонансная холангиопанкреатография
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография с внутри-

венным введением секретина (s-MРХПГ) фиксирует наполнение ДПК, протоковую секрецию и кровоток ПЖ. Тест был разработан для изучения как структурных, так и экзокринных изменений ПЖ у пациентов с хроническими заболеваниями ПЖ, в частности с ХП [56]. Объем секрета ПЖ измеряют по жидкости, накопленной в ДПК в течение 10 минут после стимуляции секретинном. Стимуляция секретинном также обеспечивает более четкую визуализацию главного протока ПЖ, его боковых ветвей и протока Санторини по сравнению с МРХПГ без стимуляции секретинном [57], что увеличивает чувствительность диагностики ХП с 77 до 89% [58]. Для предположения о наличии экзокринной дисфункции ПЖ более специфичен T1-взвешенный МР-сигнал, который имеет чувствительность 77% и специфичность 83% [59]. Тем не менее данный метод не позволяет определить количественное изменение объема секреции ПЖ.

Эндокринная недостаточность поджелудочной железы

Эндокринная недостаточность поджелудочной железы, или панкреатогенный сахарный диабет (СД3с), – нарушение функции островковой части ПЖ. Панкреатогенный диабет может привести к значительным колебаниям уровня сахара в крови, который плохо контролируется инсулинотерапией [60]. Пациенты с СД3с имеют более высокий риск смертности и частоту госпитализаций по поводу осложнений СД по сравнению с пациентами с диабетом 2-го типа (СД2) [61]. O.G. Mark и соавт. исследовали геномные ассоциации для дифференцировки СД2 и СД3с. Результаты показали, что с точки зрения генетических вариантов СД2 и СД3с схожи, следовательно, СД3с может быть подтипом СД2 [62]. Тем не менее пациенты с панкреатогенным СД имеют более высокий уровень HbA1c и требуют более раннего начала инсулинотерапии, чем пациенты с СД2. В связи с более ча-

стым (в 5–6 раз) назначением инсулинотерапии пациентам с СД3с необходимо более тщательное наблюдение, чем пациентам с СД2. Отсутствие протокола диагностики, специально предназначенного для больных с СД3с, является существенным пробелом в клинической практике.

Существует несколько методов оценки функции островковых клеток ПЖ: определение уровня глюкозы крови натощак, концентрация сывороточного инсулина, пероральные и внутривенные тесты на толерантность к глюкозе и стимуляция аргинином.

Измерение уровня глюкозы крови натощак

Метод является общепринятым для скрининга СД. Тем не менее тест не показателен для количественной оценки функционирующих β -клеток. В исследовании D.M. Kendall и соавт. пациенты после гемипанкреатэктомии имели хорошую толерантность к глюкозе, однако концентрация глюкозы крови натощак повышалась и была нарушена реакция инсулина на пероральное введение глюкозы [63].

Пероральный глюкозотолерантный тест

Измерение уровня глюкозы крови в указанное время после приема глюкозы широко использовалось в эпидемиологических исследованиях для оценки адекватности секреции инсулина и определения наличия или отсутствия диабета или нарушения толерантности к глюкозе [64]. Глюкозотолерантный тест (ГТТ) считают золотым стандартом для диагностики СД [65]. Оральный глюкозотолерантный тест с уменьшенным объемом принимаемой глюкозы (50 г) и контрольным измерением глюкозы крови через час удобнее и точнее по сравнению с другими методами скрининга (глюкоза натощак; уровень HbA1c, глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы) [66]. Однако использование ГТТ у больных ХП может привести к обострению заболевания.

Внутривенный тест на толерантность к глюкозе

Внутривенное введение глюкозы приводит к быстрому повышению концентрации глюкозы в крови до максимальных значений через 3–5 минут с последующим экспоненциальным падением до нормы. Образцы крови берут для измерения концентрации глюкозы и инсулина в плазме пациента обычно в течение следующих трех часов [67]. Тем не менее секреция инсулина в ответ на высокий уровень глюкозы обычно варьирует от нескольких минут до получаса [68]. В связи с трудоемкостью методики тест не применяется в клинической практике.

Острая реакция инсулина на стимуляцию глюкозой или аргинином

Количество инсулина, высвобождаемого в первые 10 минут после внутривенного введения глюкозы (первая фаза или AIRgluc), не зависит от концентрации глюкозы крови до стимуляции, если она составляет $< 5,6$ ммоль/л, и, следовательно, позволяет сравнивать ответы инсулина между субъектами или у одного и того же субъекта с течением времени без необходимости сопоставлять базальные концентрации глюкозы крови до внутривенного ее введения [69]. В тестах со стимуляцией аргинином и острым инсулиновым ответом на введение глюкозы (acute serum insulin response to glucose (AIRgluc) и acute serum insulin response to arginine (AIRarg)) результаты хорошо коррелируют с определением количества функционирующих β -клеток [70]. Эти корреляции достоверно описывают взаимосвязь между функционирующими островковыми клетками, которые были трансплантированы реципиентам после резекции ПЖ, и внутривенной трансплантацией островковых клеток с показателями AIRgluc и AIRarg. Эти исследования требуют изучения физиологического уровня глюкозы в течение нескольких часов. В связи с трудоемкостью методики проведения тесты применяются в основном

с научной целью для определения дисфункции β -клеток при экспериментальных и патологических состояниях.

Гликированный гемоглобин

Тест используется в основном для скрининга нарушенной толерантности к глюкозе и выявления СД [71]. Гликированный гемоглобин (HbA1c) образуется в результате реакции неферментативного гликозилирования между гемоглобином эритроцитов и глюкозы крови. Эритроциты в крови циркулируют в среднем 120–125 суток. Именно поэтому уровень HbA1c отражает средний уровень гликемии на протяжении примерно 3–4 месяцев. Повышение гликемии значительно ускоряет связывание эритроцитов и глюкозы, что приводит к повышению уровня HbA1c у больных СД. Чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем выше была гликемия за последние три месяца.

Для исключения СД1 необходима оценка аутоиммунных маркеров, которые включают аутоантитела к островкам ПЖ, аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе, инсулину, тирозинфосфатазе (IA-2 и IA-2b) и антиген-транспортёр цинка [72].

Сывороточный инсулин

Концентрация инсулина натощак в сыворотке крови дает информацию о чувствительности субъекта к инсулину, но не об уменьшении количества или функции β -клеток. Для правильной оценки секреции инсулина необходимо одновременно измерять уровень сывороточного инсулина и глюкозы крови. Например, у многих пациентов с СД2 концентрация инсулина в сыворотке крови натощак выше, чем у обычных людей, что позволяет предположить, что они чрезмерно секретируют инсулин. Однако при одинаковой концентрации глюкозы крови у здоровых людей и пациентов с СД2 повышение концентрации инсулина у здоровых намного выше, чем у пациентов с диабетом [73]. Также необходимо учитывать степень инсулинорезистентности: у тучных

пациентов с нормальной концентрацией глюкозы в крови натощак концентрация инсулина в сыворотке крови натощак в несколько раз выше, чем у худых с аналогичными концентрациями глюкозы в крови [74]. Недостатком теста является влияние экзогенного инсулина на уровень сывороточного инсулина [75]. Кроме того, эндогенный инсулин экстенсивно (примерно 50%) метаболизируется при первом прохождении в печени, а также варьирует периферический клиренс инсулина, поэтому уровень периферического инсулина может не точно отражать секрецию инсулина ПЖ [76].

C-пептид

Физиология C-пептида делает его подходящим для оценки секреции инсулина. Пептид образуется в результате ферментативного расщепления проинсулина. C-пептид имеет незначительный метаболизм в печени и постоянный периферический клиренс. Его период полувыведения больше, чем у инсулина (20–30 против 3–5 минут), и поэтому он циркулирует в концентрациях примерно в пять раз выше, чем у инсулина [77, 78]. Кроме того, определение уровня C-пептида можно использовать при необходимости введения экзогенного инсулина.

Глюкагон

Глюкагон – это гормон α -клеток ПЖ, который способствует выработке глюкозы в печени, тем самым предотвращая гипогликемию. У пациентов с СД секреция глюкагона может быть нерегулируемой, что способствует нарушению гомеостаза глюкозы. При СД2 уровень глюкагона остается выше в базальном состоянии и повышается с увеличением глюкозной нагрузки. При СД3с уровень глюкагона остается низким в базальном состоянии и не повышается после нагрузки глюкозой, что отличает его от других типов СД [79].

Панкреатический пептид

Данный полипептид, секретируемый PP-клетками островков Лан-

герганса ПЖ, подавляет секрецию ПЖ и секрецию желудочного сока. Помимо низкого уровня инсулина и снижения секреции глюкагона α -клетками ПЖ у пациентов с СД3с отмечаются более низкие уровни полипептида ПЖ [80, 81]. Более того, при СД3с отсутствует реакция панкреатического полипептида на смешанный прием пищи, что является специфическим показателем [81, 82]. Снижение уровня полипептида ПЖ способствует снижению чувствительности печени к инсулину и снижению выработки глюкозы в печени. Вместе эти факторы приводят к трудноконтролируемому СД с беспорядочными колебаниями уровня глюкозы в крови от гипогликемии до гипергликемии [83].

В регуляции экзокринной функции ПЖ имеет место интегральное взаимодействие целого ряда гормонов ЖКТ, которые влияют в процессе пищеварения на функцию β -клеток [84]. Наиболее показательными из них являются глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид (ГИП). Они вырабатываются в стенке кишечника в ответ на прием пищи, в течение нескольких минут разрушаются ферментом дипептидилпептидазой 4. Роль инкретинов заключается в регуляции секреции инсулина (стимуляция) и глюкагона (подавление) при превышении препрандиального уровня гликемии. Возникли предположения о наличии энтероинсулярной оси, демонстрирующей взаимосвязь нарушениям внешнесекреторной и внутрисекреторной функций ПЖ при ХП [83]. В отличие от СД2, при котором секреция ГПП-1 снижена и имеется устойчивость к действию ГИП [85], при СД3с сохраняется чувствительность к ГПП-1, но ГИП-индуцированная секреция инсулина в поздней фазе нарушена, как и при СД2 [86].

Заключение

По мере прогрессирования заболеваний ПЖ развивается ее экзокринная и эндокринная не-

достаточность, что отрицательно влияет на качество жизни пациентов и ее продолжительность. С практической точки зрения эта проблема имеет два возможных аспекта: диагностика функциональной недостаточности ПЖ на ранних этапах заболевания и своевременная адекватная заместительная терапия с целью предотвращения метаболических осложнений.

Недостаточное усвоение нутриентов из-за наличия ЭНПЖ, сопутствующее потребление алкоголя, недостаточное соблюдение режима питания и/или медикаментозной терапии, ускоренный кишечный транзит препятствуют адекватной гликемической терапии, что указывает на эндокринно-экзокринную связь функции ПЖ и подтверждается результатами исследования G. Ipsita и соавт., где

уровень E-1 имел положительную корреляцию с уровнем C-пептида и ГПП-1 после введения глюкозы в общей группе [79].

Таким образом, для профилактики метаболических осложнений функциональной недостаточности ПЖ необходимо обеспечить ее диагностику на ранних этапах.

Рассматривая различные методы диагностики нарушений функции ПЖ, можно прийти к выводу, что идеального способа определения функциональной активности ПЖ не существует. Некоторые тесты имеют высокую чувствительность, но труднодоступны для клинического применения (например, прямое тестирование функции ПЖ с использованием секретина), тогда как другие широко доступны, но менее чувствительны (например, фекальная эластаза, трипсин в сыворотке

крови) или требуют больших затрат. Тем не менее E-1 остается стабильной во время кишечного транзита [87], не требует обременительного сбора кала или специальной диеты с высоким содержанием жиров.

Информации об особенностях течения СД3с при заболеваниях ПЖ все еще недостаточно для практикующих врачей, что приводит к ошибочной диагностике СД1 или чаще СД2. В связи с этим необходимо проводить несколько диагностических тестов углеводного обмена [88].

Будущие исследования должны быть направлены на создание быстрого диагностического инструмента на основе понимания потенциальных биомаркеров заболеваний ПЖ для лучшего контроля функциональной недостаточности ПЖ. ●

Литература

1. Хатъков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Терапевтический архив*. 2017. № 2. С. 105–113.
2. Хатъков И.Е., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб». Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 8. С. 13–26.
3. Walsh R.M., Augustin T., Aleassa E.M. et al. Comparison of pancreas-sparing duodenectomy (PSD) and pancreaticoduodenectomy (PD) for the management of duodenal polyposis syndromes // *Surgery*. 2019. Vol. 166. № 4. P. 496–502.
4. Sabater L., Ausania F., Bakker O.J. et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery // *Ann. Surg.* 2016. Vol. 264. № 6. P. 949–958.
5. Chowdhury R.S., Forsmark C.E. Pancreatic function testing // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. № 6. P. 733–750.
6. Albashir S., Bronner M.P., Parsi M.A. et al. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 2498–2503.
7. Lieb J.G. 2nd, Brensinger C.M., Toskes P.P. The significance of the volume of pancreatic juice measured at secretin stimulation testing: a single center evaluation of 224 classical secretin stimulation tests // *Pancreas*. 2012. Vol. 41. P. 1073–1079.
8. Lagerloef H.O. Pancreatic function and pancreatic disease: studied by means of secretin // *Acta Med. Scand.* 1942. Vol. 128. Suppl. P. 1–289.
9. Ketwaroo G., Brown A., Young B. et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 1360.
10. Kothari D., Ketwaroo G., Sawhney M.S. et al. Comparison of combined endoscopic ultrasonography and endoscopic secretin testing with the traditional secretin pancreatic function test in patients with suspected chronic pancreatitis: a prospective crossover study // *Pancreas*. 2017. Vol. 46. № 6. P. 770–775.
11. Moolsintong P., Burton F.R. Pancreatic function testing is best determined by the extended endoscopic collection technique // *Pancreas*. 2008. Vol. 37. № 4. P. 418.
12. Stevens T., Conwell D.L., Zuccaro G.Jr. et al. The efficiency of endoscopic pancreatic function testing is optimized using duodenal aspirates at 30 and 45 minutes after intravenous secretin // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 2. P. 297–301.
13. Conwell D.L., Zuccaro G., Purich E. et al. The effect of moderate sedation on exocrine pancreas function in normal healthy subjects: a prospective, randomized, cross-over trial using the synthetic porcine secretin stimulated Endoscopic Pancreatic Function Test (ePFT) // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 5. P. 1161–1166.

14. *Lara L.F., Takita M., Burdick J.S. et al.* A study of the clinical utility of a 20-minute secretin stimulated endoscopic pancreas function test and performance according to clinical variables // *Gastrointest. Endosc.* 2017. Vol. 86. № 6. P. 1048–1055.
15. *Conwell D.L., Zuccaro G.Jr., Vargo J.J. et al.* An endoscopic pancreatic function test with cholecystokinin-octapeptide for the diagnosis of chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. Vol. 1. № 3. P. 189–194.
16. *Тимошина И.В.* Клиническое значение ферментных методов исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981.
17. *Law R., Lopez R., Costanzo A. et al.* Endoscopic pancreatic function test using combined secretin and cholecystokinin stimulation for the evaluation of chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.* 2012. Vol. 75. № 4. P. 764–768.
18. *Heij H.A., Obertop H., van Blankenstein M. et al.* Relationship between functional and histological changes in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* 1986. Vol. 31. P. 1009–1013.
19. *Hayakawa T., Kondo T., Shibata T. et al.* Relationship between pancreatic exocrine function and histological changes in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 1992. Vol. 87. P. 1170–1074.
20. *Lundh G.* Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable new test // *Gastroenterology.* 1962. Vol. 42. P. 275–280.
21. *Mottaleb A., Kapp F., Noguera E.C. et al.* The Lundh test in the diagnosis of pancreatic disease: a review of five years experience // *Gut.* 1973. Vol. 14. № 11. P. 835–841.
22. *Braganza J.M., Rao J.J.* Disproportionate reduction in tryptic response to endogenous compared with exogenous stimulation in chronic pancreatitis // *Br. Med. J.* 1978. Vol. 2. № 6134. P. 392–394.
23. *Gyr K., Agrawal N.M., Felsenfeld O., Font R.G.* Comparative study of secretin and Lundh test // *Am. J. Dig. Dis.* 1975. Vol. 20. № 6. P. 506–512.
24. *Raman M., Fenton T., Crotty P. et al.* A novel method to identify fat malabsorption: the serum retinyl palmitate test // *Clin. Chim. Acta.* 2015. Vol. 438. P. 103–106.
25. *Dorsey J., Buckley D., Summer S. et al.* Fat malabsorption in cystic fibrosis: comparison of quantitative fat assay and a novel assay using fecal lauric/behenic acid // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. Vol. 50. № 4. P. 441–446.
26. *Shandro B.M., Nagarajah R., Poullis A.* Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 9. № 5. P. 39–46.
27. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлбыстин А.В. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
28. *Lim J.H., Park J.S., Yoon D.S.* Preoperative fecal elastase-1 is a useful prognostic marker following curative resection of pancreatic cancer // *HPB (Oxford).* 2017. Vol. 19. № 5. P. 388–395.
29. *Dominguez-Munoz J.E., Hardt P.D., Löhr M.J.* Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test // *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62. № 5. P. 1119–1130.
30. *Dominguez-Munoz J.E., Phillips M.* Nutritional therapy in chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2018. Vol. 47. № 1. P. 95–106.
31. *Vanga R.R., Tansel A., Sidiq S. et al.* Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16. № 8. P. 1220–1228.
32. *Chowdhury S.D., Kurien R.T., Ramachandran A. et al.* Pancreatic exocrine insufficiency: comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation // *Indian J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 35. № 6. P. 441–444.
33. *Lekkerkerker S.J., Hoogenboom S.A., de Koning F.H. et al.* Correlation between the standard pancreatic elastase-1 enzyme-linked immunosorbent assay test and the new, rapid fecal pancreatic elastase-1 test for diagnosing exocrine pancreatic insufficiency // *Pancreas.* 2019. Vol. 48. № 4. P. 26–27.
34. *Löhr J.M., 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. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
35. *Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С.* Клинические рекомендации ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16. № 15. С. 60–72.
36. *Walkowiak J., Glapa A., Nowak J.K. et al.* Pancreatic elastase-1 quick test for rapid assessment of pancreatic status in cystic fibrosis patients // *J. Cyst. Fibros.* 2016. Vol. 15. P. 664–668.
37. *Cavallini G., Benini L., Brocco G. et al.* The fecal chymotrypsin photometric assay in the evaluation of exocrine pancreatic capacity. Comparison with other direct and indirect pancreatic function tests // *Pancreas.* 1989. Vol. 4. № 3. P. 300–304.
38. *Molinari I., Souare K., Lamireau T. et al.* Fecal chymotrypsin and elastase-1 determination on one single stool collected at random: diagnostic value for exocrine pancreatic status // *Clin. Biochem.* 2004. Vol. 37. № 9. P. 758–763.
39. *Ventrucci M., Pezzilli R., Gullo L. et al.* Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease // *Dig. Dis. Sci.* 1989. Vol. 34. № 1. P. 39–45.
40. *Pezzilli R., Talamini G., Gullo L.* Behaviour of serum pancreatic enzymes in chronic pancreatitis // *Dig. Liver. Dis.* 2000. Vol. 32. № 3. P. 233–237.

41. Steinberg W.M., Anderson K.K. Serum trypsinogen in diagnosis of chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* 1984. Vol. 29. № 11. P. 988–993.
42. Shichiri M., Etani N., Yoshida M. et al. Radioselenium pancreozymin-secretin test for pancreatic exocrine secretion // *Am. J. Dig. Dis.* 1975. Vol. 20. P. 460–468.
43. Pointer H., Kletter K. Evaluation of Se-selenomethionine test for pancreatic diseases // *Digestion.* 1980. Vol. 20. P. 225–233.
44. Pointner H., Kinast H., Flegel U. Se-selenomethionine excretion in bile and pancreatic juice // *Digestion.* 1975. Vol. 12. № 1. P. 61–64.
45. Boyd E.J.S., Wood H., Clarke G. et al. Pancreatic synthetic rates: a new test of pancreatic function // *Scand. J. Gastroenterol.* 1982. Vol. 17. P. 225–231.
46. Gullo L., Pezzilli R., Ventrucchi M. Diagnostic value of the amino acid consumption test in pancreatic diseases // *Pancreas.* 1996. Vol. 12. P. 64–67.
47. Lankisch P.G., Schreiber A., Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function // *Dig. Dis. Sci.* 1983. Vol. 28. № 6. P. 490–493.
48. Malfertheiner P., Buchler M.W., Muller A., Ditschuneit H. Influence of extrapancreatic digestive disorders on the indirect pancreatic function test with fluorescein dilaurate // *Clin. Physiol. Biochem.* 1985. Vol. 3. P. 166–173.
49. Lankisch P.G., Brauneis J., Otto J., Göke B. Pancreolauryl and NBT-PABA tests. Are serum tests more practicable alternatives to urine tests in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency? // *Gastroenterology.* 1986. Vol. 90. № 2. P. 350–354.
50. Leung J.W., Frost R.A., Burgess R. et al. Modified dual label schilling test for pancreatic exocrine function // *Clin. Chim. Acta.* 1988. Vol. 174. № 1. P. 93–100.
51. Keller J., Brückel S., Jahr C., Layer P. A modified ¹³C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency // *Pancreas.* 2011. Vol. 40. № 8. P. 1201–1205.
52. De-Madaria E., Gonzalez-Carro P., Boadas J. et al. Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis, pancreatic cancer and gastrointestinal or pancreatic surgery patients: a systematic literature review and expert consensus on the accuracy of diagnostic tests used in Spain // *Value Health.* 2013. Vol. 16. № 7. P. A493.
53. González-Sánchez V., Amrani R., González V. et al. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: ¹³C-mixed triglyceride breath test versus fecal elastase: methodological issues // *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. № 4. P. 580–585.
54. Keller J., Meier V., Wolfram K.U. et al. Sensitivity and specificity of an abbreviated (¹³C)-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function // *United European Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2. № 4. P. 288–294.
55. Vantrappen G.R., Rutgeerts P.J., Ghoos Y.F., Hiele M.I. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum // *Gastroenterology.* 1989. Vol. 96. P. 1126–1134.
56. Sanyal R., Stevens T., Novak E., Veniero J.C. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012. Vol. 198. № 1. P. 124–132.
57. Chey W.Y., Chang T.M. Secretin: historical perspective and current status // *Pancreas.* 2014. Vol. 43. № 2. P. 162–182.
58. Hellerhoff K.J., Helmberger H., Rosch T. et al. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy // *Am. J. Roentgenol.* 2002. Vol. 179. № 1. P. 121–129.
59. Tirkes T., Fogel E.L., Sherman S. et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early chronic pancreatitis // *Abdom. Radiol. (NY).* 2017. Vol. 42. № 2. P. 544–551.
60. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В., Кучерявый Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16. № 15. С. 92–100.
61. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: a population-based matched cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114. № 5. P. 804–812.
62. Goodarzi M.O., Nagpal T., Greer P. et al. Genetic risk score in diabetes associated with chronic pancreatitis versus type 2 diabetes mellitus // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019. Vol. 10. № 7. ID e-00057.
63. Kendall D.M., Sutherland D.E., Najarian J.S. et al. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. № 13. P. 898–903.
64. Andersen M., Glinborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? // *Eur. J. Endocrinol.* 2018. Vol. 179. № 3. P. 1–14.
65. Phillips P.J. Oral glucose tolerance testing // *Aust. Fam. Physician.* 2012. Vol. 41. № 6. P. 391–393.
66. Jackson S.L., Safo S.E., Staimez L.R. et al. Glucose challenge test screening for prediabetes and early diabetes // *Diabet. Med.* 2017. Vol. 34. № 5. P. 716–724.
67. Munir M. Generalized sensitivity analysis of the minimal model of the intravenous glucose tolerance test // *Math Biosci.* 2018. Vol. 300. P. 14–26.
68. Shi X., Kuang Y., Makroglou A. et al. Oscillatory dynamics of an intravenous glucose tolerance test model with delay interval // *Chaos.* 2017. Vol. 27. № 11. ID 114324.

69. McCulloch D.K., Bingley P.J., Colman P.G. et al. Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study // *Diabetes Care*. 1993. Vol. 16. № 6. P. 911–915.
70. Robertson R.P., Bogachus L.D., Oseid E. et al. Assessment of β -cell mass and α - and β -cell survival and function by arginine stimulation in human autologous islet recipients // *Diabetes*. 2015. Vol. 64. № 2. P. 565–572.
71. Stradner F., Ulreich A., Zeichen R., Pfeiffer K.P. Comparative studies between median blood sugar, hemoglobin A, triglycerides and C-peptide in normal-weight insulin and non-insulin dependent diabetics // *Wien. Med. Wochenschr.* 1983. Vol. 133. № 18. P. 459–461.
72. Ewald N., Bretzel R.G. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) – are we neglecting an important disease? // *Eur. J. Intern. Med.* 2013. Vol. 24. № 3. P. 203–206.
73. Wang S., Li G., Zuo H. et al. Association of insulin, C-peptide and blood lipid patterns in patients with impaired glucose regulation // *BMC Endocr. Disord.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 75.
74. Snehalatha C., Mohan V., Ramachandran A. Serum insulin & C-peptide responses in individuals with impaired glucose tolerance & diabetes // *Indian J. Med. Res.* 1984. Vol. 79. P. 378–383.
75. Clark P.M. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide // *Ann. Clin. Biochem.* 1999. Vol. 36. P. 541–564.
76. Brundin T. Splanchnic and extrasplanchnic extraction of insulin following oral and intravenous glucose loads // *Clin. Sci. (Lond.)*. 1999. Vol. 97. P. 429–436.
77. Polonsky K.S., Licinio-Paixao J., Given B.D. et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients // *J. Clin. Invest.* 1986. Vol. 77. P. 98–105.
78. Licinio-Paixao J., Polonsky K.S., Given B.D. et al. Ingestion of a mixed meal does not affect the metabolic clearance rate of biosynthetic human C-peptide // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. Vol. 63. P. 401–403.
79. Ghosh I., Mukhopadhyay P., Das K. et al. Incretins in fibrocalculous pancreatic diabetes: a unique subtype of pancreatogenic diabetes // *J. Diabetes*. 2020. Online ahead of print.
80. Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management // *Pancreatology*. 2011. Vol. 11. № 3. P. 279–294.
81. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G.S. et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012 // *Pancreatology*. 2013. Vol. 13. № 4. P. 336–342.
82. Lohr M., Dominguez-Munoz J.E., Rosendahl J., Besselink M. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
83. Duggan S.N., Ewald N., Kelleher L. et al. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 71. № 1. P. 3–8.
84. Винокурова Л.В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009.
85. Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin dependent) diabetes // *Diabetologia*. 1986. Vol. 29. № 1. P. 46–52.
86. Hedetoft C., Sheikh S.P., Larsen S., Holst J.J. Effect of glucagon-like peptide 1(7-36) amide in insulin-treated patients with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2000. Vol. 20. № 1. P. 25–31.
87. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – breaking the myths // *BMC Medicine*. 2017. Vol. 15. № 1. P. 29.
88. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 1. P. 62–69.

Diagnosis of the Pancreatic Functional Insufficiency

M.V. Malykh¹, E.A. Dubtsova, PhD¹, L.V. Vinokurova, PhD¹, M.A. Kiryukova¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Tver State Medical University

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Marina V. Malykh, m.malykh@mknc.ru

Exo- and/or endocrine pancreatic insufficiency are the complications and diagnostic criteria of chronic pancreatitis. Recently expanded surgical activity in pancreatic diseases prolongs overall survival in such patients. However, patients' quality of life decreases due to exo- and endocrine pancreatic insufficiency. Timely diagnosis and adequate treatment of the conditions are based on the lab assessment of pancreatic function. The paper presents diagnostic methods, their sensitivity, specificity, and diagnostic role.

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, pancreatogenic diabetes mellitus, fecal elastase