

<sup>1</sup> Клиническая  
больница  
на ст. Челябинск  
«РЖД-Медицина»

<sup>2</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>3</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>4</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

# Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога

Ж.С. Тарасова, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>2,3,4</sup>,  
Д.В. Килейников, к.м.н.<sup>3</sup>, Ю.А. Кучерявый, к.м.н.<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Жанна Сергеевна Тарасова, tarasovaz7@is74.ru

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100

*Панкреатогенный сахарный диабет (СД) представляет самостоятельную группу заболеваний с различной этиологией, выделенную Американской диабетологической ассоциацией в отдельную категорию – СД типа 3с (СД3с). Несмотря на множество публикаций последних лет, в том числе международные консенсусные документы, панкреатогенный СД встречается чаще, чем диагностируется. Механизм развития эндокринной дисфункции при СД3с тесно связан с патологией экзокринной части поджелудочной железы. Развитие сахарного диабета отягощает течение хронического панкреатита и повышает риск развития рака поджелудочной железы. Диагностика СД3с имеет клинико-лабораторные особенности, понимание которых позволяет улучшить ответ на фармакотерапию гипергликемии и качество жизни пациентов. Лечение СД3с осуществляется на основе комплексной оценки состояния пациента, его нутритивного статуса и секреции инсулина. Назначение современных препаратов панкреатина патогенетически обоснованно, улучшает не только течение синдрома мальабсорбции и нутритивный статус пациентов, но также течение эндокринной панкреатической недостаточности.*

**Ключевые слова:** панкреатогенный сахарный диабет, хронический панкреатит, панкреатическая недостаточность, рак поджелудочной железы, лечение, заместительная ферментная терапия

## Введение и дефиниция

В соответствии с действующей классификацией сахарного диабета (СД) Всемирной организации здравоохранения 1999 г. (с дополнениями), помимо СД 1-го типа и 2-го типа различают другие специфические типы СД, к которым относят СД на фоне заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ): панкреатит, травму или панкреатэктомию, опухоли, муковисцидоз (кистозный фиброз), ге-

мохроматоз, фиброкалькулезную панкреатопатию [1, 2].

В консенсусе PancreasFest 2012 г. хронический панкреатит (ХП) определен как синдром воспаления ПЖ с необратимым повреждением паренхимы и функциональными изменениями, которые осложняются прогрессирующим расстройством переваривания пищи, нарушением углеводного обмена вплоть до СД и развития метаболических нарушений [3], что согласуется с отечественными консенсусными

документами [4]. Таким образом, панкреатогенный сахарный диабет вторичен по отношению к основному заболеванию экзокринной части ПЖ. В 2011 г. Американская диабетологическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) классифицировала СД вследствие болезней экзокринной ПЖ как СД типа 3с (СД3с) [5]. В 2016 г. консорциумом по изучению ХП, диабета и рака ПЖ (Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer, CPDPC) термин «СД типа 3с» был одобрен [6]. Российской ассоциацией эндокринологов данный термин не используется, однако Российской гастроэнтерологической ассоциацией рекомендуется к использованию [7]. В Международной классификации 10-го пересмотра рубрикация панкреатогенного СД отсутствует, но можно использовать рубрику E13.

В реальной клинической практике специалисты редко диагностируют СД3с, что связано со сложностями верификации [1, 8, 9]. В настоящее время систематические исследования потенциальных генетических различий между СД 1-го, 2-го и 3с типа немногочисленны [8].

## Эпидемиология

Заболеваемость СД на 1000 населения (абс.) в РФ в 2018 г. составила 31,7, при этом на более распространенный СД 2-го типа пришлось 28,8 случая, на СД 1-го типа – 1,74, на другие типы – 1,16, что в целом составило 89 870 случаев других типов СД. Закономерно

предположить, что значительная часть других типов СД приходится именно на СДЗс [9, 10].

По мнению экспертов CPDPC, до завершения специальных исследований рабочей оценкой распространенности СДЗс может служить уровень в пределах 4–5% (от 1 до 9%) [6], что существенно выше, чем общее количество случаев других типов диабета в РФ. Вряд ли данный эпидемиологический феномен объясняется этническими отличиями. Речь скорее идет о гиподиагностике СДЗс в России, маскируемой необоснованно установленным диагнозом СД 1-го или 2-го типа.

В контексте сказанного логично привести результаты крупного эпидемиологического британского исследования ( $n = 2\ 360\ 631$ , январь 2005 г. – март 2016 г.), согласно которым СДЗс оказался более распространенным (2,59 случая (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,38–2,81) на 100 000 человек-лет), чем СД 1-го типа (1,64 (95% ДИ 1,47–1,82);  $p < 0,001$ ). Справедливости ради следует отметить, что и в Англии 559 (87,8%) случаев СДЗс были ошибочно классифицированы клиницистами как СД 2-го типа [11].

Частота выявления СДЗс при диффузных заболеваниях ПЖ колеблется в пределах 25–80% [8], что обусловлено спецификой поражения ПЖ, длительностью анамнеза первичного заболевания ПЖ и т.д. Так, наиболее частыми причинами панкреатогенного СД являются (% от всех случаев СДЗс) [1, 2]:

- ХП (76–79%);
- рак ПЖ (8–9%);
- наследственный гемохроматоз (7–8%);
- кистозный фиброз (муковисцидоз) (4%);
- панкреатэктомия (2–3%).

У больных ХП СДЗс развивается в 10–90% случаев (в 50% случаев – инсулинозависимый). Вероятность развития СДЗс выше при алкогольных и наследственных ХП в Европе, тропическом кальцифицирующем панкреатите – в тропических странах и Индии [12, 13]. Длительный анамнез ХП служит важным фактором риска развития СДЗс. При хроническом рецидивирующем течении панкреатита у 25–30% пациентов через 20 лет отмечается нарушенная толерантность к глюкозе, у 40–50% развивается СД [14]. При наследственном панкре-

атите средний возраст манифестации СДЗс меньше и колеблется в пределах 38–53 лет [2, 15]. В исследованиях без учета этиологии заболевания ПЖ средний возраст верификации СДЗс составил 59 лет [11].

СДЗс существенно ухудшает качество жизни и считается самостоятельным фактором риска смерти при ХП [8]. ХП, будучи самым сильным идентифицированным фактором риска развития рака ПЖ, увеличивает этот риск как минимум в 13,3 раза [16]. Однако у пациентов с ХП и СД вероятность развития рака ПЖ возрастает в 33 раза [17, 18]. В отличие от СД 1-го и 2-го типа, увеличивающего риск развития рака ПЖ, СДЗс может быть его предвестником по меньшей мере у 30% пациентов [19].

### Патогенез панкреатогенного сахарного диабета

Абсолютный дефицит инсулина после объемной резекции ПЖ или тотальной панкреатэктомии, коррелирующий с объемом резецированного объема бета-клеточной массы, практикующим врачам понятен. Трудностей с верификацией СДЗс в подобных ситуациях обычно не возникает. Сложнее механизмы при воспалительных заболеваниях ПЖ, когда процент ошибочного типирования диабета возрастает.

Итак, патогенез СДЗс неотъемлемо связан прежде всего с прогрессированием диффузных заболеваний ПЖ и ХП, что определяется рядом анатомических и физиологических связей между экзокринной и эндокринной паренхимой ПЖ. На сегодняшний день можно считать доказанным тот факт, что снижение эндокринной секреции может ухудшать экзокринную функцию, и наоборот [20]. При тяжелых формах острого панкреатита, сопровождающихся панкреонекрозом, воспалительный и некротизирующий процесс с последующим фиброобразованием в ПЖ приводит к потере экзокринной ткани и островков Лангерганса с развитием как экзокринной, так и эндокринной недостаточности ПЖ. Однако легкие формы острого панкреатита иногда протекают субклинически и не всегда диагностируются. При ХП повреждение ткани ПЖ происходит медленнее. При этом нарушения углеводного обмена варьируются

от нарушенной гликемии натощак до СД. Одновременно с прогрессированием воспалительного процесса в ПЖ ухудшаются и показатели гликемии. В то же время пациенты с многолетним анамнезом СД 1-го или 2-го типа имеют более высокий риск развития острого или хронического панкреатита и внешнесекреторной панкреатической недостаточности (ВНПЖ). У пациентов с эпизодами панкреатита в анамнезе может развиваться не только СДЗс, но и СД 1-го или 2-го типа, патогенетически не связанный с возможным предшествующим заболеванием ПЖ [14]. Это лишний раз подтверждает актуальность дифференциальной диагностики типов СД у больных с возможным фоновым заболеванием экзокринной части ПЖ ввиду разных подходов к лечению и вариабельного прогноза.

Основное звено патогенеза СДЗс – инсулиновая недостаточность вследствие повреждения и/или утраты паренхимы ПЖ, что закономерно сопровождается мальдигестией. Нарушение процессов переваривания в проксимальных отделах тонкой кишки способно привести к снижению секреции инкретина и, как следствие, нарушению глюкозозависимой секреции инсулина. Основными инкретиновыми гормонами являются глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP), секретлируемый К-клетками в тонкой кишке, и GLP-1, секретлируемый в основном L-клетками в подвздошной и толстой кишке. Оба гормона быстро инактивируются дипептидилпептидазой 4 (DPP-4) и усиливают секрецию инсулина глюкозозависимым образом. Для СД 2-го типа характерны недостаточная секреция GLP-1 и устойчивость к GIP. При СДЗс чувствительность к GLP-1, по видимому, остается неизменной, в то время как реакция секреции инсулина в поздней фазе на GIP снижается так же, как и при СД 2-го типа [6].

Даже при недлительном анамнезе ХП процессы воспаления и повышенная концентрация цитокинов в паренхиме ПЖ могут определять развитие дисфункции бета-клеток различной степени [21]. Так, провоспалительные цитокины, включая интерлейкин 1-бета, фактор некроза опухоли альфа и интерферон гамма, вызывают ингибирование стимулированного глюкозой высвобождения инсулина. Гиперэкспрессия генов интерлейки-

нов 1R и 1-бета индуцирует апоптоз бета-клеток. Повышенная экспрессия интерферона гамма приводит к нарушению транскрипции транскрипционного фактора островковых клеток PDX-1 у пациентов с ХП. Локализация PDX-1 в ядре может быть изменена путем специфического ингибирования интерферона гамма. Кроме того, адреномедуллин и ванин-1, которые также экспрессируются в ответ на воспалительный процесс в паренхиме ПЖ, вероятно, играют важную роль в измененной функции островковых клеток при СДЗс, вызванном как ХП, так и протоковой аденокарциномой ПЖ [6].

Печеночная инсулинорезистентность при ХП также может быть связана с активацией воспалением I-kB-киназы-бета и NF-kB в гепатоцитах, поскольку блокада активации NF-kB приводит к увеличению чувствительности печени к инсулину [22]. Этот эффект может быть достигнут за счет активации рецептора гамма, активируемого пролифератором пероксисом. Именно такой активацией объясняется механизм действия антидиабетических препаратов класса тиазолидиндионов. Показано, что росиглитазон меняет печеночную резистентность к инсулину у крыс с ХП, но тщательно не изучен на людях [6].

Чувствительность к инсулину при СДЗс может сохраняться [23] либо снижаться, особенно у лиц с ожирением и гиперлипидемией [24]. Наличие инсулинорезистентности при ХП было продемонстрировано с помощью точных методов измерения чувствительности к инсулину, включая эугликемический гиперинсулинемический клэмп [25]. В то же время у пациентов с ХП периферическая чувствительность к инсулину могла быть ниже, чем у здоровых лиц и, напротив, выше, чем у пациентов с СД 1-го типа [26].

Особенностью СДЗс является то, что потеря массы островковых клеток способствует снижению секреции не только инсулина, но также глюкагона и панкреатического полипептида (ПП), что может привести к развитию так называемой хрупкой болезни (brittle disease) с существенными колебаниями значений гликемии и риском гипогликемических состояний, которые труднее контролировать, чем при СД 1-го или 2-го типа

[8]. Не исключено, что главная роль в патогенезе стойкой продукции глюкозы печенью и изолированной печеночной резистентности к инсулину при СДЗс принадлежит именно ПП. В основе дифференциального диагностического критерия СДЗс лежит его ответ на индуцированную инсулином гипогликемию или тест со смешанной пищей [14]. Отсутствие реакции ПП позволяет дифференцировать СДЗс от дебюта СД 1-го и 2-го типа, характеризующегося повышенными уровнями ПП в крови.

### **Клинические особенности, диагностика и дифференциальная диагностика панкреатогенного сахарного диабета**

Крупные исследования, оценивающие особенности клинической картины СДЗс, до сих пор отсутствуют, что ограничивает наши представления о частоте острых метаболических осложнений, таких как гипогликемия и диабетический кетоацидоз. Поэтому сегодня судить о клиническом течении СДЗс можно исходя из небольших серий наблюдений и обсервационных исследований. Так, при наблюдении 36 пациентов с СД, ассоциированным с ХП, гипогликемические состояния отмечались достаточно часто – 78% пациентов из тех, кто получал инсулинотерапию. Частота тяжелой гипогликемии достигла 17% [27]. В недавнем крупном эпидемиологическом исследовании СДЗс характеризовался более плохим контролем гликемии (скорректированное соотношение шансов 1,7; 95% ДИ 1,3–2,2;  $p < 0,001$ ) по сравнению с СД 2-го типа [11].

Данные по осложнениям со стороны органов-мишеней при СДЗс также недостаточны. В проспективном исследовании с участием 54 пациентов с СДЗс в исходе ХП или после тотальной панкреатэктомии риск диабетической ретинопатии достиг 31% и коррелировал с продолжительностью СД [28]. В отдельных исследованиях у пациентов с СДЗс риск диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии и микроангиопатии составил 37, 29 и 26% соответственно [29, 30]. С учетом малочисленности наблюдений и давности проведенных исследований экстраполяция этих данных не представляется возможной. Предполагается, что курение, артериальная гиперто-

ния, гиперлипидемия и ожирение оказывают дополнительное влияние на риск развития осложнений со стороны органов-мишеней, что следует изучать одновременно с СДЗс [6]. Что касается сочетания с ожирением, для пациентов с СДЗс подобное явление не редкое, поскольку средний индекс массы тела при верификации СДЗс составляет 29,2 кг/м<sup>2</sup> [11]. Данный феномен может объясняться пандемией ожирения и метаболического синдрома – состояний, не только не исключаящих развитие панкреатита с панкреатической недостаточностью или рака ПЖ, но и повышающих риск их возникновения [31]. Кроме того, значительная часть больных ХП с экзокринной панкреатической и нутритивной недостаточностью характеризуются избыточным весом [32].

Для диагностики СДЗс целесообразно использовать клинические диагностические критерии [14, 33], подразделяемые на основные (должны присутствовать обязательно) и дополнительные. Основные (большие) диагностические критерии СДЗс:

- наличие ВНПЖ (моноклональный тест на фекальную эластазу I или прямые функциональные тесты);
- патологические структурные изменения ПЖ (при ее визуализации с помощью эндоскопического, ультразвукового исследований, магнитно-резонансной или компьютерной томографии);
- отсутствие аутоиммунных маркеров СД 1-го типа.

Выявление дополнительных (малых) критериев требует специальных гормональных исследований:

- отсутствие секреции ПП;
- нарушение секреции инкретинов (например, глюканоподобный пептид 1 (ГПП-1));
- отсутствие резистентности к инсулину (например, по данным НОМА-IR);
- нарушение функции бета-клеток (например, НОМА-В, отношение С-пептид/глюкоза);
- низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) при их оценке.

Однако рутинное выполнение большинства из указанных тестов в повседневной практике невозможно.

При верифицированном ХП необходимо проводить скрининг для

выявления СДЗс, в соответствии с практическими рекомендациями, разработанными рабочей группой PancreasFest в 2017 г. [34], и отечественными согласительными документами [4, 7]. Руководствуясь данными рекомендациями, врачи любого профиля должны оценивать состояние углеводного обмена у пациентов с ХП. Первоначальная оценка включает определение глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина HbA1c не реже одного раза в год. При сомнительных результатах одного из них требуется дальнейшая оценка. Для выявления нарушенной толерантности к глюкозе, в соответствии с показаниями, дополнительно рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы. Определение уровней инсулина и/или С-пептида может быть полезно при дифференциальном диагнозе с СД 2-го типа. Для СДЗс характерно отсутствие ответа ПП на прием смешанной пищи (при СД 2-го типа ответ, как правило, повышен, а при СД 1-го типа может повышаться в ответ на пищевую нагрузку).

Диагностические подходы к выявлению нарушения углеводного обмена при муковисцидозе отличаются от представленных выше. Согласно гайдлайнам ADA и Pediatric Endocrine Society (2010 г.), гипергликемия может быть интормиттирующей и HbA1c малочувствителен; диагноз устанавливается на основании результатов ПГТТ. При этом уточняется, что диагноз диабета на основании ПГТТ коррелирует с клинически значимыми особенностями муковисцидоза, включая снижение функции легких в течение последующих четырех лет, риском возникновения микроангиопатий и ранней смерти [35].

Впервые выявленный СД представляет особый интерес для онкологии, поскольку дифференциальный диагноз «нового» диабета, обусловленного раком ПЖ, в отличие от СД 2-го типа может способствовать ранней диагностике аденокарциномы [36].

### Лечение панкреатогенного сахарного диабета

В настоящее время утвержденные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по лечению СДЗс отсутствуют. С учетом

вторичного характера лечение СДЗс складывается из терапии ХП (или других фоновых заболеваний ПЖ), назначения антидиабетической терапии, контроля гликемии, коррекции ВНПЖ и нутритивной недостаточности. Питание рекомендуется рассматривать как одну из составляющих терапевтического плана у всех пациентов СД при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии для достижения метаболических целей (уровень убедительности рекомендации С, уровень доказательности 5) [37]. Прежде всего необходимо устранить факторы риска прогрессирования ХП. Пациентам рекомендуется изменить образ жизни, отказаться от алкоголя и табакокурения, перейти на лечебное питание, снизить массу тела [4, 7]. Алкоголь резко тормозит печеночный глюконеогенез и может провоцировать гипогликемию, особенно на фоне инсулинотерапии. Основными целями лечебного питания являются предотвращение или устранение недоедания, употребление пищи, богатой растворимой клетчаткой, с низким содержанием жира, контроль симптомов стеатореи и минимизация постпрандиальной гипергликемии [38].

Важное место занимает терапия абдоминальной боли с использованием анальгетиков, трициклических депрессантов, антиоксидантов, что подробно описано в интегральных аналитических доказательных обзорах [39–41], консенсусных документах [4, 7, 42], методических руководствах для врачей [43]. При неэффективности медикаментозной терапии применяют хирургическое лечение – декомпрессию, дренаж или резекцию [44, 45]. У многих пациентов с ХП имеется мальабсорбция жира, хотя нарушения пищеварения долгое время могут оставаться незамеченными, поскольку клинически явная стеаторея обычно не наблюдается до тех пор, пока не утрачено более 90% экзокринной функции ПЖ [7, 46]. Однако соответствующее нарушение пищеварения, имеющее место у большинства пациентов с ХП, может вызвать недостаток жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

Пациенты с любой степенью ВНПЖ должны принимать пероральные ферментные препараты [4, 7, 32, 41]. Это необходимо для переваривания жира, контроля симптомов стеатореи

и защиты организма от недостатка жирорастворимых витаминов. Особенно важна коррекция витамина D, дефицит которого отмечается более чем у 90% пациентов с ХП, для предотвращения остеопении/остеопороза [38]. Лечение ферментами ПЖ также необходимо для поддержания секреции инкретинных, улучшающих толерантность к углеводам [14]. Показано, что на секрецию ГПП-1 и гастроинтестинального полипептида (ГИП) воздействуют процессы переваривания в тонкой кишке, а заместительная терапия ферментами ПЖ при ХП увеличивает секрецию инсулина после приема пищи и улучшает метаболизм глюкозы [47].

Итак, высочайший физиологический функциональный потенциал ПЖ позволяет развиваться клинически значимой мальабсорбции при снижении объемной секреции ферментов в двенадцатиперстную кишку до 10%, что определяет необходимость использования в качестве заместительной ферментной терапии достаточных доз (40 000–50 000 ЕД липазы на основной прием пищи) современных микрогранулированных ферментных препаратов, характеризующихся своевременной эвакуацией частиц панкреатина из желудка вместе с пищей, значительно повышающих вероятность адекватного контакта фермента на большой площади с химусом и уберігающих панкреатин от разрушения желудочным соком (например, энтеросолюбильные микротаблетки). Ярким примером подобной лекарственной формы панкреатина является препарат Эрмиталь, отвечающий современным требованиям, предъявляемым к препаратам данной группы. За счет размера микротаблеток до 1,8 мм обеспечиваются адекватный гастродуоденальный транспорт и эффективная сегрегация частиц панкреатина с химусом в двенадцатиперстной кишке. Препарат с разными дозами липазы (формы выпуска – 10 000, 25 000 и 36 000 ЕД) удобен для персонифицированного назначения. Как известно, в большинстве случаев ХП с ВНПЖ ферментные препараты назначают пожизненно, что признано безопасной стратегией [48]. В связи с этим необходимо учитывать и фармакоэкономические аспекты терапии. Результаты клинико-экономического исследования различных

стратегий фармакотерапии больных ХП с ВНПЖ продемонстрировали фармакоэкономические преимущества препарата Эрмиталь, обусловленные прежде всего меньшими затратами на фармакотерапию и более предпочтительными показателями затратной эффективности в достижении клинического результата [49].

### Контроль гликемии при СДЗс

Вследствие многообразия патофизиологических особенностей механизма развития СДЗс назначение антидиабетической терапии требует индивидуального подхода с учетом характеристик пациента. На это указано в действующих клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по лечению СД 1-го и 2-го типа «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск, 2019 г.) [37, 50, 51]. Сравнительных исследований долгосрочной эффективности и безопасности различных антигипергликемических средств при СДЗс в доступных источниках немного. Все крупные исследования, в том числе DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), специально исключали пациентов с СДЗс. Несмотря на ограниченные данные, эти пациенты, по-видимому, имеют одинаковый риск для микро- и макроангиопатий, как и при СД 1-го и 2-го типа [52].

В терапии СД следует придерживаться стратегии многофакторного воздействия, которая способна не только существенно снижать вероятность микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистый риск, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности, по крайней мере у пациентов с СД 2-го типа (уровень убедительности рекомендаций А, уровень доказательности 2) [53].

При выборе индивидуальных целей гликемического контроля необходимо учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, функциональную зависимость, наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, риск тяжелой гипогликемии у лиц с СД. Это может повысить безопасность терапии, обеспечить профилактику или замедление прогрессирования осложнений СД (уровень убедитель-

ности рекомендаций С, уровень доказательности 5) [50].

Теоретически данный универсальный подход может иметь место при СДЗс. Так, если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0%, лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом является метформин в отсутствие противопоказаний). При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его приему назначаются другие препараты с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемии. При непереносимости или противопоказаниях к ним терапию можно начать с сахароснижающих препаратов альтернативных классов (производные сульфонилмочевины – ПСМ/глиниды). Эффективным считается темп снижения HbA1c  $\geq 0,5\%$  за период до шести месяцев. Если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень на 1,0–2,5%, следует рассмотреть в качестве стартовой терапии комбинацию двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития гипергликемии. При использовании комбинированной терапии надо принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. Темп снижения HbA1c  $\geq 1,0\%$  за период до шести месяцев считается эффективным. Ситуация, когда исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5%, часто характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности. В целях ее уменьшения необходимо начать инсулинотерапию (или использование комбинации инсулина и ПССП). В дальнейшем инсулинотерапия может быть отменена. Если в дебюте заболевания исходный уровень HbA1c превышает индивидуальное значение более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), лечение начинают с альтернативного варианта – комбинации двух-трех сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития ги-

пергликемии. ПСМ могут обеспечить быстрый сахароснижающий эффект. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови. Однако эти препараты не должны использоваться при выраженной инсулиновой недостаточности. Эффективным считается темп снижения HbA  $\geq 1,5\%$  за период до шести месяцев [37].

При наличии ожирения и инсулинорезистентности в отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта обосновано назначение метформина как препарата первого выбора при СДЗс (уровень убедительности рекомендаций В, уровень доказательности 1) [23, 54, 55]. Обратите внимание: имеются убедительные экспериментальные данные о противоопухолевой активности метформина. Метаанализ 12 обсервационных исследований связи терапии метформином при СД 2-го типа и риска развития рака ПЖ показал его снижение (отношение риска (ОР) 0,73; 95% ДИ 0,56–0,96;  $p = 0,023$ ) у пациентов, принимавших метформин [56]. В других когортных исследованиях получены аналогичные результаты. Между тем в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) эти данные не подтверждены, что требует проведения специальных спланированных исследований [6, 36, 57–59]. Кроме того, метформин способствует улучшению выживаемости пациентов с резекцией ПЖ. На основе анализа большой базы данных выявлено значительное улучшение выживаемости (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76–0,97;  $p < 0,05$ ) в группе метформина по сравнению с контрольной группой. При этом метформин улучшал выживаемость пациентов с резекцией ПЖ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91;  $p < 0,05$ ) и локальными опухолями (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,84;  $p < 0,05$ ), но не при метастатическом процессе, что отражает корреляцию влияния метформина со стадией опухоли [59, 60].

Отмечено модулирующее влияние метформина на кишечную микробиоту с увеличением численности *Akkermansia muciniphila* и продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans*, что может оказывать регулирующее воздействие на Т-клеточный и цитокиновый механизмы субклинического

воспаления, тесно связанного с инсулинорезистентностью [61]. Исходя из сказанного можно предположить, что метформин снижает смертность в том числе через механизм нормализации микробиоты [59].

При наличии противопоказаний к приему метформина при СДЗс возможно назначение терапии секретагогами (ПСМ и глиниды) (уровень убедительности рекомендаций С, уровень доказательности 5) [23]. С учетом возможных проблем с нормальным приемом пищи и риском гипогликемии, повышения массы тела, реже тошноты [62], предпочтительны препараты короткого действия [52]. При этом важно помнить, что непосредственное влияние ПСМ на бета-клетки приводит к их прогрессирующей дисфункции и ухудшению секреции инсулина (так называемая вторичная неудача) [63]. D. Sola и соавт. (2015 г.) предлагают использовать ПСМ для быстрого достижения контроля в течение короткого периода (3–6 месяцев) [62]. Кроме того, продолжается дискуссия о возможном повышении онкологического риска на фоне терапии препаратами СМ [52]. У пациентов с ХП и СДЗс, не требующим инсулинотерапии, в связи с дефектом инкретиннов может быть полезной антидиабетическая терапия с использованием агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (уровень убедительности рекомендаций С, уровень доказательности 5) [64]. Эти препараты усиливают секрецию инсулина, но их применение у пациентов с СДЗс может иметь ограничения [23]. Аналог ГПП-1 ассоциируются с высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов. Тошнота, задержка опорожнения желудка, потеря веса – симптомы, которые нередко наблюдаются у пациентов с ХП. Широко обсуждалась возможность индукции панкреатита препаратами этой группы, как и риска развития рака ПЖ [65]. В 2014 г. эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) и Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMA) заявили, что текущие научные данные не подтверждают причинно-следственную связь между этими препаратами с панкреатитом или раком ПЖ, что требует

дальнейшего изучения [66]. Однако многие считают, что при СДЗс следует воздержаться от применения препаратов этой группы [23, 52], поскольку лучшим и более безопасным способом коррекции системы инкретиннов в данном случае может быть использование адекватных доз панкреатина [14].

В настоящее время информация об использовании иНГЛТ-2 у пациентов с СДЗс отсутствует. Хотя эти препараты эффективны в управлении СД 2-го и имеют низкий риск развития гипогликемии, их основным побочным эффектом является потеря веса, которая нежелательна при заболеваниях ПЖ [35, 52]. Потенциальной терапевтической нишей могут быть ситуации сочетания ХП, СД и ожирения, когда снижение веса становится одной из целей [14]. Поэтому следует рассматривать возможность и безопасность применения иНГЛТ-2 при СД на фоне ХП с учетом фенотипа пациента (уровень убедительности рекомендаций С, уровень доказательности 5).

Тиазолидиндионы улучшают чувствительность к инсулину, но ассоциируются с повышенным риском задержки жидкости, застойной сердечной недостаточности и переломов. Последнее вызывает особую озабоченность, поскольку у пациентов с ХП повышен риск развития остеопороза [6, 52].

Инсулинотерапия у пациентов с абсолютной недостаточностью инсулина используется в качестве терапии первого выбора. Согласно результатам недавнего крупного британского исследования, до 20,9% пациентов после перенесенного острого панкреатита и более 45,8% пациентов с хроническими заболеваниями ПЖ нуждались в инсулинотерапии, что отмечалось значительно чаще, чем при СД 2-го типа, – 4,1% [11].

Результаты специально спланированных РКИ показывают, что при муковисцидозе инсулинотерапия не только приводит к улучшению контроля гликемии и стабилизации HbA<sub>1c</sub>, но также способствует улучшению функции легких, нормализации нутритивного статуса и снижению смертности в отличие от эффектов ПСМ, метформина, глинидов и глитазонов (уровень убедительности рекомендаций А, уровень доказательности 1) [35].

Сохраненная на определенном этапе секреция инсулина при более высокой

чувствительности периферических тканей к инсулину объясняет невысокую частоту кетоацидоза и более низкие дозы инсулина для достижения удовлетворительного контроля гипергликемии. Из-за риска развития гипогликемических состояний активное снижение гипергликемии, предрасполагающее к гипогликемиям, противопоказано [42]. При назначении инсулинотерапии необходимо пациентам и их родственникам информировать об особенностях симптомов гипер- и гипогликемии, основах рационального питания, самоконтроле гликемии, купировании гипогликемических состояний (уровень убедительности рекомендаций С, уровень доказательности 5) [39]. Инсулинотерапию следует проводить пациентам с упорной хронической панкреатической болью и в случаях госпитализации [3, 52]. При ХП у пациентов с дефицитным калоражем рациона питания важны анаболические эффекты инсулина [3, 31, 52]. Здесь следует уточнить, что даже при инсулинопотребности метформин и другие пероральные гипогликемические средства могут быть использованы для снижения дозы инсулина. Что касается ПСМ, пациенты с предыдущими более высокими дозами (глимепирид  $\geq 4$  мг/сут) и более длительным течением диабета (выше десяти лет) демонстрируют худший ответ на инсулин после изменения терапии (в исследовании применяли аналоговые препараты инсулина) [63]. Последнее обстоятельство представляется особенно важным в терапии СДЗс, поскольку при его длительном течении заместительная терапия инсулином – единственная эффективная альтернатива, которая должна проводиться по общим рекомендациям для СД [51]. С учетом высокого риска гипогликемии вследствие поврежденного ответа глюкагона на гипогликемию, а также мальабсорбции углеводов, несогласованных схем питания, болевого синдрома и/или тошноты во всех схемах инсулинотерапии предпочтительны аналоговые препараты. Помповая инсулинотерапия также может быть рассмотрена у мотивированных пациентов, у которых на иных режимах сохраняется высокая вариабельность гликемии [3, 23]. Планируя долгосрочное использование инсулинотерапии, следует помнить, что ин-

сулин увеличивает риск развития злокачественных новообразований [29].

### Заключение

СДЗс представляет самостоятельную группу заболеваний с различной этиологией, встречается чаще, чем диагностируется, что отчасти определяется отсутствием надежных диагностических критериев данного типа СД. Согласно основным положениям су-

ществующих консенсусов, все пациенты с ХП или иной патологией ПЖ должны быть обязательно обследованы на наличие СДЗс. Но группу наиболее высокого риска составляют пациенты с длительным течением ХП, предшествующей резекцией ПЖ и больные с ранним формированием кальцифицирующего панкреатита [67]. Механизм развития эндокринной дисфункции при СДЗс тесно связан

с патологией экзокринной части ПЖ. Развитие СД отягощает течение ХП. Диагностика СДЗс имеет клинико-лабораторные особенности.

Лечение СДЗс проводят исходя из комплексной оценки состояния пациента, его нутритивного статуса и секреции инсулина, опираясь на эмпирические подходы ввиду отсутствия доказательной базы для выбора того или иного метода. ☉

### Литература

1. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 338–342.
2. Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management // *Pancreatology.* 2011. Vol. 11. № 3. P. 279–294.
3. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G. et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. PancreasFest Recommendation Conference Participants // *Pancreatology.* 2013. Vol. 13. № 4. P. 336–342.
4. Хатъков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89. № 2. С. 105–113.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. Suppl. 1. P. 62–69.
6. Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K. et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 1. № 3. P. 226–237.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
8. Bhattamisra S.K., Siang T.C., Rong C.Y. et al. Type-3c diabetes mellitus, diabetes of exocrine pancreas – an update // *Curr. Diabetes Rev.* 2019. Vol. 15. № 5. P. 382–394.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас Регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. ФГБУ «НМИНЦ эндокринологии» МЗ РФ, Регистр сахарного диабета. 2019. С. 5.
10. Статистический сборник 2018 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации // [www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god](http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god).
11. Woodmansey C., McGovern A.P., McCullough K.A. et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 11. P. 1486–1493.
12. Choudhuri G., Lakshmi C.P., Goel A. Pancreatic diabetes // *Trop. Gastroenterol.* 2009. Vol. 30. № 2. P. 71–75.
13. Perusicová J. Diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *Vnitr. Lek.* 2004. Vol. 50. № 5. P. 375–378.
14. Ewald N., Hardt P.D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 42. P. 7276–7281.
15. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119. № 5. P. 1324–1332.
16. Raimondi S., Lowenfels A.B., Morselli-Labate A.M. et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis, aetiology, incidence, and early detection // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24. № 3. P. 349–358.
17. Liao K.F., Lai S.W., Li C.I., Chen W.C. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 27. № 4. P. 709–713.
18. Andersen D.K., Andren-Sandberg A., Duell E.J. et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop // *Pancreas.* 2013. Vol. 42. № 8. P. 1227–1237.
19. Magruder J.T., Elahi D., Andersen D.K. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? // *Pancreas.* 2011. Vol. 40. № 3. P. 339–351.
20. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – breaking the myths // *BMC Med.* 2017. Vol. 15. № 1. P. 29.
21. Кучерявый Ю.А. Значение цитокиновой сети в развитии типовых патологических процессов и нарушения обмена цитокинов при заболеваниях поджелудочной железы // *Актуальные вопросы клинической транспортной медицины.* 2003. Т. 11. С. 398–414.
22. Cai D., Yuan M., Frantz D.F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 183–190.

23. *Gudipaty L., Rickels M.R.* Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2015.
24. *Ребров А.П., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Архангельская Е.Е.* Панкреатогенный сахарный диабет: актуальные проблемы патогенеза и лечения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. № 8 (3). С. 862–867.
25. *Niebisz-Cieślak A.B., Karnafel W.* Insulin sensitivity in chronic pancreatitis and features of insulin resistance syndrome // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010. Vol. 120. № 7–8. P. 255–263.
26. *Vlasakova Z., Bartos V., Spicak J.* Diabetes mellitus in chronic pancreatitis and insulin sensitivity // *Vnitr. Lek.* 2002. Vol. 48. № 9. P. 878–881.
27. *Linde J., Nilsson L.H., Barany F.R.* Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* 1977. Vol. 12. № 3. P. 369–373.
28. *Tiengo A., Segato T., Briani G. et al.* The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis // *Diabetes Care.* 1983. Vol. 6. № 6. P. 570–574.
29. *Briani G., Riva F., Midena E. et al.* Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease // *J. Diabet. Complications.* 1988. Vol. 2. № 1. P. 50–52.
30. *Ziegler O., Candiloros H., Guerci B. et al.* Lower-extremity arterial disease in diabetes mellitus due to chronic pancreatitis // *Diabetes Metab.* 1994. Vol. 20. № 6. P. 540–545.
31. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н.* Ожирение и коморбидность. Пособие для врачей. М., 2016.
32. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б.* Хронический панкреатит: мифы и реалии // *Фарматека.* 2010. № 12. С. 24–31.
33. *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.
34. *Sheth S.G., Conwell D.L., Whitcomb D.C. et al.* Academic Pancreas Centers of Excellence: Guidance from a Multidisciplinary Chronic Pancreatitis Working Group at PancreasFest // *Pancreatology.* 2017. Vol. 17. № 3. P. 419–430.
35. *Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. et al.* Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 12. P. 2697–2708.
36. *Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M. et al.* Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer // *Diabetes.* 2017. Vol. 66. № 5. P. 1103–1110.
37. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых. МКБ 10: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8, E11.9». Год утверждения (частота пересмотра): 2019. ID 290. URL. Профессиональные ассоциации: общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России.
38. *Sikkens E.C., Cahen D.L., Koch A.D. et al.* The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis // *Pancreatology.* 2013. Vol. 13. № 3. P. 238–242.
39. *Lew D., Afghani E., Pando S.* Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment // *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62. № 7. P. 1702–1712.
40. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Самсонов А.А.* Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике // *Терапевтический архив.* 2013. Т. 85. № 4. С. 84–89.
41. *Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А. и др.* Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций // *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 8. С. 81–85.
42. *De-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J.R. et al.* The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment) // *Pancreatology.* 2013. Vol. 13. № 1. P. 18–28.
43. *Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Израилов Р.Е. и др.* Основные принципы диагностики и лечения хронического панкреатита. Методические рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы № 99. М., 2019.
44. *Bellin M.D., Freeman M.L., Gelrud A. et al.* Total pancreatectomy and islet auto transplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest // *Pancreatology.* 2014. Vol. 14. № 1. P. 27–35.
45. *Егоров В.И., Кучерявый Ю.А., Петров Р.В., Ванькович А.Н.* Обзор международных рекомендаций по подходам к хирургическому лечению хронического панкреатита: взгляд терапевта и хирурга // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013. № 4. С. 54–65.
46. *Singh V.K., Haupt M.E., Geller D.E. et al.* Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 39. P. 7059–7076.
47. *Knop F.K., Vilsbøll T., Larsen S.* Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. № 1. P. E324–330.
48. *Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А.* Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога // *РМЖ.* 2017. Т. 25. № 10. С. 730–737.
49. *Ряженков В., Максимкин С.* Фармакоэкономический анализ различных стратегий заместительной терапии у российских пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью // *Врач.* 2015. № 1. С. 75–79.
50. Клинические рекомендации «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.



51. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Год утверждения (частота пересмотра): 2019. ID 286. URL. Профессиональные ассоциации: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России.
52. *Mauck J.* Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2016. Vol. 9. P. 311–315.
53. *Gæde P., Oellgaard J., Carstensen B. et al.* Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial // *Diabetologia.* 2016. Vol. 59. № 11. P. 2298–2307.
54. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
55. *Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С.* Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20. № 3. С. 210–219.
56. *Wang Z., Lai S.T., Xie L. et al.* Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 106. № 1. P. 19–26.
57. *Dong Y.W., Shi Y.Q., He L.W. et al.* Effects of metformin on survival outcomes of pancreatic cancer: a meta-analysis // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 33. P. 55478–55488.
58. *Kowall B., Rathmann W., Kostev K.* Are sulfonylurea and insulin therapies associated with a larger risk of cancer than metformin therapy? A retrospective database analysis // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 1. P. 59–65.
59. *Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С.* Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3С: современное состояние проблемы // *Медицинский совет.* 2018. № 4. С. 28–35.
60. *Li X., Li T., Liu Z. et al.* The effect of metformin on survival of patients with pancreatic cancer: a meta-analysis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 5825.
61. *Tilg H., Moschen A.R.* Microbiota and diabetes: an evolving relationship // *Gut.* 2014. Vol. 63. № 9. P. 1513–1521.
62. *Sola D., Rossi L., Schianca G.P.C. et al.* Sulfonylureas and their use in clinical practice // *Arch. Med. Sci.* 2015. Vol. 11. № 4. P. 840–848.
63. *Lee Y.H., Lee B.W., Chun S.W. et al.* Predictive characteristics of patients achieving glycaemic control with insulin after sulfonylurea failure // *Int. J. Clin. Pract.* 2011. Vol. 65. № 10. P. 1076–1084.
64. *Knop F.K.* Incretin hormones and beta cell function in chronic pancreatitis // *Dan. Med. Bull.* 2010. Vol. 57. № 7. B4163.
65. *Iyer S.N., Tanenberg R.J., Mendez C.E. et al.* Pancreatitis associated with incretinbased therapies // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 4. P. e49.
66. *Egan A., Blind E., Dunder K. et al.* Pancreatic safety of incretinbased drugs – FDA and EMA assessment // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 9. P. 794–796.
67. *Ломакина Е.Ю., Таратина О.В., Белоусова Е.А.* Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы // *Альманах клинической медицины.* 2019. Т. 47. № 6. С. 525–534.

### Pancreatogenic Diabetes Mellitus: Endocrinologist's and Gastroenterologist's Point of View

Zh.S. Tarasova, PhD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>2,3,4</sup>, D.V. Kileynikov, PhD<sup>3</sup>, Yu.A. Kucheryavy, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 'Russian Railways – Medicine' Clinical Hospital on the Chelyabinsk Station

<sup>2</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

<sup>3</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>4</sup> Tver State Medical University

Contact person: Zhanna S. Tarasova, tarasovaz7@is74.ru

*Pancreatogenic diabetes mellitus (DM) is the independent group of diseases with different etiologies, allocated by the American Diabetes Association in theseparate category – 3C-type of DM (DM-3C). Despite numerous publications in recent years, including international consensus documents, pancreatogenic diabetes is met more often than diagnosed. The mechanism of development of endocrine dysfunction in DM-3C is closely related to the pathology of the exocrine part of the pancreas. The development of diabetes mellitus aggravates the course of chronic pancreatitis and increases the risk of pancreatic cancer development. Diagnosis of DM-3C has clinical and laboratory features, understanding of which can improve the response to pharmacotherapy of hyperglycemia and the quality of patients' life. The treatment of DM-3s is based on the comprehensive assessment of the patient's condition, nutritional status and insulin secretion. The use of modern Pancreatin drugs is pathogenetically justified; it improves not only the course of malabsorption syndrome, the nutritional status of patients, but also the course of endocrine pancreatic insufficiency.*

**Key words:** pancreatogenic diabetes mellitus, chronic pancreatitis, pancreatic insufficiency, pancreatic cancer, treatment, enzyme replacement therapy

# Эрмиталь®

панкреатин



Производится в Германии

Общая стоимость терапии препаратом Эрмиталь® **НИЖЕ ДО 30%** по сравнению с другими препаратами<sup>1</sup>

Реклама

Для правильного подбора дозировки необходимо учитывать форму выпуска	Дозировка	Липаза, ЕД	Амилаза, ЕД	Протеаза, ЕД
	Эрмиталь® 10 000	10 000	9 000	500
	Эрмиталь® 25 000	25 000	22 500	1 250
	Эрмиталь® 36 000	36 000	18 000	1 200

<sup>1</sup> Информация представлена на анализе цен на лекарственные препараты с МНН Панкреатин Государственного реестра предельных отпускных цен [www.grs.mosminzdrav.ru](http://www.grs.mosminzdrav.ru). Расчет произведен на основании сравнительной месячной стоимости лечения различными ферментными препаратами в расчете 100 000 ЕД липазы в сутки на 1 человека.

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции и т.д.

ЛСР 002032/08 дата выдачи 21.03.2008.  
АО «Нижфарм» 603950, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.  
Тел.: 8 (495) 648-95-01, 8 (495) 648-95-03, [www.stada.ru](http://www.stada.ru)

