ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РАГИМОВ МАГОМЕДКЕРИМ РАЗИНОВИЧ

ЭКЗОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ И СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА

3.1.19 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Никонова Татьяна Васильевна

МОСКВА
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....6

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....11

1.1 Строение поджелудочной железы.....11

1.1.1 Анатомическое строение поджелудочной железы.....11

1.1.2 Гистологическое строение поджелудочной железы.....12

1.2 Физиологические особенности поджелудочной железы.....13

1.2.1. Экзокринная функция.....14

1.2.2. Эндокринная функция.....17

1.3 Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом.....22

1.3.1 Клиническая симптоматика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.....23

1.3.2 Диагностические тесты оценки экзокринной функции поджелудочной железы.....25

1.3.3 Факторы, ассоциированные с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы при сахарном диабете.....28

1.4 Аутоиммунный панкреатит и маркеры аутоиммунной экзокринопатии поджелудочной железы при сахарном диабете.....30

1.5 Структурно-морфологические изменения поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.....33

1.5.1 Изменения размеров и объема поджелудочной железы.....33

1.5.2 Морфологические изменения поджелудочной железы.....34

1.6 Заключение обзора литературы.....36

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....37

2.1 Дизайн исследования.....37

2.2 Условия проведения.....39
2.3 Критерии соответствия.....40
2.4 Продолжительность исследования.....41
2.5 Описание вмешательства.....41
2.5.1 Определение антропометрических показателей.....41
2.5.2 Лабораторные методы исследования.....42
2.5.3 Инструментальные методы исследования.....44
2.5.4. Морфологическое исследование.....46
2.6. Этическая экспертиза.....47
2.7 Статистический анализ.....47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....48
3.1 Клиническая характеристика обследованных лиц.....48
3.1.1 Анализ антропометрических данных.....48
3.1.2 Анализ данных инструментальных методов обследования.....49
3.1.3 Анализ данных лабораторных методов обследования.....53
3.1.4 Заключение по разделу 3.1.....65
3.2. Ассоциация данных лабораторных и инструментальных методов обследования.....66
3.2.1 Анализ панкреатической эластазы-1 с данными лабораторных и инструментальных методов обследования.....66
3.2.2 Анализ объема поджелудочной железы с данными лабораторных и инструментальных методов обследования.....72
3.2.3 Ассоциация аутоантител к компонентам островковых клеток с данными лабораторных и инструментальных методов обследования при сахарном диабете 1 типа.....75
3.2.4 Ассоциация уровня секреции С-пептида с данными лабораторных и инструментальных методов обследования при сахарном диабете 1 типа.....80

3.2.5 Ассоциация компенсации и декомпенсации углеводного обмена с данными объема, размеров поджелудочной железы и панкреатической эластазы-1 при сахарном диабете.....83
3.2.6 Ассоциация маркеров аутоиммунной экзокринопатии с данными лабораторных и инструментальных методов обследования при сахарном диабете 1 типа.....84
3.2.7 Заключение по разделу 3.2.....87
3.3 Ассоциация длительности течения сахарного диабета с данными лабораторных и инструментальных методов обследования.....88
3.3.1 Ассоциация длительности течения сахарного диабета с данными инструментальных методов обследования.....88
3.3.2 Ассоциация длительности течения сахарного диабета с данными лабораторных методов обследования.....93
3.3.3 Заключение по разделу 3.3.....99
3.4 Ассоциация возраста дебюта сахарного диабета с данными лабораторных и инструментальных методов обследования.....99
3.4.1 Ассоциация возраста дебюта сахарного диабета с данными инструментальных методов обследования.....99
3.4.2 Ассоциация возраста дебюта сахарного диабета с данными лабораторных методов обследования.....100
3.4.3 Заключение по разделу 3.4.....102
3.5 Морфологическое исследование.....103
3.5.1 Исследование частоты определения морфологических изменений поджелудочной железы при сахарном диабете.....103
3.5.2 Описание морфологических наблюдений при сахарном диабете 1 и 2 типов и в контрольной группе.....104
3.5.3 Заключение по разделу 3.5.....114
3.6. Клинические случаи внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов: опыт применения эквивалентных доз заместительной ферментативной терапии.....115

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....121

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....129

ВЫВОДЫ.....130

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....132

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАНИЙ.....133

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Поджелудочная железа (ПЖ) относится к железам смешанной секреции и выполняет одновременно и эндо-, и экзокринную функцию. Между экзокринной и эндокринной «частями» ПЖ существует тесное анатомо-физиологическое взаимодействие, поэтому, нарушение одной из функций всегда будут отражаться и на другой. Однако, при сахарном диабете (СД) большинство исследований посвящены только эндокринному компоненту. Работы, посвященные проблеме внешнесекреторной функции разнонаправлены и противоречивы. Все еще не до конца определены критерии оценки структурных и функциональных изменений экзокринной части ПЖ [19,23,26,54,56,75,115].

По данным ряда исследований, ПЖ уменьшается примерно на треть при сахарном диабете 1 типа (СД1). Поскольку островки Лангерганса составляют только 1-2% от всей ПЖ, снижение объема ПЖ (ОПЖ) происходит, вероятно, из-за значительного уменьшения именно экзокринной ткани [18,60,102], при этом ассоциации объема и внешнесекреторной и эндокринной функции как при СД1, так и при сахарном диабете 2 типа (СД2) все еще не до конца изучены [20,62,104].

По большей части, обследование пациентов с СД ограничивается определением нескольких, практически неинформативных, ферментов ПЖ и проведением УЗИ. При этом, клиническая симптоматика развивается лишь при снижении экзокринной функции более, чем на 90%. Зачастую, недостаточное усвоение питательных веществ, вызванное снижением функции ПЖ, может быть причиной нарушений углеводного обмена, а именно, развития эпизодов гипогликемии. Большинство пациентов с СД не обследуются с целью оценки экзокринной функции ПЖ (в том числе, не определяется панкреатическая эластаза-1 (ПЭ-1) и, возможно, количество больных СД, имеющих экзокринную недостаточность намного больше, особенно в когорте пациентов с длительным анамнезом СД [18,19, 25,26,75,91,93,121].

Известно, что при СД1 происходит селективная деструкция инсулинпродуцирующих β-клеток островков Лангерганса. Во многих случаях при морфологиче-

ских исследованиях срезов ПЖ описывается лимфоцитарная инфильтрация панкреатических островков (инсулит), при этом количество исследований аутопсийного материала ПЖ, описывающих изменения экзокринной ткани единичны [15,115]. Между тем, исследования ацинарных клеток могут прояснить изменения внешнесекреторной функции.

Таким образом, изучение структурно-функциональных, иммунологических и морфологических особенностей ПЖ у пациентов с СД1 и СД2 является актуальным.

Цель работы:

Изучение экзокринной функции и структурных особенностей поджелудочной железы у пациентов с СД1 и СД2.

Задачи:

1. Оценить экзокринную функцию ПЖ у пациентов с различной длительностью СД1 и СД2.
2. Исследовать объем и размеры ПЖ у пациентов с различной длительностью СД1 и СД2.
3. Определить ассоциацию структурно-функциональных изменений ПЖ с длительностью и возрастом дебюта СД1 и СД2.
4. Оценить частоту определения иммуноглобулина G4 (IgG4), аутоантител (АТ) к лактоферрину (АТ к ЛФ), ядерным антигенам (АТ к ЯА) и париетальным клеткам желудка (АТ к ПКЖ) при СД1, СД2. Определить ассоциацию маркеров аутоиммунной экзо- и эндокринопатии.
5. Оценить особенности морфологических изменений ПЖ по данным аутопсийного материала при СД1 и СД2.

Научная новизна:

1. Впервые проведено сравнительное исследование объема, размеров и экзокринной функции ПЖ у пациентов с СД1, СД 2 и LADA.

2. Впервые в России определена и изучена зависимость объема, размеров и уровня экзокринных ферментов ПЖ от длительности и возраста дебюта СД.

3. Впервые в России проведено комплексное определение ферментов ПЖ: панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1), желчной соль-зависимой липазы (ЖСЗЛ), карбонангидразы-2 (КА-2), альфа-амилазы-2 (А-А-2), амилазы панкреатической (АП), липазы, альфа-амилазы (А-А) у пациентов с СД.

4. Впервые в России определены структурные, функциональные, иммунологические и морфологические критерии ЭНПЖ при СД.

Практическая значимость:

1. Внедрение в клиническую практику термина ЭНПЖ в качестве фактора, отягощающего течение СД.

2. На основании полученных данных сформирован комплексный подход в ведении пациентов с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ при СД.

3. Определена распространенность структурно-функциональных изменений ПЖ, носительства АТ к экзокринной ткани ПЖ у пациентов с экзокринной дисфункцией ПЖ при СД.

4. Определены факторы, высоко ассоциированные с ЭНПЖ при СД.

5. Исследованы морфологические изменения ацинарной ткани и островковых клеток ПЖ при СД1 и СД2.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Структурно-функциональная атрофия ткани ПЖ определяется у пациентов не только при СД1, но и при СД2, LADA.

2. Объем и размеры ПЖ статистически значимо коррелируют с длительностью СД1. Снижение объема ПЖ более, чем на 10-30% происходит уже в течение первого года заболевания, что, возможно, обуславливает дальнейшее прогрессирование основного заболевания и развитие ЭНПЖ.

3. У пациентов с СД1, в сравнении с СД2 и LADA, значительно чаще определяются структурно-функциональные, иммунологические и морфологические изменения ПЖ в сочетании с АЭ

Апробация результатов

Основные результаты диссертации доложены на:

– VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием "Персонализированная медицина и практическое здравоохранение" (Москва, 2019);

– VII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (Ярославль, 2020);

– Международном конгрессе диабетической федерации 2019 (International Diabetes Federation (IDF) Congress 2019, Busan);

– 12-ой международной конференции по передовым технологиям и лечению диабета (12th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Берлин, 2019);

– Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и скелетно-мышечным заболеваниям (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Барселона, Испания, 2020);

– 13-ой международной конференции по передовым технологиям и лечению диабета (13th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Мадрид, Испания 2020);

– IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов "Инновационные технологии в эндокринологии" (Москва, 2021);

– 57-ом ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению СД (57th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, Virtual Congress, 2021);

– 15-ой международной конференции по передовым технологиям и лечению диабета (15th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Барселона, Испания 2022).

– Конференция по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» в рамках IX

(XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022).

– Международная научная конференция «Достижения морфологии: внедрение новых технологий в образовательный процесс и практическую медицину» (Минск, Беларусь).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе: 4 полнотекстовых рукописей в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 9 тезисов в сборниках российских конференций, 6 зарубежных тезисов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах, состоит из введения, основной части, состоящей из 4 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 127 источников литературы (8 отечественных и 119 зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Строение поджелудочной железы

Термин «поджелудочная железа» или «все тело» был впервые описан Аристотелем, а затем использован греческим анатомом и хирургом Герофилом. В 1642 году немецким анатомом Иоганном Георгом Вирсунгом во время вскрытия трупа человека был обнаружен главный проток ПЖ, что послужило важной вехой в истории изучения органа. В 1868 году немецким патологоанатомом Паулем Лангергансом были обнаружены отдельные области эндокринных клеток в ПЖ и описаны как «небольшие нерегулярно-многоугольные структуры с идеально блестящей цитоплазмой», которые в последующем были названы островками Лангерганса. Однако, первыми, кто обнаружил, что эти «островки прозрачных клеток» были хорошо васкуляризированы и сообщаются с капиллярным руслом экзокринной ткани, были Вильгельм Ф. Кюне и А.С. Ли в 1882 году.

В настоящее время, наряду с появлением все большего количества диагностических возможностей для изучения ПЖ, появляется все больше новых особенностей, требующих отдельного внимания и изучения [56].

1.1.1. Анатомическое строение поджелудочной железы

ПЖ, pancreas — крупная железа, расположенная в забрюшинном пространстве, позади желудка, на уровне I, II поясничных и XII грудного позвонков. В ПЖ выделяют три части: головку, тело и хвост. ПЖ окружена соединительнотканной капсулой. Длина поджелудочной железы 16-22 см, ширина 3-9 см (в области головки), толщина 2-3 см; масса 70-100 г. Железа имеет серовато-розовый цвет. Головка является наиболее широкой частью, ее правый край загнут книзу и образует крючковидный отросток. При переходе головки в тело железа несколько сужается, образуя шейку. Головка ПЖ подковообразно охвачена двенадцатиперстной кишкой (ДПК). Тело ПЖ трехгранной (призматической) формы, имеет три поверхности: переднюю, заднюю и нижнюю, и три края: верхний, передний и нижний. Хвост ПЖ направляется кверху и влево и, отойдя от задней стенки живота, входит между листками желудочно-селезеночной связки. Главный проток ПЖ проходит от хвоста

до головки, располагаясь в толще железы. У правого края головки, соединяясь с общим желчным протоком, открывается на вершине большого сосочка ДПК. Выше него нередко имеется добавочный проток ПЖ, который открывается отдельным устьем на вершине малого сосочка ДПК. Редко встречается добавочная ПЖ, представляющая собой отдельные узелки, чаще всего располагающиеся в стенке желудка или начального отдела тонкой кишки и не имеющие связи с основной ПЖ.

Иннервация ПЖ: plexus coeliacus и n. vagus.

Кровоснабжение: к головке ПЖ подходят передняя и задняя верхние панкреатодуоденальные артерии (из гастродуоденальной артерии), нижняя панкреатодуоденальная артерия (из верхней брыжеечной артерии), а к телу и хвосту - панкреатические ветви (из селезеночной артерии). Ветви этих артерий широко анастомозируют между собой в ткани ПЖ. Панкреатические вены впадают в селезеночную вену, в верхнюю брыжеечную вену и в другие притоки воротной вены (нижняя брыжеечная, левая желудочная). Лимфатические сосуды ПЖ впадают в панкреатические, панкреатодуоденальные, пилорические и поясничные лимфатические узлы [13,19,26,41,53].

1.1.2. Гистологическое строение поджелудочной железы

Основная масса железы выполняет внешнесекреторную функцию и представляет собой экзокринную часть ПЖ, а выделяемый ею секрет через выводные протоки поступает в ДПК. Экзокринная часть ПЖ имеет сложное альвеолярно-трубчатое строение. Ацинусы являются структурно-функциональными единицами экзокринной части ПЖ и вместе с разветвлённой сетью протоков составляют 98-99% ее массы. Они состоят из пирамидальных клеток, обращенных апикальной частью к секреторному канальцу. Последние, сливаясь между собой, образуют внутридольковые протоки [11,19,26].

Экзокринная ткань ПЖ состоит из 4 типов клеток:

1) ацинарные клетки, продуцирующие гликолитические, липолитические и протеолитические ферменты (в неактивной форме, в виде проферментов) и составляющие до 80% клеточного состава ткани ПЖ;

2) центроацинарно-дуктулярные, секретирующие жидкость, содержащую бикарбонаты;

3) муцинсекретирующие протоковые;

4) соединительнотканные клетки интерстиция.

Главные и междольковые протоки выстланы высоким призматическим эпителием, внутридольковые – кубическим, они составляют около 5% клеточной массы железы. Базолатеральные ацинарные клетки имеют выраженную сеть грубого эндоплазматического ретикулума, который синтезирует панкреатические ферменты. После синтеза зимогены перемещаются в комплекс Гольджи, где сортируются с другими клеточными белками и перемещающиеся к апикальной стороне клетки. При стимуляции содержимое гранул высвобождается просвет ацинуса и через панкреатический проток поступает в просвет ДПК [11,19,53].

Эндокринная часть ПЖ состоит из клеток, составляющих островки Лангерганса, отделенных от ацинусов прослойками соединительной ткани, окружённых густой сетью капилляров. Они рассеяны по всей железе, но преобладают в хвостовой части. Общая масса островковой ткани колеблется в пределах 1,5-2 г, диаметр островков составляет примерно 300-350 мкм, их общее количество – от 1,2 до 2 млн. Островки хорошо васкуляризированы, не имеют выводных протоков и содержат следующие типы клеток [11,19,26,41]:

1) α-клетки, вырабатывающие глюкагон, пептид YY;

2) β-клетки, продуцирующие инсулин, С-пептид, амилин;

3) D-клетки, продуцирующие соматостатин;

4) PP- или F-клетки, вырабатывающие панкреатический полипептид;

5) ε-клетки, продуцируют грелин.

1.2. Физиологические особенности поджелудочной железы

К основным функциям ПЖ относят:

1) нейтрализацию кислого химуса, поступающего в ДПК из желудка (бикарбонаты);

2) синтез и секреция пищеварительных ферментов (протеолитических, гликолитических и липолитических);

3) выработка гормонов, регулирующих обмен углеводов (инсулин, глюкагон).

1.2.1 Экзокринная функция поджелудочной железы

Экзокринная секреция ПЖ контролируется тремя системами. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) функционирует как важнейший сенсор для ПЖ, информация поступает за счет нервных и гормональных механизмов. Нервный контроль включает в себя ЦНС, чувствительный и двигательный отделы автономной нервной системы и интрапанкреатическую нервную систему. Нервная система является интегратором сенсорной и гормональной информации. В железистой структуре ПЖ все стимулирующие пути объединяются вокруг протоковых и ацинарных клеток.

Различают 3 фазы секреции ПЖ:

1) мозговая фаза – реализуется через ЦНС;

2) желудочная фаза – выделение 10% общей стимулированной секреции;

3) кишечная фаза – до 80% объема постпрандиальной секреции. Эту фазу принято делить на дуоденальную и подвздошно-ободочную [11,26].

ДПК – важнейший сенсорный орган, вовлеченный в секрецию ПЖ, и участок ЖКТ, где встречаются пищевой химус, поступающий из желудка, и панкреатический секрет. Слизистая оболочка ДПК содержит эндокринные клетки, продуцирующие секретин и холецистокинин. ДПК богата сенсорными волокнами блуждающего нерва, которые чувствительны к изменению pH, липидного и аминокислотного спектра и экспрессируют рецепторы к холецистокинину и секретину. Чтобы обеспечить адекватную секрецию бикарбонатов, протеолитических ферментов, гормонов, а соответственно поддержание определенного местного гомеостаза, ПЖ использует механизм «обратной связи» [11,19,41,53].

В течение суток ПЖ вырабатывает 1,5-2,0 литра панкреатического сока, имеющего pH 7,5-9,0 и относительную плотность 1007-1015. Принято делить естественную секрецию ПЖ на два типа:

1) препрандиальную (тощаковую, периодическую межпищеварительную), т.е. нестимулированную;

2) постпрандиальную (послетрапезную), т.е. стимулированную приемом пищи.

ПЖ натощак выделяет небольшое количество сока с напряжением 0,2-0,3 мл/мин. Эту минимальную препрандиальную секрецию называют базальной. Основная постпрандиальная секреция ПЖ достигает напряжения 4,7-5,0 мл/мин, и длится 3-4 часа, с начальным пиком 2 часа, затем медленно снижается, давая небольшой подъем секреции спустя 8-11 часов, и возвращается к базальным показателям спустя 12-16 часов. В состав сока ПЖ входят органические и неорганические компоненты, такие как вода, растворенные в ней бикарбонаты, мочевина, мочевая кислота, креатинин, остаточный азот, альбумин, глобулины. Общий белок составляет 2-3,5 г/л, основную часть которого составляют панкреатические ферменты. Протеолитические ферменты синтезируются и выделяются ациноцитами в неактивной зимогенной форме в виде трипсиногенов, химотрипсиногенов, прокарбоксипептидов, проэластаз и транспортируются в просвет ДПК. В зоне щеточной каймы энтероцитов фиксирована энтеропептидаза – энтерокиназа, отщепляющая от молекулы трипсиногенов гексапептид с превращением их в трипсины (активная форма фермента). Также известно, что энтероциты синтезируют и транслоцируют на мембрану своих микроворсинок проэнтеропептидазу, превращающуюся в активную форму (активатор трипсиногена) под действием другого энтерального фермента – дуоденазы [7,19,26,41].

Химотрипсиногены, проэластазы и прокарбоксипептидазы под влиянием трипсина переходят в активные химотрипсины, эластазы и карбоксипептидазы А и В. Трипсин, химотрипсин и эластаза, являясь эндопептидазами, гидролизируют

белки до поли- и олигопептидов, гидролиз которых продолжается карбоксипептидазами, кишечными аминопептидазами и дипептидазами. Совместное действие трипсина и химотрипсина дает больший протеолитический эффект, чем сумма раздельного действия этих ферментов.

Основным и единственным липолитическим ферментом, расщепляющим пищевые триглицериды, является панкреатическая липаза. Фермент синтезируется и выделяется ациноцитами в активном состоянии. В отличии от протеаз и фосфолипаз, липаза не способна лизировать ациноцит и другие части ПЖ, так как специфична в своей активности, гидролизуя только триглицериды в эмульгированном состоянии. Активность липазы повышают ионы кальция, хлористый натрий, соли желчных кислот. Фосфолипазы гидролизуют фосфолипиды и вырабатываются в зимогенной форме, что вано для предотвращения аутолиза ПЖ, активируются трипсином. Гидролиз углеводов осуществляется α-амилазой. Оптимальным pH для амилазы является уровень 7,0-7,2, активность зависит от наличия в среде ионов хлора [7,9].

Стимуляция секреции ПЖ осуществляется посредством активации аденилатциклазы с помощью вазоактивного интестинального пептида и секретина. Другими агонистами являются холецистокинин, ацетилхолин, гастрин-релизинг пептид, субстанция Р. Панкреатическую секрецию ингибирует панкреатический полипептид за счет снижения секреции воды, бикарбонатов и ферментов. Пептид YY высвобождается в дистальной части подвздошной кишки и в толстой кишке в ответ на пищу смешанного характера, но жиры, находящиеся в просвете кишки, в большей степени способны стимулировать его секрецию. Пептид YY уменьшает чувствительность ПЖ к действию секретина и холецистокинина. Соматостатин ингибирует секрецию секретина дуоденальной слизистой оболочкой, а также чувствительность к секретину рецепторных полей. Его единственный эффект – снижение секреции ферментов и бикарбонатов ПЖ. Кроме секреции соматостатина D-клетками островков, она также осуществляется в слизистой оболочке желудка и кишечника. Другими ингибиторами секреции ПЖ являются глюкагон (угнетает

секрецию бикарбонатов, воды и ферментов), панкреастатин (тормозит высвобождение ацетилхолина эфферентными окончаниями блуждающего нерва), кальцитонин-генерирующий пептид (стимуляция выделения соматостатина) и энкефалины (снижают выделение секретина слизистой оболочкой ДПК и ингибируют высвобождение ацетилхолина) [7,9,19,41,53].

1.2.2. Эндокринная функция поджелудочной железы

Эндокринная секреция ПЖ осуществляется за счет островковых клеток. Тесное взаимодействие и связь друг с другом всех типов клеток островков Лангерганса позволяют им осуществлять контроль секреции одного гормона другими: например, инсулин тормозит продукцию глюкагона, амилин – продукцию инсулина, соматостатин ингибирует секрецию как инсулина, так и глюкагона, а также выработку гипофизом гормона роста и синтез ферментов ацинозными клетками, панкреатический полипептид, вероятно, стимулирует выделение желудочного и панкреатического соков [7,9,53].

Впервые инсулин был выделен в канадском городе Торонто в 1921 году из ткани поджелудочной железы собаки двумя энтузиастами: молодым врачом-хирургом Фредериком Бантингом и студентом-медиком Чарльзом Бестом в лаборатории университета, которой руководил профессор Джон Маклеод (Ф. Бантинг и Дж. Маклеод в 1923 году получили Нобелевскую премию «За открытие инсулина»).

Инсулин синтезируется в β-клетках островков Лангерганса: в начале образуется препрогормон инсулина на рибосомах, связанных с эндоплазматическим ретикулюмом, который сначала расщепляется до проинсулина (неактивная форма гормона). Далее в аппарате Гольджи большая часть его дробится на инсулин, упаковывающийся в секреторные гранулы, и пептидный фрагмент [7,9,19,53].

В крови инсулин циркулирует в несвязанной форме, время полувыведения – 6 мин (плазма полностью освобождается от инсулина за 10-15 минут). Часть инсулина, которая остается несвязанной с рецепторами клеток-мишеней, разрушается главным образом в печени ферментом инсулиназой, в меньшей степени – в почках и мышцах, совсем небольшая часть – в других тканях.

Физиологическое значение инсулина. Рецепторы инсулина расположены на мембране клетки-мишени, поскольку гормон не проникает в клетку. Через несколько секунд после взаимодействия с рецептором инсулин повышает проницаемость мембран для глюкозы почти у 80% клеток организма, в первую очередь, гепатоцитов, мышечных клеток и адипоцитов (но это влияние инсулина совершенно не распространяется на нейроны мозга, так как мембраны нервных клеток проницаемы для глюкозы без участия инсулина). В связи с повышением проницаемости мембран для глюкозы происходит усиленное проникновение её внутрь клеток и усвоение, а при избытке — превращение в гликоген (при этом увеличивается активность ферментов: глюкокиназы, инициирующей фосфорилирование глюкозы и гликогенсинтетазы, ответственной за полимеризацию моносахаридов), особенно в клетках печени и мышечной ткани. Если же избыток углеводов не может депонироваться в виде гликогена, то под влиянием инсулина превращается в жиры и депонируется в жировой ткани. Инсулин при этом тормозит и мобилизацию жира из жировой ткани (липолиз) и глюконеогенез, что достигается снижением, как количества, так и активности соответствующих ферментов (в частности, фосфорилазы печени). Кроме того, он повышает проницаемость мембран клеток для ионов калия и фосфатов [7,53].

Влияние инсулина на обмен белка и рост. Не только углеводы и жиры, но и белки, в большей степени необходимые для роста и развития организма, могут запасаться в тканях. Для этого тоже нужен инсулин, который:

1) повышает проницаемость клеточных мембран для многих аминокислот, но преимущественно валина, лейцина, изолейцина, тирозина и фенилаланина;

2) стимулирует процессы трансляции, что приводит к синтезу новых белков;

3) увеличивает скорость транскрипции определенных генов в клеточном ядре, что приводит увеличению образующейся РНК;

4) тормозит катаболизм белков.

Таким образом, инсулин обеспечивает образование белка и предупреждает его распад, тем самим обеспечивает рост совместно другим гормоном – соматотропным гормоном.

Регуляция образования и секреции инсулина. Главным регулятором секреции инсулина является концентрация глюкозы в крови. Глюкоза стимулирует образование и секрецию инсулина за счет непосредственного воздействия на β-клетки островков Лангерганса. Быстрый подъем уровня глюкозы в течение 3-5 минут приводит к выбросу уже заготовленного инсулина из β-клеток островков Лангерганса (однако высокий уровень инсулина сохраняется ненадолго). Второй подъем инсулиновой секреции начинается примерно через 15 минут и сохраняется на 2-3 часа, являясь следствием дополнительного высвобождения как запасенного инсулина, так и вновь синтезируемого за счет активации ферментных систем. Эта регуляция обеспечивается чрезвычайно важным для поддержания нормальной концентрации глюкозы в крови механизмом обратной связи (любое повышение глюкозы в крови увеличивает секрецию инсулина, а инсулин, в свою очередь, увеличивает поступление глюкозы в клетки, т.е. снижает ее уровень и возвращает к нормальным значениям). Некоторые аминокислоты (в частности, аргинин и лизин) играют определенную роль в регуляции выделения инсулина, дополняя повышение секреции инсулина, обеспечиваемое глюкозой. Инсулин в итоге обеспечивает транспорт аминокислот в клетки наряду с образованием белков, что способствует утилизации избытка не только аминокислот, но и глюкозы.

Некоторые другие гормоны также могут увеличивать секрецию инсулина: либо напрямую, либо, стимулируя действие глюкозы. К таким гормонам относятся глюкагон, гормон роста, кортикостероиды, катехоламины и меньшей степени – прогестерон и эстроген.

Умеренное увеличение инсулина могут вызывать и гастроинтестинальные гормоны, выделяющиеся после приема пищи (гастрин, секретин, холецистокинин, желудочный ингибирующий пептид; последний, возможно, наиболее активен). Гастроинтестинальные гормоны действуют подобно аминокислотам.

Возможно, существует и нервный механизм регуляции образования и секреции инсулина.

Кроме того, секреция инсулина стимулируется рефлекторно. Так, при повышении уровня глюкозы в крови возбуждаются хеморецепторы каротидного синуса,

в результате чего осуществляется рефлекторный выброс инсулина в кровоток, и уровень глюкозы в крови восстанавливается.

Амилин является полипетидным гормоном, секретируемым параллельно с инсулином β-клетками поджелудочной железы. Пептид циркулирует в крови в двух формах: активно-негликированной (около 50%) и неактивной гликированной. Амилин, равно как и инсулин, распределяется в плазме и межтканевой жидкости. В отличие от инсулина он преимущественно расщепляется в почках, минуя печень. У больных СД имеется недостаточность секреции этого гормона, обладающего важнейшими физиологическими свойствами. Его накопление в β-клетках поджелудочной железы приводит к образованию амилоида, что может существенным образом сказаться на функциональной активности β-клеток и даже привести к их гибели [1].

Глюкагон, крупный полипептид (состоит из 29 аминокислот), синтезируемый α-клетками островков Лангерганса при снижении уровня глюкозы в крови: является антагонистом инсулина. Под влиянием глюкагона происходит расщепление гликогена (гликогенолиз) в печени до глюкозы (это наиболее мощный эффект глюкагона, который запускает каскад ферментативных реакций), а также усиление процессов глюконеогенеза, в результате чего концентрация глюкозы в крови повышается в течение нескольких минут.

Прочие влияния глюкагона – повышение теплообразования, увеличение кровотока, особенно в почках, и секреции желчи, подавление секреции соляной кислоты в желудке – возможны при очень высоких концентрациях его в крови, а в условиях нормального функционирования организма не имеют значения.

Наиболее важный фактор, регулирующий секрецию глюкагона, как и для инсулина, — концентрация глюкозы в крови. При повышении содержания глюкозы в крови происходит торможение образования и секреции глюкагона, а при понижении — увеличение. В обоих случаях это способствует нормализации концентрации глюкозы в крови.

Стимулирует секрецию глюкагона и высокая концентрация аминокислот в крови, возникающая после приема белковой пищи (в этом случае изменения секреции глюкагона и инсулина не носят противоположный характер; глюкагон обеспечивает быстрое превращение аминокислот в глюкозу), а также физические нагрузки.

Соматостатин (полипептид, состоящий из 14 аминокислот, период полувыведения очень короткий – 3 мин), секретируемый δ-клетками (дельта клетками), тормозит образование и секрецию глюкагона и инсулина, снижает моторику желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря, а также секрецию и всасывание в ЖКТ. Полагают, что снижение секреции инсулина и глюкагона связано с блокадой вхождения в гормональные клетки ионов кальция.

PP-клетки локализуются по периферии островков, однако нередко встречаются и вне островков — преимущественно в области головки железы. Они образуют в небольшом количестве панкреатический полипептид — антагонист холецистокинина, подавляющий секрецию ферментов ПЖ и желудочного сока.

ε-клетки, обнаруженные также в составе клеток гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы (стенка желудка), секретирующие в кровоток гормон грелин. Основной эффект грелина — «гормон голода» — возбуждает аппетит [7,9,19,26,53].

Роль инкретинов в регуляции эндокринной функции ПЖ. Инкретиновые гормоны представляют собой желудочно-кишечные (ЖКТ) пептиды, секретируемые после воздействия питательных веществ, которые стимулируют секрецию инсулина. Первый гормон с инкретиновой активностью был выделен из экстракта дуоденальной слизи свиньи. Главным биологическим эффектом глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) является глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Местом его синтеза являются К-клетки слизистой кишечника, в основном – двенадцатиперстной и тощей кишки. В 1983 году Bell и соавторы из гена проглюкагона хомяка выделили последовательность, кодирующую два глюкагоноподобных пептида – ГПП-1 и ГПП-2. На мышиных моделях было

показано, что именно ГПП-1 стимулировал глюкозозависимую секрецию инсулина, т.е. обладал инкретиновой активностью. Местом синтеза этого гормона являются эндокринные L-клетки слизистой подвздошной кишки

Высвобождение ГПП-1 и ГИП зависит от пищевых, неврогенных и гормональных стимулов и происходит сразу после приема пищи: значительное увеличение концентрации инкретинов отмечается через 10-15 минут.

Эффекты ГПП-1 опосредуются рецепторами, которые были найдены в островках поджелудочной железы, почках, сердце, желудке, легких, а также в периферической и центральной нервной системе.

ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование секреции инсулина. Механизм данного влияния, следующий: контакт ГПП-1 с рецептором – увеличение количества внутриклеточного цАМФ – стимуляция протеинкиназы А – экзоцитоз инсулиновых гранул из β-клеток. ГПП-1 вызывает снижение секреции глюкагона. Подавление секреции глюкагона под воздействием ГПП-1 также носит глюкозозависимый характер [118].

1.3. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом

Проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД в большинстве исследований авторы обозначают как ЭНПЖ. Кроме СД, другими причинами ЭНПЖ являются заболевания паренхимы ПЖ, такие как хронический панкреатит (ХП), муковисцидоз и состояние после некротического острого панкреатита. Также причиной может послужить обструкция системы протоков ПЖ в результате опухоли или стриктуры, снижение стимуляции кишечника из-за лечения целиакии или болезни Крона, усиление внутрипросветной инактивации ферментов при синдроме Золлингера-Эллисона или нарушение взаимодействия съеденной пищи и сока поджелудочной железы (СПЖ) в результате операций на верхних отделах ЖКТ [50].

ЭНПЖ — это общее название процесса мальабсорбции, вызванного неадекватной продукцией и сниженной активацией ферментов ацинарных клеток ПЖ, необходимых для переваривания пищи. При развитии ЭНПЖ способность переваривать жир является определяющим фактором, вызывающим наиболее важные симптомы и клинические осложнения, поскольку липаза, как основной липолитический фермент СПЖ, является пищеварительным ферментом ПЖ с наихудшей стабильностью в просвете ЖКТ. Разрушение липазы происходит еще быстрее, когда pH ниже 4. Кроме того, имеет место и минимальная продукция экстрапанкреатических липолитических ферментов, в отличие от экстрапанкреатической способности переваривать углеводы, обеспечиваемые слюнной амилазой и кишечными олигосахаридозами, или протеолитической способности, обеспечиваемой желудочным пепсином [51].

1.3.1. Клиническая симптоматика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Проявляется при снижении экзокринной функции более чем на 90%, и включает в себя потерю веса, стеаторею (часто без развития диареи) и метеоризм. При ЭНПЖ также отмечается нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K), а также дефицит КО, фолиевой кислоты, магния, тиамина и цинка, что, зачастую, приводит к развитию остеопении или остеопороза в результате снижения поглощения витамина D (25(OH)D). Данные факторы отражают необходимость оценки минеральной плотности кости у всех пациентов с подтверждённым наличием ЭНПЖ, особенно в сочетании с СД, наряду с базовой оценкой состояния питания, периодическими измерениями уровня жирорастворимых витаминов и профилактики последствий их дефицита **(таблицы 1,2)** [66,95,115].

Таблица 1. Жирорастворимые витамины и последствия их дефицита [75,115].

Дефицит витамина	Последствия
D	Недостаточная минерализация костей, остеомаляция, остеопороз
K	Нарушения коагуляции, синяки, нарушения метаболизма костей
A	Ночная слепота, снижение иммунитета
E	Атаксия и периферическая нейропатия

Таблица 2. Общие признаки и симптомы экзокринной недостаточности поджелудочной железы [66]

Нарушение	Признак
Метеоризм	Вздутие живота или вздутие живота, судороги, отрыжка
Стеаторея	Жирный, громоздкий стул; увеличение движения кишечника
Недоедание	Потеря веса, анорексия, усталость
Дефицит витамина D	Недостаточная минерализация костей, остеомаляция, остеопороз
Дефицит витамина K	Нарушения коагуляции, синяки, нарушения метаболизма костей
Дефицит витамина A	Ночная слепота, снижение иммунитета
Дефицит витамина E	Атаксия и периферическая нейропатия
Гипогликемия	Мышечные спазмы, остеомаляция, остеопороз

Сывороточные маркеры пищевого статуса могут использоваться для прогнозирования вероятности наличия ЭНПЖ, оценки степени ее выраженности и подбора оптимальной заместительной терапии. Особое внимание следует уделить контролю уровня маркеров пищевого статуса, таких как гемоглобин (Гб), лимфоциты, протромбиновое время, общий белок (ОБ), альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, холестерин общий (ХО), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), фолиевая кислота, витамины A, B, B12, трансферрин, ферритин, магний и цинк. В одно из исследований были включены 114 пациентов (97 мужчин, средний возраст 48,1 года, 54 с алкогольной этиологией), из которых 38 (33%) страдали ЭНПЖ. Магний ниже 2,05 мг / дл, Гб, альбумин, преальбумин и ретинол-связывающий белок ниже нижнего предела нормы и гликированный гемоглобин (HbA1c) выше верхнего предела нормы были связаны с ЭНПЖ в одномерном анализе [111].

Пациентам с ЭНПЖ в качестве первого звена терапии ранее назначалась диета с низким содержанием жиров, однако, в современных реалиях данный подход не поддерживается, ввиду риска потери массы тела и развития дефицита жирорастворимых витаминов. В настоящее время ограничение жиров в рационе не считается необходимым в связи с наличием заместительной терапии панкреатическими ферментами (ЗТПФ) и индукторов протонной помпы. Рекомендуются небольшие,

но частые приемы пищи, классифицируемые, как дробное питание, а также отказ от алкоголя и курения [39,100].

Как указывает группа авторов [122], ЗТПФ улучшает абсорбцию жира и белка у пациентов с ЭНПЖ из-за хронического панкреатита или панкреатэктомии, с СД или без него, и соответствует профилю безопасности. Несмотря на недостаток клинических данных для использования ЗТПФ у пациентов с СД, в позиционных утверждениях указывалось, что пациенты с уровнем фекальной эластазы <100 мкг/г могут лечиться с помощью ЗТПФ [49,96], но их следует тщательно контролировать из-за риска нарушения гомеостаза глюкозы [79]. Есть и некоторые доказательства того, что ЗТПФ может улучшить метаболизм глюкозы, усиливая эффекты инкретинов и увеличивая секрецию инсулина после приема пищи [61,66]. В одной из работ указано, что у пациентов с СД в конце исследования в группе с панкреатином наблюдалось появление легкой и умеренной гипогликемии, однако показатели глюкозы значимо не отличались [94]. В другой статье [107] также не отмечалось снижения постпрандиальной гликемии на фоне приема ЗТПФ.

1.3.2. Диагностические тесты оценки экзокринной функции ПЖ

Экзокринная функция ПЖ может оцениваться в основном с помощью прямых, непрямых и фекальных тестов.

Одним из методов диагностики экзокринной функции ПЖ является определение ПЭ-1. Диагностическое определение данного фермента имеет некоторые преимущества перед другими тестами, в виду отсутствия необходимости в поддержании специальной диеты, а также высокой чувствительности данного анализа при бессимптомных проявлениях экзокринной недостаточности.

ПЭ-1 — это измерение специфического экзокринного фермента ПЖ, который не разлагается в просвете кишечника, концентрируется во время прохождения через кишечник и отражает общую секрецию ПЖ. Для тестирования ПЭ-1 требуется небольшое количество материала, и он стабилен при комнатной температуре в течение 3 дней [32]. Определение ПЭ-1 возможно и без отмены ферментативной терапии, благодаря специфичности по отношению к человеческой эластазе. В связи

с этим данный анализ получил большее распространение в клинической практике [4,5].

Однако, существуют и недостатки данного метода исследования, характеризующиеся низкой чувствительностью при определении от легкой до умеренной степени недостаточности. Другое ограничение клинического применения обусловлено трудностью дифференциации панкреатической и внепанкреатической мальабсорбции. Стоит учитывать и тот факт, что ПЭ-1 является маркером секреции панкреатических ферментов, а не внешнесекреторной недостаточности, как таковой. Она не позволяет дифференцировать первичную ЭНПЖ от вторичной, однако, уровень фермента может быть использован с целью установки степени недостаточности [89].

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ определяется при уровне фермента менее 200 мкг/г, а уровень ПЭ-1 менее 100 мкг/г требует особого внимания. Результат может быть ложно аномальным при анализе водянистого стула, поэтому измерение должно проводиться на образце твердого или полутвердого стула. Уровни ПЭ-1 выше 200 мкг/г исключают ЭНПЖ при СД с высоким отрицательным прогностическим значением, однако уровни ПЭ-1 ниже этого порога связаны с ложноположительными показателями вплоть до 11% [52,72,119].

Другой метод оценки экзокринной функции ПЖ заключается в измерении активности интрадуоденальной липазы с использованием дыхательного теста со смешанным ^{13}C-триглицеридом, который был введен Vantrappen и соавт. [74]. Экзокринная секреция ПЖ стимулируется с помощью тестового приема пищи (хлеб с маслом) с добавлением ^{13}C-меченных триглицеридов. Количество выдыхаемого ^{13}C-меченного диоксида углерода является показателем липолиза ввиду активности панкреатической липазы в тонкой кишке. Значения ниже 29% считаются патологическими, и тест выявляет нарушение пищеварения с чувствительностью> 90% [39].

Кроме того, стоит отметить и так называемые прямые тесты оценки функции ПЖ. В этих тестах секреция ПЖ стимулируется секретином и / или церулеином, или приемом стандартной тестовой пищи (тест Лунда). После стимуляции образцы

сока ПЖ аспирируют из трубки, которая помещается в двенадцатиперстную кишку, и измеряют концентрации пищеварительных ферментов и бикарбоната. Модификацией классического теста на секретин является так называемый эндоскопический тест функции ПЖ. Он основан на измерении концентрации бикарбоната в образцах дуоденального сока, полученных во время эндоскопии верхних отделов ЖКТ после внутривенного введения секретина. Недостаток прямых функциональных тестов заключается в том, что они требуют помещения трубки большого диаметра в двенадцатиперстную кишку в течение всего периода проведения теста, что плохо переносится пациентами [11,12, 115].

Экзокринная функция ПЖ также может быть измерена косвенно в кале посредством количественного определения КПЖ. Количественное определение КПЖ до сих пор считается золотым стандартом для диагностики ЭНПЖ с нарушением пищеварения. Однако, этот тест имеет несколько важных недостатков, ограничивающих его клиническую применимость. Пациенты должны придерживаться стандартной диеты, содержащей 100 г жира в день в течение 5 дней подряд, и они должны собирать все количество кала, произведенного за последние 3 дня диеты [115].

Распространённость внешнесекреторной недостаточности ПЖ у пациентов с СД1 по данным многих авторов варьирует от 25 до 59%, а у пациентов с СД2 или в контрольной группе составляет 18–29% и 4-13%, соответственно. У 11-30% пациентов с СД1 уровни ПЭ-1 составляли <100 мкг/г, что свидетельствует о выраженной степени недостаточности [113,124,126].

Одно из крупнейших исследований было проведено в Германии и включало 323 пациента с диагнозом СД1 и 697 пациентов – СД2. Снижение уровня ПЭ-1 менее 200 мкг/г, как сообщалось, составило 51% и 35%, соответственно [42].

Однако, другие исследования выявили низкую распространённость данного явления у пациентов с СД1, которая составила 5,4% [73,119]. Чаще снижение экзокринной функции ПЖ определялось либо при СД, либо у пациентов с длительным анамнезом заболевания [89].

17 исследований [29,48,63,68,69,70,71,76,84,85,86,87,88,94,102,108,110], посвященных проблеме внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД включали 940 контрольных лиц без СД и 3662 пациента с СД, из которых 1724 имели СД1. Объединенный анализ этих исследований, проведенный [87] показывает, что снижение уровня ПЭ-1 менее 200 мкг/г более распространено при СД по сравнению с контрольной группой. Кроме того, ПЭ-1<200 мкг/г чаще наблюдаются при СД1 по сравнению с СД2 - 38,6% против 28,1%, а уровни фермента менее 100 мкг/г - у 20,1% против 14,1%.

При обследовании 88 пациентов с СД2 из Индии в 81,8% случаев было отмечено снижение уровня ПЭ-1 менее 200 мкг/г, а у 34,1% - уровень ПЭ-1 составил менее 100 мкг/г кала [44].

Из 146 обследованных с СД2 в Турции частота ЭНПЖ составила 13,7% [12], а в китайской популяции пациентов с СД2 - 18,8%. Также исследователи отметили тот факт, что у лиц с более низким уровнем ПЭ-1 продолжительность СД была выше [120].

В целом, связь между экзокринной функцией ПЖ и СД1 остается довольно неясной. Распространенность внешнесекреторной недостаточности ПЖ, определяемая прямыми или косвенными функциональными пробами, действительно выше у пациентов с СД1, чем в контрольной группе. Тем не менее, не выявлено каких-либо специфических факторов, связанных с экзокринной дисфункцией, с возможным исключением продолжительности СД. Тем не менее, изменения со стороны экзокринной части ПЖ могут предшествовать возникновению СД1, что позволяет предположить, что экзокринная и эндокринная дисфункция могут иметь сходный патогенез [35,38,115].

1.3.3. Факторы, ассоциированные с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ при сахарном диабете

При СД существует несколько возможных причин, которые могут объяснить возникновение внешнесекреторной недостаточности ПЖ - аутоиммунное повреждение островковых клеток, вызывающее разрушение как эндокринной, так и экзокринной ткани, жировая инфильтрация ткани ПЖ или снижение экзокринной

секреции данного органа как осложнение ДН [23]. Ацинарные клетки содержат гранулы зимогена, в которых хранятся несколько проферментов, таких как протеазы, липазы и амилазы; после расщепления и попадания в проток поджелудочной железы они достигают двенадцатиперстной кишки в их активной форме. По мнению некоторых авторов, у пациентов с СД1 нарушен данный физиологический процесс [122].

В одном из исследований авторы сообщили о связи между ЭНПЖ при СД и изменениями состава и разнообразия кишечной микробиоты. Так, *Prevotella Bacteroides*, чаще обнаруживались у пациентов со сниженной экзокринной функцией в сочетании с СД [57].

Корреляция внешнесекреторной недостаточности ПЖ с длительностью СД как подтверждается [67,68], так и опровергается [67,84,116] различными авторами. Также противоречивые мнения у зарубежных авторов складываются и в отношении корреляции между индексом массы тела (ИМТ), уровнями С-пептида и ЭНПЖ [68,116].

Все чаще исследователями отмечаются случаи, когда при длительном течении СД1 сохраняется остаточная секреция инсулина β-клетками [2,105,123]. В ряде исследований отмечена корреляция между уровнем С-пептида и ЭНПЖ при СД1 [46,59,85,119].

Положительный уровень АТ к антигенам компонентов островковых клеток определялся как в дебюте заболевания, так и спустя более чем 10 лет. Исходя из результатов проведенного нами ранее исследования можно подтвердить факт наличия длительно сохраняющегося персистирования маркеров аутоиммунного процесса у пациентов с СД1 [2]. Аналогичные результаты были отмечены также и в некоторых зарубежных исследованиях [30,105,123,125].

В исследовании «The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study» авторы также выявили взаимосвязь между высокими уровнями АТ у пациентов с более чем 30-летним анамнезом СД1 и более поздним возрастом дебюта заболевания [143].

Ассоциация положительного уровня АТ к компонентам островковых клеток и более низких уровней экзокринных ферментов ПЖ подтверждается рядом исследований [45,80,112]. Взаимосвязь длительного персистирования маркеров аутоиммунной деструкции β-клеток, остаточной секреции инсулина и экзокринной недостаточности ПЖ в настоящее время остается все еще не ясной.

Гипотеза о том, что внешнесекреторная недостаточность ПЖ является результатом осложнения, связанного с микроангиопатией, исследуется с 1960-х годов [65]. Однако результаты исследования оказались противоречивыми. Ewald et al [34] показал обратную корреляцию между продолжительностью СД и уровнями ПЭ-1, а также корреляцию с уровнем С-пептида. Данные изменения, по мнению ученых, произошли из-за ДН, ввиду длительного течения СД [58]. Напротив, есть исследования, в которых не было обнаружено никакой связи между ДН и уровнями ПЭ-1 [44,68].

Ряд симптомов, связанных со снижением экзокринной функции ПЖ, схож с проявлениями гастроинтестинальной формы автономной ДН. Такие симптомы, как ощущение переполнения желудка после приемов пищи, тошнота, чередования диареи и запоров, ночная диарея, зачастую, могут быть диагностированы и при внешнесекреторной недостаточности ПЖ. ЭНПЖ может быть как причиной, так и следствием ДН [73,113]. В одной из работ [44] отмечалось более частое отсутствие периферической пульсации у пациентов с СД при более низких уровнях ПЭ-1. В двух других статьях [14,87] описана взаимосвязь между ангиопатиями и наличием ЭНПЖ, определяемой по уровню ПЭ-1.

1.4. Аутоимунный панкреатит и маркеры аутоиммунной экзокринопатии поджелудочной железы при сахарном диабете

АИП является своеобразной вариацией хронического панкреатита (ХП) с увеличением ПЖ, сужением главного панкреатического протока, повышением сывороточного гамма-глобулина или IgG4, присутствием АТ, атрофией ацинусов и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией как эндокринной, так и экзокринной части ПЖ [24,38, 64].

Известно о 2 типах АИП: 1 тип — лимфоплазмацитарный склерозирующий панкреатит (IgG4-связанный панкреатит) и 2 тип — идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями [108]. АИП 1 типа преобладает у мужчин старше 60 лет, для АИП 2 типа характерен более ранний возраст диагностики [27].

Ряд исследований подтверждает предположения о взаимосвязи АИП и СД1. Клинические особенности, которые наблюдаются у пациентов с АИП и СД1, неспецифичны, что делает особенно важным определение специфических биомаркеров АИП при СД, а именно высокие уровни IgG4, АТ к ЛФ, АТ к карбоангидразе 2 (КА-2) [35,37,43,97].

АТ, нацеленные на клетки протоков, обнаружены у 66% и 53% пациентов с АИП, соответственно. Они также обнаруживаются у 20–65% и 7–67% взрослых пациентов с СД1 соответственно, и довольно редко встречаются у детей, пациентов с СД2 или у контрольных субъектов [17,38,97,115].

В одном из исследований проводилась оценка уровня АТ к неэндокринным органам у пациентов с СД1. Более высокие уровни АТ к ЛФ выявлены у пациентов с СД1 в сочетании с другой аутоиммунной патологией, нежели, чем у лиц с СД1 без иных АИЗ. Также было выявлено, что у пациентов с длительностью заболевания до 5 лет титр АТ к ЛФ был статистически значимо выше в сравнении с лицами, имеющими более длительный анамнез заболевания, что, по мнению ученых, может быть обусловлено вовлечением экзокринной части ПЖ в дебюте СД1 на фоне активации аутоиммунитета. Распространенность АТ к КА-2 и / или ЛФ среди пациентов с СД1 составила 29,2% и 22,9%, соответственно [27,48]. Также была отмечена тенденция к снижению титра АТ к ЛФ с увеличением длительности заболевания [3].

В другом исследовании пациенты были разделены на 3 группы – с СД1 (n=48), с ХП (n=48) и КГ (n=40). Исследовались уровни АТ к КА-2 и ЛФ. В контрольной группе не было выявлено положительных АТ к КА-2 и ЛФ. Распространенность АТ к КА-2 и / или ЛФ среди пациентов с СД1 и ХП составила 29,2% и

22,9% соответственно отмечалась положительная корреляция между титрами АТ к КА-2 и ЛФ как у пациентов с СД1 (Р = 0,042), так и у пациентов с ХП (Р <0,001) [35,38]

Карбоангидразы (КА) — это семейство ферментов (цинкосодержащих металлопротеинов), которое катализирует обратимую гидратацию диоксида углерода с образованием ионов бикарбоната и водорода. Эти ферменты распределены в ЖКТ, в особенности, в слюнных железах, желудке, ДПК и толстой кишке, ПЖ и билиарном тракте, а также дистальных канальцах почек. Углеродистые ангидразы II типа находятся на эпителии панкреатических протоков, и в условиях присутствия специфических противоангидразных антител возможно развитие аутоиммунных реакций, направленных на уничтожение антигенов, расположенных в ткани ПЖ [97,115].

Лактоферрин (ЛФ) — неэнзимный протеин, определяется во многих человеческих тканях, включая лактирующую молочную железу, бронхиальные, слюнные и желудочные железы, панкреатические ацинусы.

Другие АТ, нацеленные на экзокринную ткань ПЖ, были описаны у пациентов с СД1: 39% пациентов имели положительный титр АТ, нацеленные на панкреатический цитокератин, а распространенность этих АТ снижается с продолжительностью СД; 73% пациентов с СД1 имеют АТ, нацеленные на фермент ПЖ, называемый желчной солезависимой липазой (ЖСЗЛ), в то время как только 17% пациентов с СД2 и 8% контрольных пациентов имеют положительный титр этих АТ. АТ, нацеленные на амилазу 2А (А2А), первоначально обнаруженные у пациентов с АИП, были также обнаружены у 21-88% пациентов с СД1 [115].

В целом, АТ нацеленные на экзокринную часть ПЖ, чаще встречаются у пациентов с СД1, чем у пациентов с СД2 или контрольных субъектов. Их обнаружение может указывать на аутоиммунный компонент, способствующий дисфункции экзокринной части ПЖ, который может представлять собой первичный патогенный механизм или вторичное поражение [17,31,35,38,97,115].

1.5 Структурно-морфологические изменения поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом

1.5.1 Изменения размеров и объема поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом

Прогрессирование внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД, зачастую, ведет к структурно-функциональной атрофии органа, обусловленная ферментативной недостаточностью и снижением ОПЖ. Поскольку островки составляют только 1-2% от общей массы органа, снижение объема и размеров органа происходит из-за значительной потери именно экзокринной ткани железы. Помимо непосредственного исследования материала ПЖ, снижение ОПЖ подтверждалось посредством множества неинвазивных методов визуализации –УЗИ, КТ и МРТ у взрослых и детей. Нормальный диапазон ОПЖ у взрослых составляет 57–83 см^3, без статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами [20,62,104].

По результатам данных методов исследования снижение ОПЖ составляет 35-45% в популяции пациентов с длительным анамнезом СД1, и около 20-25% в течение первого года заболевания. У взрослых пациентов с СД1 ПЖ меньше, чем у контрольных субъектов и пациентов с СД2 [81,121].

Но, работы по определению размеров и ОПЖ у пациентов с различной длительностью СД все еще немногочисленны и противоречивы. Результаты исследований неоднозначны, не ясны конкретные причины изменений ОПЖ, а также их последствия.

Корреляция между ОПЖ и длительностью СД как подтверждается [65,66], так и опровергается [78,84,92,116]. Однако, доподлинно неизвестно, являются ли данные структурные изменения ПЖ последствием течения СД, либо имеют свое начало задолго до дебюта заболевания. В нескольких исследованиях оценивались структурные изменения органа в группе пациентов с недавно диагностированным СД1 в сравнении с КГ, и, по данным авторов, снижение ОПЖ происходит задолго до дебюта СД1 [92]. Подтверждают данную гипотезу и другие исследования, свидетельствующие об уменьшении объема органа задолго до дебюта СД1 [18,75,91,93,121]. В работе, опубликованной в 2019 году, отмечалось снижение

ОПЖ у пациентов с СД2, ассоциированное с длительностью заболевания и снижением уровня С-пептида [21]. Подобные находки отражены и в других работах [15,82,119].

Еще одним параметром, определяющим структурные изменения ПЖ при СД1, является возраст дебюта заболевания. Некоторые исследования выявили взаимосвязь между возрастом дебюта СД1 и выраженностью структурных изменений органа [77].

Антропометрические данные, такие как площадь поверхности тела (ППТ) или ИМТ, являющиеся одними из основных факторов, определяющих массу железы, могут оказывать влияние на объем ПЖ при СД [20]. Однако, в другом исследовании [80] авторами статьи данной взаимосвязи не выявлено. Вместе с тем встречаются исследования с большей выборкой пациентов, где авторы уже указывают на наличие корреляции между показателями ИМТ и ППТ с ОПЖ [62].

Но нельзя исключить тот факт, что некоторые факторы способны в той или иной степени повлиять на результат определения ОПЖ при проведении МРТ, но, при этом объем желудка (степень наполненности) никак не коррелирует с ОПЖ [104].

1.5.2 Морфологические изменения поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом

При СД также отмечаются и морфологические изменения экзокринной части ПЖ, включающие фиброз, жировую дегенерацию, инфильтрацию воспалительными клетками и атеросклероз [115]. Гистологическими критериями поражения экзокринного компонента ПЖ являются уменьшение массы или объема ПЖ, усиление межацинального фиброза и ацинарной атрофии с минимальным воспалением и отсутствие изменений в протоке поджелудочной железы [127].

Фиброз является одной из частых аномалий, наблюдаемых в экзокринной части ПЖ у пациентов с СД. Он обычно не обнаруживается в межлобулярных областях, в отличии от картины при классическом хроническом панкреатите (ХП). Скорее, он описывается как внутрилобулярный и межацинарный, а иногда может быть

диффузным. Чаще наблюдается у пациентов с длительным анамнезом СД и сопровождается ацинарной атрофией, тогда как протоковая ткань обычно сохраняется.

Распространенность жировой инфильтрации ПЖ при СД1 и СД2 составляет около 30% [25,33,109]. По мнению ряда авторов, [101] липоматоз ПЖ при СД, зачастую ассоциирован с муковисцидозом.

И, как указывают другие авторы [22], жировая инфильтрация ПЖ ассоциирована с эндокринной недостаточностью поджелудочной железы, но не с экзокринной.

Тем не менее, взаимосвязь между жировой инфильтрацией ПЖ и экзокринной функцией ПЖ противоречива [114]. Одно из исследований [28] отмечает корреляцию липоматоза органа с нарушениями экзокринной секреции, однако, при СД подобные результаты отражены не были [90,99,109].

По мнению F. Vecchio e. al. [13] и A. Valle e. al. [103] диффузная лимфоцитарная инфильтрация экзокринной части ПЖ более распространена у пациентов с недавно возникшим СД1 или СД2. Нейтрофилы были обнаружены в экзокринной ткани пациентов с СД1, в отличие от пациентов с СД2 или контрольной группой, особенно вокруг мелких кровеносных сосудов, ацинусов и протоков, независимо от продолжительности СД. Авторы утверждают, что количество нейтрофилов, находящихся в ПЖ, увеличивается не только у пациентов с СД1, но и у лиц без СД, но с положительными АТ к компонентам островковых клеток. На ранних стадиях заболевания нейтрофилы могут способствовать развитию или поддерживать воспаление как в экзокринной, так и эндокринной части ПЖ [13,103]. В совокупности иммунные клетки, такие как Т-клетки и нейтрофилы, проникают в экзокринную ПЖ у пациентов с СД1 и, вероятно, способствуют местному воспалению и, возможно, гистологическим поражениям [60].

Артериосклероз ПЖ часто обнаруживается при вскрытии трупов пациентов с СД. Наиболее частыми поражениями являются утолщение мелких артериолярных стенок, сопровождающееся гиалинозом сосудов и, в конечном итоге, полной окклюзией просвета.

При СД, зачастую, определяются также и протоковые изменения по данным морфологического исследования, однако, существует и мнение о том, что особенностью описания гистологии экзокринной ткани ПЖ при СД является полное отсутствие данных изменений, обычно наблюдаемых при ХП, включая деформацию протоков (стриктуры и дилатацию), внутрипротоковые белковые пробки и кальцификацию [33, 36, 115].

1.6 Заключение по обзору литературы

Таким образом, ЭНПЖ железы является широко распространенной проблемой при СД, зачастую, отягощающая течение основного заболевания.

В настоящее время имеются противоречивые данные в отношении оценки экзокринной функции ПЖ при СД, изменения объема и размеров органа, ассоциации структурно-функциональных изменений с длительностью и возрастом дебюта СД.

Основой нашего исследования послужила необходимость поиска ответов на данные вопросы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное исследование. Дизайн исследования схематично представлен на **рисунке 1.**

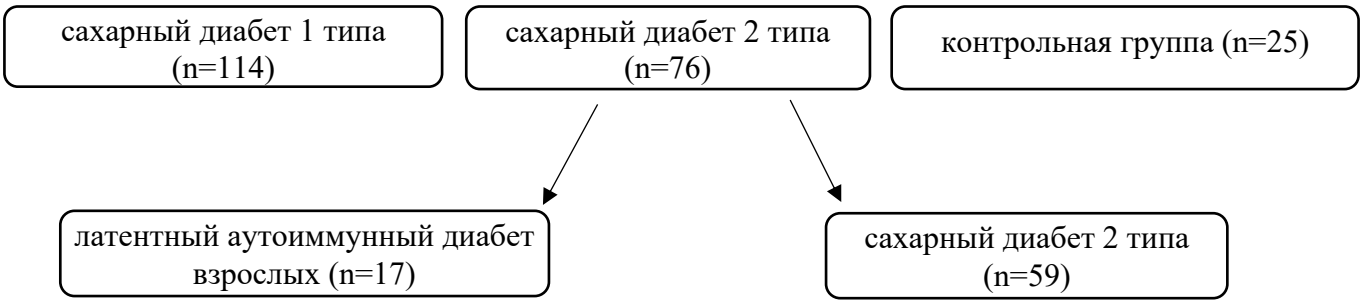


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Всего в исследование было включено 190 пациентов с СД, из которых 114 – с СД1 и 76 – с СД2. Диагноз СД (СД1 типа, СД2 типа) был установлен по результатам лабораторных методов исследования и данным клинической картины в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения (WHO, 1999-2013).

В ходе предварительного обследования у 17 пациентов с изначальным диагнозом СД2 были выявлены высокие уровни АТ к компонентам островковых клеток, а у 15 из них - отмечался уровень С-пептида <1,1 нг/мл. 17 пациентам был установлен диагноз СД типа LADA. Пациенты с СД типа LADA не были исключены из исследования, в результате была сформирована дополнительная группа СД - LADA.

Пациенты с диагнозом СД1 находились на базис-болюсной или помповой инсулинотерапии. 78% с СД2 получали комбинированную 2-х или 3-х компонентную пероральную сахароснижающую терапию, 12% пациентов - на комбинированной терапии с инсулином пролонгированного действия, 4% - на базис-болюсной инсулинотерапии и 6% на монотерапии метформином. Все пациенты с диагнозом LADA были переведены на базис-болюсную инсулинотерапию. Из 94% пациентов, получавших пероральную сахароснижающую терапию препараты из группы инкретинов получали 67% пациентов. Случаев побочных эффектов и нежелательных

явлений на фоне приема сахароснижающей терапии (в особенности, пероральных препаратов), у обследованных пациентов отмечено не было. Эпизодов острого панкреатита на фоне приема пероральной сахароснижающей терапии не зарегистрировано.

Контрольную группу (КГ) составили 25 здоровых субъектов без ранее выявленных нарушений углеводного обмена.

Включенным в исследование пациентам и лицам из КГ проведено обследование, включавшее как лабораторные, так и инструментальные методы **(таблица 3)**.

Таблица 3. Количество наблюдений для разных методов обследования.

	СД1	LADA	СД2	контрольная группа
Инструментальные методы исследования	n=78	n=15	n=48	n=25
Лабораторные методы исследования	n=114	n=17	n=59	n=23

СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа.

Пациенты были разделены на группы с целью оценки зависимости и влияния длительности и возраста дебюта СД на структурно-функциональные изменения ПЖ **(таблицы 4,5)**.

Таблица 4. Количество пациентов в различных группах по длительности сахарного диабета.

Длительность СД	СД1 (n=114)		LADA (n=17)		СД2 (n=59)	
	n	%	n	%	n	%
До 1 года	20	18	5	29	13	22
1-5 лет	20	18	7	41	15	25
5-10 лет	17	15	5	29	14	24
10-15 лет	16	14	-	-	10	17
15-20 лет	18	16	-	-	7	12
более 20 лет	23	20	-	-	-	-

СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа.

Таблица 5. Количество пациентов в различных группах в зависимости от возраста дебюта сахарного диабета.

Возраст на момент дебюта СД	СД1 (n=114)		LADA (n=17)		СД2 (n=59)	
	n	%	n	%	n	%
1-10 лет	27	24	-	-	-	-
11-20 лет	28	25	-	-	-	-
21-30 лет	29	25	-	-	-	-
31-40 лет	30	26	3	18	31	53
41-50 лет	-	-	6	35	20	34
51-60 лет	-	-	7	41	8	14
61-70 лет	-	-	1	6	-	-

СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа.

Для изучения морфологических изменений ткани ПЖ исследовали аутопсийный материал 16 трупов, имевших при жизни в анамнезе СД: 7 – с СД1, 9 – с СД2 **(рис. 2)**. Причиной смерти лиц с прижизненным анамнезом СД послужили острые сердечно-сосудистые события, вирусные заболевания и дорожно-транспортные происшествия. Возраст пациентов, имевших в прижизненном анамнезе СД1 составил 47±11 лет, СД2 - 58±12 лет. Длительность СД1 типа составила 29±13 лет, СД2 - 13±6 лет. В качестве контроля изучены препараты ПЖ 12 трупов, не имевших в анамнезе нарушения углеводного обмена, сопоставимых по возрасту и полу.

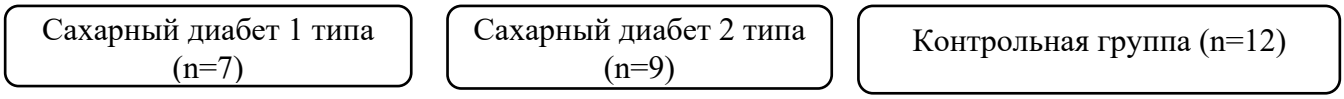


Рисунок 2. Дизайн морфологического исследования.

2.2 Условия проведения

Набор пациентов производился на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (НМИЦ эндокрино-

логии, Москва, РФ), с включением пациентов отделения «Референс-центра обучения» Института диабета (заведующая отделением – д.м.н. Никонова Т.В.), соответствующих критериям включения и подписавших информированное согласие.

Всем участникам исследования проведено комплексное лабораторное исследование на базе клинико-диагностической лаборатории, лабораторий генетики и клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая – к.м.н. Никанкина Л.В.).

Инструментальные методы исследования включали в себя проведение МРТ органов брюшной полости с визуализацией ПЖ и прилегающих структур на базе отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделом – д.м.н. Воронцов А.В.)

Все пациенты, которым проводились медицинские манипуляции в рамках исследования, подписали информированные согласия.

Материал для морфологического исследования брали при аутопсии трупов людей в ГБУ РД «Республиканское патологоанатомическое бюро», имевших в прижизненном анамнезе СД1 и СД2 и от трупов, не имевших в прижизненном анамнезе нарушений углеводного обмена. Исследование проводили на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – к.м.н., доцент, главный внештатный специалист-патологоанатом СКФО Алкадарский А.С.).

2.3 Критерии соответствия

Критерии включения и исключения для СД1, LADA и СД2:

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. ИМТ от 18 кг/м^2 до 35 кг/м^2.

Критерии исключения:

1. Тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ.
2. Онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе.
3. Период беременности и лактации.
4. Наличие в диагнозе гастроинтестинальной формы автономной диабетической нейропатии.

Критерии включения и исключения для контрольной группы:

Критерии включения:

1. Отсутствие ранее известных нарушений углеводного обмена.
2. Возраст от 18 до 65 лет.
3. ИМТ от 18 до 35 кг/м^2.

Критерии исключения:

1. Тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ.

2. Онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе.

3. Период беременности и лактации.

4. Уровни АТ к компонентам островковых клеток - АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA-2), глутаматдекарбоксилазе (GAD), поверхностным антигенам (ICA) выше значений референсного интервала.

5. Выявленные нарушения углеводного обмена (уровень HbA1c более 6,0%) или значения глюкозы плазмы венозной крови более 6,1 ммоль/л.

2.4 Продолжительность исследования

Включение в исследование и обследование пациентов проводилось в период с мая 2017 по март 2020 года.

2.5 Описание вмешательства

2.5.1 Определение антропометрических показателей

Для всех пациентов проведено утром натощак антропометрическое исследование (измерение роста и массы тела), а также проводился сбор информации о длительности и возрасте дебюта СД1, СД2 и LADA.

Рост измеряли с помощью ростомера с точностью до 0,1 сантиметра, а массу тела – с точностью до 0,1 килограмма.

Расчет ИМТ производился по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах (кг/м^2):

ИМТ= масса тела÷рост^2

Расчет площади поверхности тела (ППТ) осуществлялся по формуле Мостеллера:

ППТ= $\sqrt{(\text{рост} \times \text{вес} \div 3600)}$

2.5.2 Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование включало в себя определение: ферментов ПЖ (ПЭ-1, амилазы панкреатической (АП), липазы, альфа-амилазы (А-А), КА-2, ЖСЗЛ, А-А-2), маркеров АИЗ ЖКТ (маркеров АЭ и АИП – IgG4 и АТ к ЛФ, маркера аутоиммунного гастрита – АТ к ПКЖ, маркера аутоиммунного поражения экзокринной части ПЖ и печени – АТ к ЯА, АТ к компонентам островковых клеток, а также показателя углеводного обмена (HbA1c), секреции инсулина (С-пептида) и маркеров пищевого статуса (25(OH)D, КО, альбумина, ОБ, ХО, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, Гб). Взятие образцов на все исследования, выполняемые по анализу крови пациентов проводилось из кубитальной вены строго утром натощак. Определение уровня ПЭ-1 проводилось посредством исследования образца кала методом иммуноферментного анализа (ИФА). За весь период проведения работы использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись.

Лабораторные маркеры внешнесекреторной функции ПЖ (ферменты): определение уровня ПЭ-1 осуществлялось методом ИФА с использованием поликлональных антител, распознающих эпитопы эластазы (Bioserv Diagnostics GmbH, Германия). Измерение уровня АП, А-А и липазы проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott, США). Уровень А-А-2, КА-2,

ЖСЗЛ определяли с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Cloud-Clone Corp (Китай).

В норме уровень ПЭ-1 должен составлять не менее 200 мкг/г кала. При легкой степени панкреатической недостаточности наблюдаются значения в диапазоне от 100 до 200 мкг/г, при тяжелой недостаточности – менее 100 мкг/г. Референсные значения для АП составили 9-53 Ед/л, липазы – 13-60 ед/л, А-А – 25-125 Ед/л.

Маркеры АИЗ ЖКТ: Исследование IgG4 и АТ к ЛФ, ПКЖ и АЯА проводилось твердофазным методом ИФА ELISA (АТ к ЛФ, ПКЖ и АЯА - ORGENTEC, Германия; IgG4 - Thermo Fisher SCIENTIFIC, Австрия). Измерение оптической плотности для иммуноферментных наборов проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer, США). Референсные интервалы для АТ к ЛФ и ПКЖ составили 0-10 Ед/л, IgG4 – 0,1-1,35 г/л, АЯА – 0-1 Ед/мл.

Аутоантитела к компонентам островковых клеток: Исследование АТ к IA2, ZnT8, GAD, ICA проводилось твердофазным методом ИФА (ELISA, Medipan, Германия). Измерение оптической плотности для иммуноферментных наборов проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer, США). Референсные значения для АТ к IA-2, ZnT8 и GAD составляли – 0-10 Ед/мл, ICA – 0-1 Ед/мл.

Показатели компенсации углеводного обмена и секреции инсулина: С-пептид определяли методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария). Референсные значения для С-пептида – 1,1-4,4 нг/мл. Исходя из ряда иных исследований [96,104], в нашей работе за минимальную остаточную инсулин-секреторную функцию, определяемую по уровню С-пептида натощак, выбран уровень – 0,09 нг/мл=0,03 нмоль/л. Уровень С-пептида в диапазоне 1,1-0,09 нг/мл расценивался, как остаточный.

Достижение целевых показателей углеводного обмена оценивалось посредством определения уровня гликированного гемоглобина (референсные значения 4−6,0%). HbA1c определяли методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью автоматического анализатора BIO-RAD D10

(США). В нашем исследовании для всех пациентов с СД за компенсацию углеводного обмена был принят уровень HbA1c менее 7,0%.

Пищевого статуса: 25 (OH) D определялся методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе LIAISON XL (DiaSorin, Италия). Общий анализ крови (Гб) выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония). Биохимические параметры крови (ОБ, альбумин, ХО, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, КО) исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECH c8000 (Abbott, США). Референсные значения для 25(OH)D составили 30-100 нг/мл, Гб – мужчины: 130-172 г/л, женщины: 120-153 г/л, ОБ - 64-83 г/л, альбумина - 33-52 г/л, ХО - 3,3-5,2 ммоль/л, ЛПНП - 1,1-3,0 ммоль/л, ЛПВП - 0,9-2,6 ммоль/л, ТГ - 0,1-1,7 ммоль/л, КО - 2,15-2,55 ммоль/л.

2.5.3 Инструментальные методы исследования

Объем и размеры ПЖ измерялись посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппарате Optima MR450w 1.5 T (General Electric Healthcare, США) с использованием поверхностной радиочастотной катушки, в трех плоскостях (сагиттальной, корональной и аксиальной), выполненные с толщиной среза 1,5-4 мм. Для исследования поджелудочной железы используется стандартный МРТ протокол брюшной полости, включающий следующие импульсные последовательности:

- T2-взвешенные изображения (ВИ) в корональной плоскости,
- T2-ВИ, аксиальная плоскость
- T2 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальная плоскость
- T1 ВИ, аксиальная плоскость
- T1 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальная плоскость
- Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) с построением 3D изображений
- Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с высоким b-фактором (600,800,1000) с построением карты измеряемого коэффициента диффузии

Импульсная последовательность Т2 ВИ благодаря контрастности мягких тканей используется для визуализации и анатомической оценки органов брюшной полости и забрюшинного пространства, анализа структуры паренхиматозных органов, выявления воспалительных изменений и новообразований.

Импульсная последовательность Т1 ВИ – более чувствительная последовательность для выявления воспалительных изменений или исключения объемных новообразований поджелудочной железы, используется для анализа объема поджелудочной железы.

МРХПГ – для визуализации протоковой системы: внутри- и внепеченочных желчевыводящих путей, главного панкреатического протока - для оценки анатомии желчных путей при планировании оперативного вмешательства, визуализации конкрементов в протоках, стриктуры или их расширения.

ДВИ – для исключения объемных образований и воспалительных изменений органов брюшной полости.

При отсутствии показаний (новообразование, опухоль, воспаление и др.) как правило применение в/в контрастирования не показано.

МРТ проводилась натощак. За сутки до проведения исследования рекомендовалось ограничение в рационе блюд, богатых клетчаткой, а также потребление газированных напитков. Для анатомической визуализации были выполнены две последовательности визуализации. Первая анатомическая последовательность представляла собой Т2-взвешенную последовательность быстрого спинового эхо-сигнала с пространственным разрешением 1,5 × 1,5 × 5 мм и временем повторения (TR), и временем эхо-сигнала (TE) 840 мс и 70 мс соответственно. Сканирование было выполнено с двумя задержками дыхания с общим временем визуализации 25 с. Второе анатомическое изображение представляло собой Т1-взвешенную последовательность сверхбыстрого градиентного эхо-сигнала с пространственным разрешением 1,5 × 1,5 × 4 мм и TR / TE 3,4 / 1,68 мс. Объем поджелудочной железы рассчитывали путем умножения суммы площади поджелудочной железы на каждом срезе на толщину среза. Объем поджелудочной железы, обрисованный рентге-

нологом, был пересчитан в соответствии с разрешением изображения количественных методов (описанных ниже), чтобы очертить объем поджелудочной железы на каждой параметрической карте. Каждый параметр МРТ усредняли по всему объему поджелудочной железы, за исключением отношения T1 поджелудочной железы к селезенке, которое количественно определяли с использованием интересующей области, как описано ниже. Изображения были проверены, чтобы гарантировать, что движение пациента между получением изображений было минимальным.

На предварительном этапе исследования размеры ПЖ при СД также определялись посредством проведения УЗИ органов брюшной полости. В ходе процесса обработки полученных данных были выявлены различия в полученных результатах размеров головки, тела и хвоста ПЖ по данным МРТ и УЗИ, что, вероятнее всего, обусловлено большей степенью визуализации и достоверности МРТ, однако, и данные УЗИ демонстрировали меньшие размеры ПЖ при СД в сравнении с КГ. Исходя из этого, в описании результатов исследования данные объема и размеров ПЖ приведены только по МРТ, в том числе и с целью получения более верной корреляции между объемом и размерами органа в каждом определенном случае.

2.5.4. Морфологическое исследование

Материал, взятый при аутопсии, фиксировали в 10% нейтральном формалине сразу после изъятия кусочков поджелудочной железы с трех участков: головки, тела и хвоста. Фиксированные препараты отмывали в проточной воде, после чего проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафиновые блоки. Из них изготовляли гистологические срезы толщиной 5-6 мкм на санном микротоме австрийского производства «Reichert» и окрашивали гематоксилином и эозином.

Окрашенные срезы изучали с под световым микроскопом при увеличениях 40х, 100х, 200х и 400х с использованием аппаратно-программного комплекса «МЕКОС – Ц1». Цифровая камера, входящая в комплект данного аппаратно-программного комплекса, позволяла фотографировать изображение, полученное с помощью

микроскопа и передавать в компьютер для дальнейшей обработки данных с использованием входящей в комплект прикладной программы «Mecos».

2.6. Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Заключение ЛЭК №17 от 27.09.2017. Все пациенты, которым проводились медицинские манипуляции в рамках исследования, подписали информированные согласия.

2.7 Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ STATISTICA (StatSoft inc., США, версия 13.0) и веб-сайта VassarStats (vassarstats.net). Распределения количественных данных пациентов представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%). Частота распределения признаков оценивалась с помощью точного теста Фишера, критерия хи-квадрат (теста согласия Пирсона) и теста Фримана-Холтона. С целью расчета доверительного интервала применялся метод Уилсона. Сравнение между группами по количественным признакам проводили с использованием критериев Краскела-Уоллиса с 3 и более групп сравнения и U-теста Манна-Уитни для сравнения 2 групп. С целью оценки межгрупповых различий применялся критерий Данна. С целью оценки корреляционной связи проводился ранговый корреляционный анализ Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, а значения p в диапазоне между вычисленным и 0,05 интерпретировались, как статистическая тенденция. Применялись post-hoc тесты.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом и лиц КГ

3.1.1 Анализ антропометрических данных при СД и у лиц КГ, возраста дебюта сахарного диабета 1 и 2 типа, латентного аутоиммунного диабета взрослых

Количество лиц мужского пола преобладало в группах СД1 и СД2, а женского - в LADA и КГ **(таблица 6)**. Выявлены статистически значимые различия по данным возраста пациентов, ИМТ и ППТ при СД1, LADA, СД2 и у лиц КГ, а также при сравнении возраста дебюта СД1, LADA и СД2.

Пациенты с LADA были статистически значимо старше, чем с СД1, СД2 и лица в КГ, а с СД2 статистически значимо старше, чем с СД1 и в КГ. При сравнении возраста пациентов при СД1 и лиц КГ статистически значимых различий не выявлено.

Дебют СД1 приходился на более ранний возраст по сравнению с СД2 и LADA. При сравнении возраста дебюта СД2 и LADA статистически значимых различий выявлено не было.

ИМТ и ППТ при СД2 были статистически значимо больше, чем при СД1, LADA и у лиц КГ.

ППТ у пациентов с СД2 была статистически значимо больше, чем при СД1, LADA и в КГ. При сравнении ИМТ и ППТ при СД1, LADA и в КГ статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 6. Общая характеристика обследованных пациентов и лиц из контрольной группы.

	СД1 (n=114)	LADA (n=17)	СД2 (N=59)	КГ (n=25)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	**2**	**3**	**4**	
Мужчины, n (%)	59 (52%)	5 (29%)	31 (53%)	8 (32%)	
Возраст в годах, лет	30,6 [26,4;36,4]	59,1 [52,7;62,6][1,3,4]	47,8 [42,8;53,6][1,4]	28,8 [26,7;38,4]	**<0,001** **1-2:<0,001** **1-3: <0,001** **2-3: 0,006** **2-4: <0,001** **3-4: <0,001**

Возраст дебюта СД, лет	19,5 [12;26]	48 [41;57][1]	40 [37;44][1]	-	**0,0012 1-2: <0,001 1-3: <0,001**
Индекс массы тела, кг/м^2	22,95 [20,9;25,4]	23,4 [21;26,8]	28,8 [26,6;30,2][1,2,3]	23,2 [21,4;25,8]	**<0,001 1-3:<0,001 2-3:0,001 3-4:<0,001**
Площадь поверхности тела, м^2	1,78 [1,66;1,9]	1,78 [1,61;1,88]	1,98 [1,89;2][1,2,3]	1,74 [1,68;1,92]	**<0,001 1-3:<0,001 2-3:<0,001 3-4:<0,001**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных сравнений - критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/4=0,0125. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа.
1 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД1 (критерий Данна)
2 - данный показатель статистически значимо больше, чем при LADA (критерий Данна)
3- данный показатель статистически значимо больше, чем при СД2 (критерий Данна)
4 - данный показатель статистически значимо больше, чем в КГ (критерий Данна)

3.1.2 Анализ данных инструментальных методов исследования

Выявлены статистически значимые различия по данным ОПЖ, ОПЖ/ППТ и ОПЖ/ИМТ при СД1, LADA, СД2 и в КГ **(таблица 7)**.

Показатели объема ПЖ при СД1 **(рис. 3, 5)** и LADA были статистически значимо меньше, чем у пациентов с СД2 и в КГ **(рис. 4)**, а при СД2 были статистически значимо меньше, чем в КГ. При сравнении объема ПЖ при СД1 и LADA статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 7. Анализ объема поджелудочной железы.

	СД1 (n=78)	LADA (n=15)	СД2 (N=48)	КГ (n=23)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	**2**	**3**	**4**	
ОПЖ, мл	30,7 [21,5;38,4]	33 [24,4;41,4]	48 [44,9;50,6][1,2]	57,7 [52,5;62,4][1,2,3]	**<0,001 1-3: <0,001 1-4: <0,001 2-3:0,006 2-4: <0,001 3-4:0,019**
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,27 [0,98;1,63]	1,4 [1,01;1,74]	1,69 [1,51;1,89][1,2]	2,45 [2,24;2,6][1,2,3]	**<0,001 1-3: <0,001 1-4: <0,001**

					2-3:<0,001 **2-4: <0,001** **3-4: 0,033**
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	16,83 [12,95;20,94]	19,14 [14,3;22,2]	24,42 [22,33;25,66][1,2]	31,46 [29,95;33,79][1,2,3]	**<0,001** **1-3: <0,001** **1-4: <0,001** **2-3: <0,001** **2-4: <0,001** **3-4: 0,022**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных сравнений - критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа.
1 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД1 (критерий Данна)
2- данный показатель статистически значимо больше, чем при LADA (критерий Данна)
3 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД2 (критерий Данна)

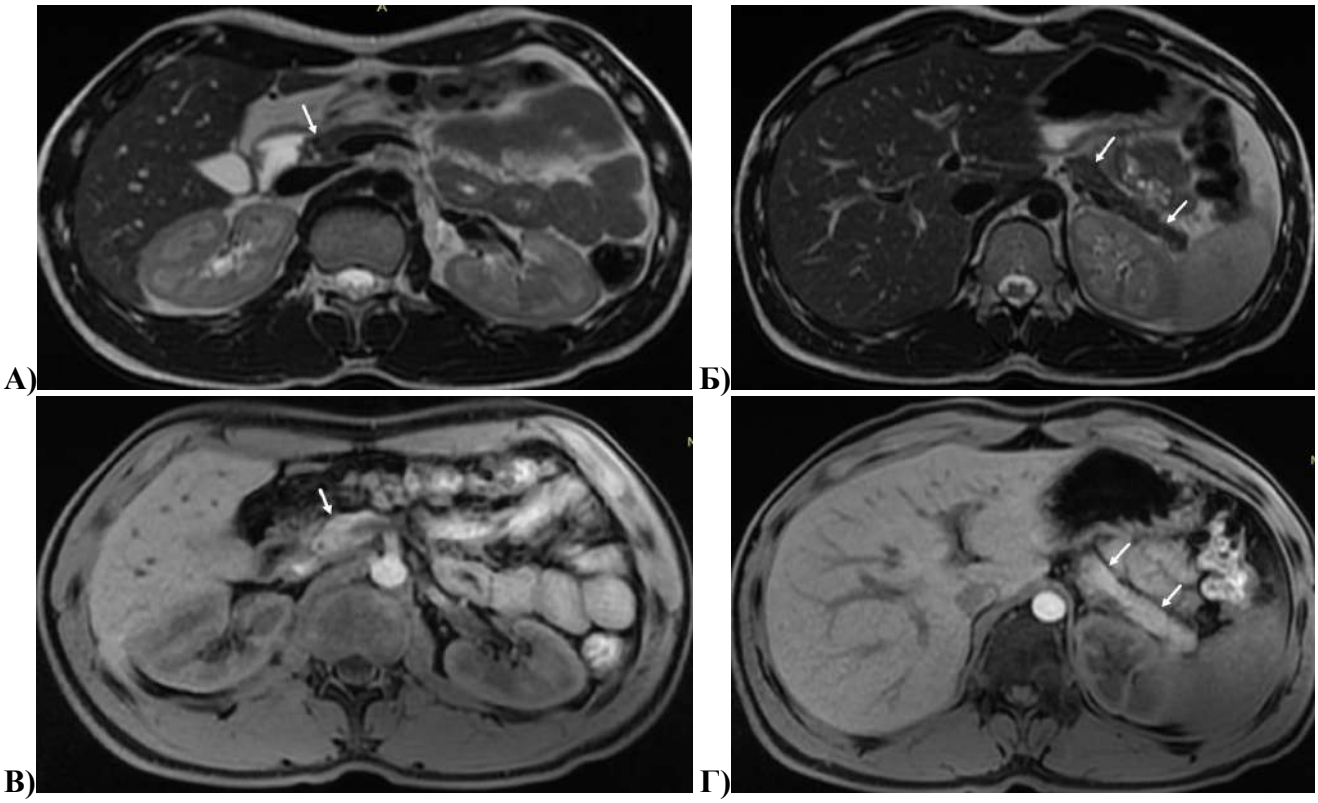


Рис. 3. Пациент, 19 лет (длительность СД1 - 17 лет). МРТ органов брюшной полости на уровне головки ПЖ (А, В) и на уровне тела и хвоста (Б, Г). А, Б - Т2 ВИ, аксиальная плоскость, В, Г - Т1 ВИ, аксиальная плоскость. Определяется диффузное снижение объема ПЖ, более выражены изменения на уровне головки (стрелки). ОПЖ= 15,2 мл; ОПЖ/ИМТ = 15,2/22,98 = 0,66 мл/(кг/м^2); ОПЖ/ППТ = 15,2/1,89 = 8,04 мл/м^2.

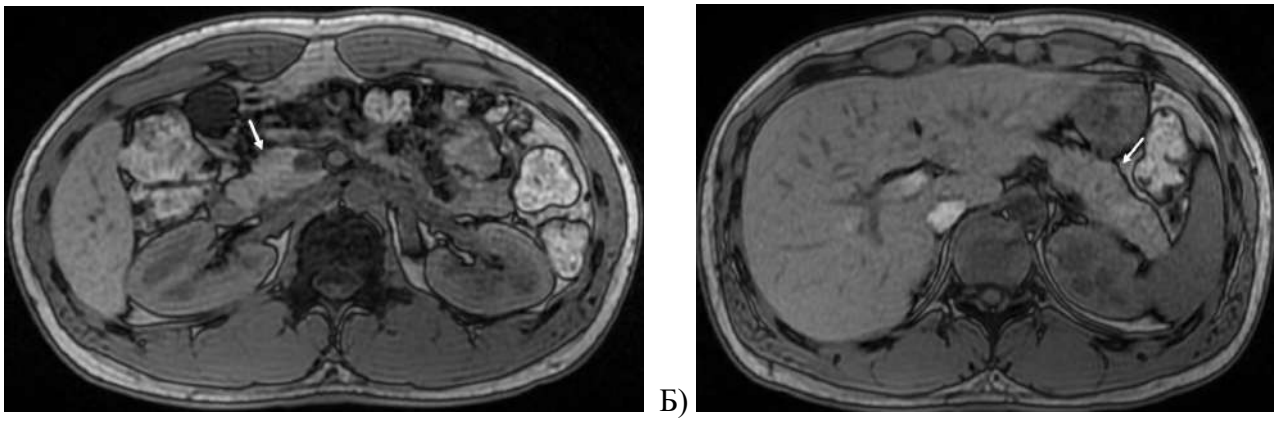


Рис. 4. Здоровый доброволец из группы контроля 25 лет без нарушений углеводного обмена. МРТ органов брюшной полости на уровне головки ПЖ (А) и на уровне тела и хвоста (Б) (ПЖ показана стрелками). А и Б - Т1 ВИ, аксиальная плоскость. ОПЖ= 57,3 мл; ОПЖ/ИМТ = 57,3/24,3 = 2,36 мл/(кг/м^2); ОПЖ/ППТ = 57,3/1,98 = 28,93 мл/м^2.

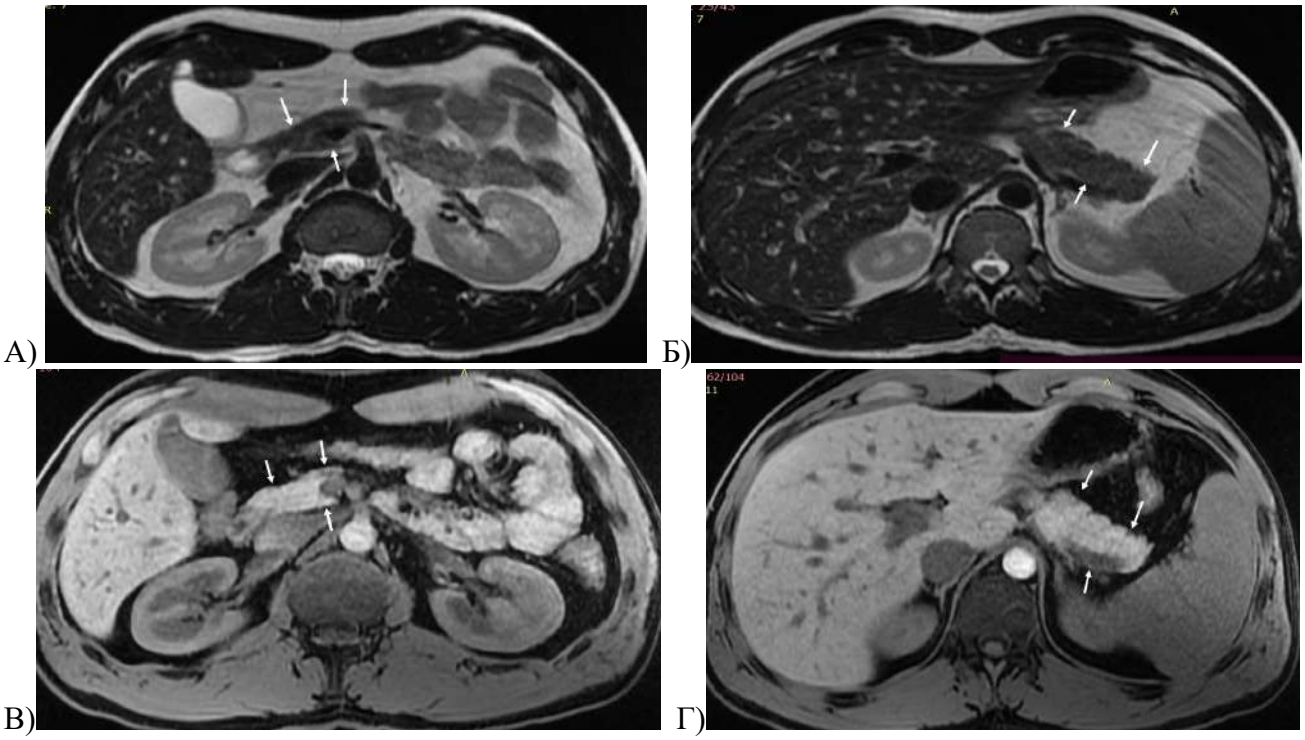


Рис. 5. Пациент, 24 года (длительность СД1 4 года). МРТ органов брюшной полости на уровне головки ПЖ (А, В) и на уровне тела и хвоста (Б, Г). А, Б - Т2 ВИ, аксиальная плоскость, В, Г - Т1 ВИ, аксиальная плоскость. Определяется диффузное снижение объема поджелудочной железы, больше изменения выражены на уровне головки (стрелки). ОПЖ= 38,1 мл; ОПЖ/ИМТ = 38,1/23,4 = 1,63 мл/(кг/м^2); ОПЖ/ППТ = 38,1/1,94 = 19,64 мл/м^2.

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между показателями объема ПЖ при СД1, LADA и СД2 **(таблица 8)**. В КГ выявлена статистически значимая корреляционная связь между ОПЖ и ОПЖ/ИМТ, а также отмечена статистическая тенденция к корреляции между ОПЖ/ППТ и ОПЖ, ОПЖ/ИМТ и ОПЖ/ППТ.

Таблица 8. Корреляционный анализ между величинами объема поджелудочной железы.

	СД1 (n=78)		LADA (n=15)		СД2 (n=48)		КГ (n=23)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ОПЖ и ОПЖ/ППТ	**0,970**	**<0,001**	**0,881**	**<0,001**	**0,726**	**<0,001**	*0,42*	*0,037*
ОПЖ и ОПЖ/ИМТ	**0,933**	**<0,001**	**0,909**	**<0,001**	**0,860**	**<0,001**	*0,674*	**0,006**
ОПЖ/ИМТ и ОПЖ/ППТ	**0,945**	**<0,001**	**0,860**	**<0,001**	**0,709**	**<0,001**	*0,477*	*0,046*

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. Значения p в диапазоне между 0,017 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа.

Выявлены статистически значимые различия по данным размеров ПЖ при СД1, LADA, СД2 и в КГ **(таблица 9)**.

Размеры ПЖ при СД1 были статистически значимо меньше, чем при СД2 и в КГ. При LADA размеры тела и хвоста органа были статистически значимо меньше, чем при СД2 и у лиц в КГ. Статистически значимых различий не выявлено при сравнении размеров головки ПЖ при LADA и СД2, а также при сравнении размеров ПЖ при СД2 и в КГ, при СД1 и LADA.

Таблица 9. Сравнительная оценка размеров поджелудочной железы.

	СД1 (n=78)	LADA (n=15)	СД2 (N=48)	КГ (n=23)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	**2**	**3**	**4**	
Головка ПЖ, мм	19,5 [16;23]	20 [17,5;24,5]	23 [21;25][1]	24 [23;25][1]	**<0,001** **1-3: <0,001** **1-4: <0,001**
Тело ПЖ, мм	13 [9;16]	14,5 [11;16,5]	18 [17;20][1,2]	20 [17;21][1,2]	**<0,001** **1-3: <0,001** **1-4: <0,001** **2-3:0,024** **2-4:0,001**
Хвост ПЖ, мм	17,5 [14;21]	18 [16,5;19,5]	21 [19;23][1,2]	23 [21;25][1,2]	**<0,001** **1-3: <0,001** **1-4: <0,001**

					2-3:0,048 **2-4:0,002**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных сравнений - критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. ПЖ - поджелудочная железа.
1 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД1 (критерий Данна)
2- данный показатель статистически значимо больше, чем при LADA (критерий Данна)

При СД1 и СД2 выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между величинами размеров ПЖ **(таблица 10)**. При LADA статистически значимая прямая корреляционная связь была выявлена только между размерами головки и хвоста. В КГ статистически значимой корреляционной связи выявлено не было.

Таблица 10. Корреляционный анализ между величинами размеров головки, тела и хвоста поджелудочной железы.

	СД1 (n=78)		LADA (n=15)		СД2 (n=48)		КГ (n=23)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Головка и тело ПЖ	**0,621**	**0,001**	0,348	НЗ	**0,476**	**0,009**	0,289	НЗ
Головка и хвост ПЖ	**0,749**	**<0,001**	**0,754**	**<0,001**	**0,677**	**0,002**	0,197	НЗ
Тело и хвост ПЖ	**0,547**	**0,002**	0,504	0,087	**0,331**	**0,015**	0,364	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. Значения p в диапазоне между 0,017 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. ПЖ - поджелудочная железа.

3.1.3 Анализ данных лабораторных методов исследования

Исследуемые группы были сопоставимы по уровню ЖСЗЛ, КА-2, А-А-2, липазы и А-А **(таблица 11)**. В ходе проведенного анализа выявлены статистически значимые различия по данным значений ПЭ-1 и АП при СД1, LADA, СД2 и в КГ.

Значения ПЭ-1 и АП в КГ были статистически значимо выше, чем при СД1, LADA и СД2. Статистически значимых различий по данным ПЭ-1 и АП при сравнении СД1, LADA и СД2 не выявлено.

Таблица 11. Анализ уровня ферментов поджелудочной железы.

	СД1 (n=114)	LADA (n=17)	СД2 (N=59)	КГ (n=25)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	**2**	**3**	**4**	
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	232,7 [189,4;289,3]	204,7 [180,6;298,4]	254,3 [231,8;300,5]	345,6 [290,8;384,6][1,2,3]	**<0,001 1-4:0,001 2-4:<0,001 3-4:0,001**
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,33 [0,22;0,49]	0,4 [0,2;0,46]	0,34 [0,23;0,49]	0,22 [0,17;0,35]	0,156
Карбонангидраза-2, нг/мл	221 [91;432]	188,5 [71;1295,5]	313 [143,5;760,5]	267,5 [172;446]	0,09
Альфа-амилаза-2, нг/мл	77,4 [25,1;181,6]	120,1 [44;303,15]	54,5 [47,5;169]	57,9 [23,7;161]	0,068
Амилаза панкреатическая, Ед/л	18,2 [13;27,4]	19,1 [15,5;26,4]	21,5 [11,9;32,7]	32,3 [23,5;41][1,3]	**<0,001 1-4:<0,001 2-4: 0,003 3-4:0,026**
Липаза, Ед/л	30,7 [19,4;40,5]	27,9 [20,6;34,1]	32,1 [22,4;43,2]	36,2 [25,7;48,2]	0,071
Альфа-амилаза, Ед/л	56,1 [40,4;77,7]	43,8 [35,1;68,9]	56,4 [41,8;72,2]	67,6 [49,2;81,3]	0,469

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных сравнений - критерий Данна. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/7=0,0071. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа.
1 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД1 (критерий Данна)
2- данный показатель статистически значимо больше, чем при LADA (критерий Данна)
3 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД2 (критерий Данна)

ЭНПЖ, или внешнесекреторная недостаточность ПЖ, определяемая по уровню ПЭ-1 менее 200 мкг/г, была статистически значимо чаще выявлена при СД1 и LADA, чем при СД2 и в КГ **(таблица 12)**. Группы СД1 и LADA, СД2 и КГ были сопоставимы между собой по распространённости ЭНПЖ.

Таблица 12. Частота встречаемости внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

	СД1	LADA	СД2	КГ	p, ТКФ$_2$

	(n=114)		(n=17)		(n=59)		(n=25)		p, ТКФ
	1		2		3		4		**p<0,001**
	%	n	%	n	%	n	%	n	**1-3:0,001**
ЭНПЖ (ПЭ-1 <200 мкг/г)	40	46	41	7	17	10	0	0	**1-4:<0,001** **2-3:0,041** **2-4:<0,001**
	95%ДИ: 31-50%		95%ДИ: 19-67%		95%ДИ: 9-29%		95%ДИ: 0-17%		

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен тест Фримана-Холтона ($ТКФ_2$). Применен точный критерий Фишера (ТКФ). Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. ЭНПЖ - экзокринная недостаточность поджелудочной железы. ПЭ-1 – панкреатическая эластаза-1.

При LADA выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между А-А-2 и АП, ЖСЗЛ и А-А-2. При СД1 отмечалась статистическая тенденция к корреляции между ПЭ-1 и АП, ПЭ-1 и А-А. При СД2 выявлена статистическая тенденция к корреляции между ЖСЗЛ и А-А, А-А-2 и АП, А-А-2 и А-А **(таблица 13)**.

Таблица 13. Корреляционный анализ между уровнями ферментов поджелудочной железы.

	СД1 (n=114)		LADA (n=17)		СД2 (n=59)		КГ (n=25)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ПЭ-1 и ЖСЗЛ	0,020	НЗ	0,098	НЗ	-0,138	НЗ	0,257	НЗ
ПЭ-1 и КА-II	-0,076	НЗ	-0,164	НЗ	0,025	НЗ	-0,323	НЗ
ПЭ-1 и А-А-2	0,159	НЗ	-0,090	НЗ	-0,047	НЗ	0,252	НЗ
ПЭ-1 и АП	*0,217*	*0,041*	-0,143	НЗ	0,208	НЗ	-0,293	НЗ
ПЭ-1 и липаза	0,030	НЗ	-0,345	НЗ	0,082	НЗ	-0,035	НЗ
ПЭ-1 и А-А	*0,220*	*0,039*	-0,002	НЗ	0,099	НЗ	0,346	НЗ
ЖСЗЛ и КА-II	-0,164	НЗ	-0,226	НЗ	0,047	НЗ	-0,256	НЗ
ЖСЗЛ и А-А-2	-0,082	НЗ	*0,661*	**0,00231**	0,154	НЗ	0,379	НЗ
ЖСЗЛ и АП	-0,144	НЗ	0,579	НЗ	-0,085	НЗ	0,389	НЗ
ЖСЗЛ и липаза	-0,008	НЗ	0,123	НЗ	-0,103	НЗ	0,238	НЗ
ЖСЗЛ и А-А	-0,001	НЗ	-0,127	НЗ	*-0,346*	*0,012*	-0,345	НЗ
КА-2 и А-А-2	-0,125	НЗ	-0,147	НЗ	0,242	НЗ	-0,114	НЗ
КА-2 и АП	0,141	НЗ	-0,112	НЗ	0,028	НЗ	-0,035	НЗ
КА-2 и липаза	-0,065	НЗ	0,100	НЗ	0,055	НЗ	-0,079	НЗ

КА-2 и А-А	-0,132	НЗ	0,059	НЗ	0,135	НЗ	0,128	НЗ
А-А-2 и АП	-0,003	НЗ	**0,883**	**<0,001**	*-0,320*	*0,022*	0,084	НЗ
А-А-2 и липаза	-0,034	НЗ	0,181	НЗ	-0,086	НЗ	-0,081	НЗ
А-А-2 и А-А	0,018	НЗ	0,327	НЗ	*-0,325*	*0,025*	-0,050	НЗ
АП и липаза	0,129	НЗ	-0,231	НЗ	0,135	НЗ	0,180	НЗ
АП и А-А	0,147	НЗ	0,123	НЗ	0,211	НЗ	-0,227	НЗ
Липаза и А-А	0,118	НЗ	-0,191	НЗ	0,235	НЗ	-0,117	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/21=0,00238. Значения p в диапазоне между 0,00238 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1. АП - амилаза панкреатическая. КА-2 - карбоангидраза-2. А-А-2 - альфа-амилаз-2. А-А - альфа-амилаза. ЖСЗЛ - желчная сользависимая липаза. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа.

Ни у одного из пациентов с СД2 и у лиц КГ не выявлено уровня АТ к компонентам островковых клеток выше референсных значений (**таблица 14).**

Статистически значимых различий в частоте встречаемости АТ к компонентам островковых клеток при СД1 и LADA не отмечено.

Таблица 14. Частота встречаемости аутоантител к компонентам островковых клеток и их комбинаций.

	СД1 (n=114)		LADA (n=17)		p, ТКФ
	%	n	%	n	
АТ к ICA	63	72	59	10	0,463
АТ к GAD	33	38	24	4	0,591
АТ к IA-2	61	69	53	9	0,742
АТ к ZnT8	48	55	29	5	0,233
АТ к ICA+GAD	29	33	24	4	0,862
АТ к ICA+IA-2	33	38	47	8	0,404
АТ к ICA +ZnT8	32	37	29	5	0,978
АТ к GAD+IA-2	22	25	24	4	0,813
АТ к GAD + ZnT8	20	23	18	3	0,935
АТ к ZnT8+IA-2	38	43	29	5	0,694
АТ к ICA+GAD+ZNT8	20	23	18	3	0,960
АТ к ICA+GAD+IA-2	18	21	24	4	0,866
АТ к ICA+GAD+IA-2+ZnT8	16	18	18	3	0,873

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен точный тест Фишера. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. АТ - аутоантитела.

Выявлены статистически значимые различия по данным уровня исследованных АТ к компонентам островковых клеток при СД1, LADA, СД2 и в КГ **(таблица 15)**.

Уровни всех исследованных АТ у пациентов с СД1 и LADA были статистически значимо выше, чем при СД2 и в КГ. При сравнении данных у пациентов с СД1 и LADA статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 15. Анализ уровня аутоантител к компонентам островковых клеток.

	СД1 (n=114)	LADA (n=17)	СД2 (N=59)	КГ (n=25)	p, ANOVA K-W, p, d-test
АТ к ZnT8, Ед/мл	13,1 [6,3;133,3]	56,6 [7,9;429,5]	5,1 [3,4;6,8][1,2]	6,4 [4,2;7,3][1,2]	**<0,001** **1-3: <0,001** **1-4: 0,001** **2-3: <0,001** **2-4: 0,004**
АТ к IA-2, Ед/мл	6 [3,1;77,1]	9,9 [1,8;262,9]	2,9 [1,7;4,1][1,2]	4,5 [3,2;6,1][1,2]	**<0,001** **1-3:<0,001** **1-4:0,003** **2-3:0,005** **2-4:0,006**
АТ к GAD, Ед/мл	47,1 [3,7;519,6]	2700,7 [43,5;4149,2][1]	3,4 [1,2;5,5][1,2]	0,9 [0,5;5,3][1,2]	**<0,001** **1-3:<0,001** **1-4:0,001** **2-3:<0,001** **2-4:<0,001**
АТ к ICA, Ед/мл	0,6 [0,3;11,1]	0,7 [0,4;8,9]	0,4 [0,3;0,6][1,2]	0,4 [0,3;0,6][1,2]	**<0,001** **1-3:0,016** **1-4:0,019** **2-3:0,035** **2-4:0,029**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных сравнений - критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/4=0,0125. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. АТ - антитела.
1 - данный показатель статистически значимо меньше, чем при СД1 (критерий Данна)
2- данный показатель статистически значимо меньше, чем при LADA (критерий Данна)

При LADA выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между уровнями АТ к IA-2 и ICA, IA-2 и ZnT8 **(таблица 16)**. При СД1 отмечена

статистическая тенденция к корреляции между уровнями АТ к ICA и GAD, GAD и ZnT8, ZnT8 IA-2.

Таблица 16. Корреляционный анализ между величинами аутоантител к компонентам островковых клеток.

	СД1 (n=114)		LADA (n=17)	
	r	p	r	p
АТ к ZnT8 и АТ к ICA	0,092	НЗ	0,391	НЗ
АТ к ZnT8 и АТ к GAD	*0,196*	*0,042*	0,382	НЗ
АТ к ZnT8 и АТ к IA-2	*0,253*	*0,012*	*0,524*	**0,006**
АТ к ICA и АТ к GAD	*0,486*	*0,009*	-0,135	НЗ
АТ к ICA и АТ к IA-2	-0,121	НЗ	*0,580*	**0,005**
АТ к IA-2 и АТ к GAD	-0,028	НЗ	0,104	НЗ

Примечания: Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. Данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,0083. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. АТ - аутоантитела.

У пациентов с СД2 и у лиц в КГ не выявлено уровня С-пептида ниже референсного интервала **(таблица 17)**. У большей части пациентов с LADA определен остаточный уровень С-пептида. У пациентов с СД1 минимальный уровень С-пептида выявлялся статистически значимо чаще, чем при LADA.

Таблица 17. Частота встречаемости сохранной, остаточной и минимальной секреции инсулина.

Уровень С-пептида	СД1 (n=114)		LADA (n=17)		СД2 (n=59)		КГ (n=25)		p, x^2-test* p, ТКФ
	1		2		3		4		
	%	n	%	n	%	n	%	n	
>1,1 нг/мл	13,16	15	23,53	4	100	59	100	25	**<0,001** **1-3:<0,001** **1-4:<0,001** **2-3:<0,001** **2-4:<0,001**
1,1-0,09 нг/мл	28,95	33	52,94	9	0	0	0	0	**<0,001** **1-3: <0,001**

									1-4: 0,003 **2-4: <0,001**
<0,09 нг/мл	57,89	66	23,53	4	0	0	0	0	**<0,001** **1-2:0,009** **2-3:0,0018** **2-4:0,021**

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен критерий хи-квадрат. Применен точный тест Фишера. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа.
** подсчет в таблице 2x4 ТКФ$_2$ был невозможен, так как N более 120, в итоге - тест хи-квадрат для общего сравнения, а для попарного - точный тест Фишера.*

Выявлены статистически значимые различия по данным уровня С-пептида при СД1, LADA, СД2 и в КГ (**Таблица 18)**.

Уровни С-пептида натощак были статистически значимо ниже при СД1 и LADA, чем при СД2 и в КГ. При сравнении показателей при СД1 и LADA, а также при СД2 и в КГ, статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 18. Анализ данных секреции инсулина.

	СД1 (n=114)	LADA (n=17)	СД2 (n=59)	КГ (n=25)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	**<0,001** **1-3: <0,001** **1-4: <0,001** **2-3: <0,001** **2-4: <0,001**
С-пептид, нг/мл	0,01 [0,01;0,73]	0,33 [0,12;1,07]	2,7 [2,19;3,15][1,2]	2,43 [1,98;2,88][1,2]	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных сравнений - критерий Данна. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа.
1 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД1 (критерий Данна)
2- данный показатель статистически значимо больше, чем при LADA (критерий Данна)

Выявлены статистически значимые различия по данным уровня гликированного гемоглобина у пациентов с СД1, LADA, СД2 и в КГ **(таблица 19)**.

Уровень гликированного гемоглобина был статистически значимо ниже в КГ по сравнению с данными пациентов с СД1, LADA и СД2. При сравнении уровня HbA1c при СД1, LADA и СД2 статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 19. Анализ данных углеводного обмена.

	СД1 (n=114)	LADA (n=17)	СД2 (n=59)	КГ (n=25)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	**<0,001**
HbA1c, %	8,4 [7,2;10,4]	8,6 [7,9;11,2]	8,5 [7,9;10,1]	5,1 [4,9;5,2][1,2,3]	**1-4:<0,001** **2-4: <0,001** **3-4: <0,001**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных сравнений - критерий Данна. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. HbA1c - гликированный гемоглобин.
1 - данный показатель статистически значимо меньше, чем при СД1 (критерий Данна)
2- данный показатель статистически значимо меньше, чем при LADA (критерий Данна)
3 - данный показатель статистически значимо меньше, чем при СД2 (критерий Данна)

При СД2 выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между показателями углеводного обмена и секреции инсулина (**Таблица 20).**

Таблица 20. Корреляционный анализ между уровнем С-пептида и гликированного гемоглобина.

	СД1 (n=114)		LADA (n=17)		СД2 (n=59)		КГ (n=25)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
С-пептид и HbA1c	-0,151		0,167		**0,371**	**0,029**	0,116	

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. HbA1c - гликированный гемоглобин.

Уровень АТ к ЛФ более 10 нг/мл статистически значимо чаще определялся при СД1, чем при СД2 и в КГ **(таблица 21)**. Уровень IgG4 выше референсного интервала статистически значимо чаще определялся при СД1, чем при СД2, а частота определения уровня АТ к ПКЖ и ЯА была сопоставима во всех группах.

Таблица 21. Частота встречаемости уровня маркеров аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта выше референсного интервала.

	СД1 (n=114)		LADA (n=17)		СД2 (n=59)		КГ (n=25)		p, ТКФ$_2$ p, ТКФ
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
АТ к лактоферрину	26	25	1	6	0	0	0	0	**<0,001** **1-3:<0,001** **1-4:0,018**
	95%ДИ: 16-32%		95%ДИ: 1-30%		95%ДИ: 0-8%		95%ДИ: 0-17%		
IgG4	21	18	1	6	1	2	2	8	**0,011** **1-3:0,004**
	95%ДИ: 16-32%		95%ДИ: 1-30%		95%ДИ: 1-10%		95%ДИ: 1-28%		
АТ к ПКЖ	37	33	7	41	11	19	7	28	0,23
АТ к ЯА	3	3	1	6	0	0	0	0	0,439

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен тест Фримана-Холтона (ТКФ$_2$). Применен точный тест Фишера (ТКФ). После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/4=0,0125. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АТ к ПКЖ - антитела к париетальным клеткам желудка. АТ к ЯА - антитела к ядерным антигенам. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. АТ - аутоантитела.

Выявлены статистически значимые различия в уровне АТ к ЛФ при СД1, LADA, СД2 и в КГ **(таблица 22)**. У пациентов с LADA уровень АТ к ЛФ был статистически значимо меньше, чем при СД1 и в КГ. При сравнении уровня АТ к ПКЖ, АЯА и IgG4 статистически значимых различий у пациентов с СД1, LADA, СД2 и в КГ не было выявлено.

Таблица 22. Анализ уровня маркеров аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

	СД1 (n=114)	LADA (n=17)	СД2 (n=59)	КГ (n=25)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	
IgG4, г/л	0,7 [0,38;1,18]	0,5 [0,22;0,83]	0,5 [0,3;0,8]	0,73 [0,5;0,9]	0,060
АТ к лактоферрину,	5,8	2,1	4,5	5,2	**<0,001**

нг/мл	[3,1;8,4]	[1,7;4,2][1,4]	[3,2;6,2]	[3,1;7,4]	**1-2:<0,001 2-4:0,028**
АТ к париетальным клеткам желудка, Ед/мл	5,5 [2,4;27,7]	7,6 [1,6;136,6]	5,5 [3,5;8,3]	5,3 [2,9;9,6]	0,988
АТ к ядерным антигенам, Ед/мл	0,6 [0,4;0,7]	0,5 [0,3;0,7]	0,4 [0,3;0,5]	0,4 [0,2;0,7]	0,304

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных сравнений - критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/4=0,0125. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. АТ - аутоантитела.
1 - данный показатель статистически значимо меньше, чем при СД1 (критерий Данна)
4- данный показатель статистически значимо меньше, чем в КГ (критерий Данна)

Статистически значимой корреляционной связи между уровнями маркеров АИЗ ЖКТ при СД1, LADA, СД2 и в КГ выявлено не было **(таблица 23)**. Между IgG4 и А-ЛФ при СД1, а также IgG4, А-ЛФ и АТ к ПКЖ, А-ЛФ и АЯА при СД2 выявлена статистическая тенденция к корреляции.

Таблица 23. Корреляционный анализ между уровнем маркеров аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

	СД1 (n=114)		LADA (n=17)		СД2 (n=59)		КГ (n=25)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
IgG4 и АТ к лактоферрину	*0,347*	*0,015*	0,374	НЗ	0,177	НЗ	-0,009	НЗ
IgG4 и АТ к париетальным клеткам желудка	0,052	НЗ	-0,025	НЗ	*0,331*	*0,026*	0,134	НЗ
IgG4 и АТ к ядерным антигенам	0,027	НЗ	0,058	НЗ	-0,079	НЗ	-0,102	НЗ
АТ к лактоферрину и АТ к париетальным клеткам желудка	<0,001	НЗ	0,220	НЗ	*0,385*	*0,011*	-0,117	НЗ
АТ к лактоферрину и АТ к ядерным антигенам	0,177	НЗ	0,093	НЗ	*0,405*	*0,0089*	-0,079	НЗ
АТ к париетальным клеткам желудка и АТ к ядерным антигенам	0,020	НЗ	0,103	НЗ	-0,012	НЗ	-0,304	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,0083. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. АТ - аутоантитела.

Выявлены статистически значимые различия по данным ТГ и альбумина при СД1, LADA, СД2 и в КГ (**таблица 24)**. Кроме того, отмечена статистическая тенденция к различиям по данным ХО. Значения ХО были статистически значимо выше при LADA по сравнению с СД1 и КГ. При СД2 уровни ТГ и альбумина были статистически значимо выше по сравнению с СД1.

Таблица 24. Анализ уровня маркеров пищевого статуса.

	СД1 (n=114)	LADA (n=17)	СД2 (n=59)	КГ (n=25)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	
25 (OH) D, нг/мл	18,1 [11,6;25]	18,7 [12,6;26,9]	14,3 [11,2;19,4]	16,5 [9,2;19,3]	0,058
Холестерин общий, ммоль/л	4,8 [4,2;5,9]	5,9 [5,1;7,1][1,4]	5,5 [4,4;6,4]	4,8 [4,6;5,2]	*0,010* **1-2:0,033** **2-4:0,030**
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4;3,6]	3,75 [3,1;4,6]	3,3 [2,6;4,2]	3,3 [2,7;3,7]	0,022
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3;1,8]	1,45 [1,2;2,3]	1,4 [1,2;1,7]	1,3 [1,2;1,5]	0,039
Триглицериды, ммоль/л	0,9 [0,6;1,4]	1,15 [0,8;1,8]	1,3 [0,9;1,9][1]	1,1 [0,5;1,5]	**0,0051** **1-3: 0,005**
Гемоглобин, г/л	139,5 [129;151]	143 [136;155,5]	147 [134;156]	136 [129;153]	0,127
Общий белок, г/л	72,5 [69;76]	72 [70;76]	75 [72;78]	75 [72;77]	0,044
Альбумин, г/л	43 [39;47]	45 [42;47]	46 [44;49][1]	44 [42;47]	**0,002** **1-3: 0,001**
Кальций общий, ммоль/л	2,37 [2,29;2,43]	2,37 [2,32;2,45]	2,36 [2,3;2,45][1]	2,34 [2,28;2,42]	0,604

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных сравнений - критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/9=0,0056. Значения p в диапазоне между 0,0056 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа.
1 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД1 (критерий Данна)
4 - данный показатель статистически значимо больше, чем в КГ (критерий Данна)

При проведении корреляционного анализа между показателями пищевого статуса при СД1, СД2, LADA и в КГ выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между ХО и ЛПНП **(таблица 25)**. При СД1 и LADA отмечена статистически значимая прямая корреляционная связь между ОБ и альбумином.

При СД2 обратная статистически значимая корреляционная связь между ЛПВП и ТГ и прямая - между ЛПВП и КО. В КГ выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между ХО и ЛПНП, ХО и ТГ, а также статистически значимая обратная корреляционная связь между ХО и ЛПВП, ЛПНП и ЛПВП.

В случае анализа остальных пар статистически значимой корреляционной связи выявлено не было, однако, наблюдалась статистическая тенденция к корреляции при СД1 между 25 (OH) D и ЛПВП, ХО и ТГ, ЛПНП и ТГ, ТГ и Гб, Гб и ОБ, Гб и альбумином, Гб и КО, ОБ и КО, альбумином и КО, ЛПВП и ТГ, при LADA между ЛПВП и КО, Гб и ОБ, Гб и альбумином, ОБ и КО, ЛПВП и ТГ, ТГ и КО, при СД2 между ЛПНП и ТГ, ЛПНП и ТГ, ЛПНП и ОБ, Гб и ТГ, Гб и альбумином и в КГ между ЛПНП и ТГ, ЛПВП и альбумином, ЛПНП и альбумином, ЛПВП и ТГ, ТГ и альбумином.

Таблица 25. Корреляционный анализ между уровнем маркеров пищевого статуса.

	СД1 (n=114)		LADA (n=17)		СД2 (n=59)		КГ (n=25)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
25 (OH) D и холестерин общий	0,073	НЗ	-0,026	НЗ	0,062	НЗ	-0,053	НЗ
25 (OH) D и ЛПНП	0,020	НЗ	0,057	НЗ	0,023	НЗ	0,107	НЗ
25 (OH) D и ЛПВП	0,203	НЗ	0,232	НЗ	0,130	НЗ	-0,042	НЗ
25 (OH) D и триглицериды	-0,179	НЗ	0,116	НЗ	-0,054	НЗ	-0,239	НЗ
25 (OH) D и гемоглобин	0,115	НЗ	-0,186	НЗ	-0,084	НЗ	-0,135	НЗ
25 (OH) D и общий белок	0,112	НЗ	0,009	НЗ	-0,131	НЗ	0,019	НЗ
25 (OH) D и альбумин	0,174	НЗ	-0,095	НЗ	-0,092	НЗ	-0,167	НЗ
25 (OH) D и кальций общий	-0,020	НЗ	0,113	НЗ	-0,18	НЗ	-0,264	НЗ
Холестерин общий и ЛПНП	**0,916**	**<0,001**	**0,931**	**<0,001**	**0,934**	**<0,001**	**0,91**	**<0,001**
Холестерин общий и ЛПВП	0,022	НЗ	0,189	НЗ	0,025	НЗ	**-0,608**	**<0,001**
Холестерин общий и триглицериды	*0,548*	*0,0019*	-0,068	НЗ	*0,584*	*0,001*	**0,626**	**<0,001**
Холестерин общий и гемоглобин	0,077	НЗ	0,409	НЗ	0,125	НЗ	0,391	НЗ

Холестерин общий и общий белок	0,099	НЗ	0,389	НЗ	0,262	НЗ	-0,249	НЗ
Холестерин общий и альбумин	0,005	НЗ	0,197	НЗ	0,07	НЗ	-0,423	НЗ
Холестерин общий и кальций общий	0,152	НЗ	0,469	НЗ	0,068	НЗ	0,003	НЗ
ЛПНП и ЛПВП	-0,157	НЗ	0,009	НЗ	0,108	НЗ	**-0,762**	**<0,001**
ЛПНП и триглицериды	*0,474*	*0,019*	0,129	НЗ	*0,559*	*0,0037*	*0,572*	*0,0018*
ЛПНП и гемоглобин	0,052	НЗ	0,519	НЗ	0,040	НЗ	0,318	НЗ
ЛПНП и общий белок	0,063	НЗ	0,340	НЗ	*0,304*	*0,021*	-0,079	НЗ
ЛПНП и альбумин	-0,003	НЗ	0,210	НЗ	-0,022	НЗ	*-0,471*	*0,0028*
ЛПНП и кальций общий	0,127	НЗ	0,347	НЗ	0,001	НЗ	-0,025	НЗ
ЛПВП и триглицериды	*-0,377*	*0,028*	**-0,787**	**<0,001**	*-0,404*	*0,010*	*-0,467*	*0,0035*
ЛПВП и гемоглобин	-0,174	НЗ	0,168	НЗ	-0,265	НЗ	-0,323	НЗ
ЛПВП и общий белок	0,072	НЗ	0,435	НЗ	-0,146	НЗ	0,071	НЗ
ЛПВП и альбумин	0,147	НЗ	0,437	НЗ	-0,175	НЗ	*0,397*	*0,0098*
ЛПВП и кальций общий	-0,073	НЗ	**0,622**	**<0,001**	0,001	НЗ	0,043	НЗ
Триглицериды и гемоглобин	*0,307*	*0,0092*	-0,116	НЗ	*0,381*	*0,016*	0,250	НЗ
Триглицериды и общий белок	0,018	НЗ	-0,243	НЗ	0,076	НЗ	-0,127	НЗ
Триглицериды и альбумин	-0,093	НЗ	-0,303	НЗ	0,204	НЗ	*-0,408*	*0,012*
Триглицериды и кальций общий	0,180	НЗ	*-0,596*	*0,0024*	0,204	НЗ	0,029	НЗ
Гемоглобин и общий белок	*0,336*	*0,021*	*0,59*	*0,0023*	-0,156	НЗ	-0,314	НЗ
Гемоглобин и альбумин	*0,379*	*0,012*	*0,640*	НЗ	*0,354*	*0,025*	-0,259	НЗ
Гемоглобин и кальций общий	*0,284*	*0,043*	0,25	НЗ	0,175	НЗ	0,019	НЗ
Общий белок и альбумин	**0,759**	**<0,001**	**0,901**	**<0,001**	0,561	НЗ	0,147	НЗ
Общий белок и кальций общий	*0,407*	*0,0017*	*0,499*	НЗ	-0,079	НЗ	0,043	НЗ
Альбумин и кальций общий	*0,355*	*0,018*	0,466	НЗ	0,126	НЗ	-0,062	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/36=0,0013. Значения p в диапазоне между 0,0013 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа.

3.1.4 Заключение по разделу 3.1

Таким образом, объем и размеры поджелудочной железы при СД1 были статистически значимо меньше, чем при СД2 и в контрольной группе. При сравнении данных показателей при СД1 и LADA статистически значимых различий выявлено не было. Уровни ПЭ-1 были статистически значимо меньше, чем при LADA, СД-2 и в КГ. При СД1 уровни IgG4 и АТ к ЛФ выше референсного интервала определялись чаще, чем при СД2.

3.2. Ассоциация данных лабораторных и инструментальных методов исследования при СД1, LADA, СД2 и в КГ

3.2.1 Анализ панкреатической эластазы-1 с данными лабораторных и инструментальных методов исследования при СД1, LADA, СД2 и в КГ

С целью оценки ассоциации основного диагностического фермента ЭНПЖ - ПЭ-1 с данными лабораторных и инструментальных методов исследования, проведен корреляционный анализ при СД1, LADA, СД2 и в КГ **(таблица 26)**.

Статистически значимой корреляционной связи не выявлено, однако, при СД1 наблюдалась статистическая тенденция к корреляции между ПЭ-1 и ОПЖ, ОПЖ/ИМТ, ОПЖ/ППТ, АТ к ПКЖ, С-пептидом, гемоглобином и альбумином, а при LADA – между ПЭ-1 и общим белком, альбумином.

Таблица 26. Корреляционный анализ уровня панкреатической эластазы-1 с данными лабораторных и инструментальных методов исследования.

	СД1 - ПЭ-1		LADA - ПЭ-1		СД2 - ПЭ-1		КГ - ПЭ-1	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ОПЖ	*0,416*	*0,009*	0,461	НЗ	0,041	НЗ	0,014	НЗ
ОПЖ/ППТ	*0,381*	*0,023*	0,265	НЗ	0,071	НЗ	-0,007	НЗ
ОПЖ/ИМТ	*0,37*	*0,017*	0,377	НЗ	0,003	НЗ	0,089	НЗ
Головка ПЖ	0,121	НЗ	-0,231	НЗ	0,108	НЗ	-0,041	НЗ
Тело ПЖ	0,022	НЗ	-0,190	НЗ	0,204	НЗ	-0,053	НЗ
Хвост ПЖ	0,141	НЗ	-0,063	НЗ	0,074	НЗ	0,273	НЗ
IgG4	-0,115	НЗ	0,217	НЗ	-0,172	НЗ	-0,054	НЗ
АТ к лактоферрину	-0,058	НЗ	0,192	НЗ	-0,056	НЗ	-0,036	НЗ
АТ к париетальным	-0,014	0,033	-0,147	НЗ	-0,047	НЗ	-0,102	НЗ

клеткам желудка								
АТ к ядерным антигенам	0,108	НЗ	-0,022	НЗ	-0,059	НЗ	-0,086	НЗ
АТ к ZnT8	0,025	НЗ	0,112	НЗ	-0,069	НЗ	0,162	НЗ
АТ к IA-2	-0,169	НЗ	0,147	НЗ	0,181	НЗ	0,017	НЗ
АТ к GAD	0,182	НЗ	-0,379	НЗ	0,236	НЗ	0,060	НЗ
АТ к ICA	0,159	НЗ	0,332	НЗ	-0,044	НЗ	-0,253	НЗ
С-пептид	0,123	0,020	0,197	НЗ	0,042	НЗ	-0,131	НЗ
HbA1c	-0,048	НЗ	-0,046	НЗ	0,047	НЗ	0,084	НЗ
25 (OH) D	-0,054	НЗ	0,186	НЗ	0,126	НЗ	0,104	НЗ
Холестерин общий	0,068	НЗ	0,001	НЗ	0,196	НЗ	-0,236	НЗ
ЛПНП	0,040	НЗ	0,198	НЗ	0,138	НЗ	-0,297	НЗ
ЛПВП	0,032	НЗ	-0,130	НЗ	-0,123	НЗ	0,262	НЗ
Триглицериды	0,059	НЗ	0,062	НЗ	0,057	НЗ	0,039	НЗ
Гемоглобин	*0,338*	*0,010*	0,419	НЗ	-0,206	НЗ	-0,101	НЗ
Кальций общий	0,040	НЗ	0,449	НЗ	-0,032	НЗ	-0,099	НЗ
Общий белок	0,166	НЗ	*0,502*	*0,006*	0,051	НЗ	-0,121	НЗ
Альбумин	*0,224*	*0,027*	*0,512*	*0,0048*	-0,028	НЗ	0,102	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/25=0,002. Значения p в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. АТ - антитела. HbA1c - гликированный гемоглобин.

При СД1 ОПЖ был статистически значимо меньше у пациентов с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, а также, кроме того, отмечена статистическая тенденция к более низким значениям ОПЖ/ППТ и ОПЖ/ИМТ у данных пациентов **(таблица 27)**. При сравнении размеров головки, тела и хвоста ПЖ статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 27. Анализ данных инструментальных методов исследования при наличии и отсутствии экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

	ПЭ-1> 200 мкг/г (n=47)	ПЭ-1 <200 мкг/г (n=31)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	33,6 [23,6;41,7]	24,4 [19,3;32,2]	**0,004**
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	17,95 [13,96;21,91]	14,1 [11,39;18,14]	*0,015*

ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,34 [1,08;1,65]	1,06 [0,87;1,32]	*0,014*
Головка ПЖ, мм	20 [16;23]	19 [17;23]	0,943
Тело ПЖ, мм	13 [9;17]	15 [10;17]	0,807
Хвост ПЖ, мм	19 [14;22]	17 [15;19]	0,450

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,008. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа.

Не выявлено статистически значимых различий по данным уровня ферментов, АТ к компонентам островковых клеток, маркеров пищевого статуса и АИЗ ЖКТ при ПЭ-1 более или менее 200 мкг/г у пациентов с СД1, однако, отмечена статистическая тенденция к более низким показателям гемоглобина у пациентов с ЭНПЖ (**таблица 28)**.

Таблица 28. Анализ данных лабораторных методов исследования при наличии и отсутствии экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

	ПЭ-1> 200 мкг/г (n=68)	ПЭ-1 <200 мкг/г (n=46)	p, M-W U-test
Амилаза панкреатическая, Ед/л	18,2 [13,8;28,3]	17,2 [10;25,1]	0,192
Альфа-амилаза, Ед/л	57,2 [39,8;81,5]	49,3 [45,6;76,4]	0,613
Липаза, Ед/л	32,5 [20,7;40,5]	30,7 [18,5;40]	0,605
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,32 [0,22;0,48]	0,35 [0,23;0,52]	0,592
Карбоангидраза-2, нг/мл	225 [91;382]	216 [84;446]	0,820
Альфа-амилаза-2, нг/мл	102,5 [31,2;181,6]	46,9 [22,6;207,4]	0,203
АТ к ICA, Ед/мл	0,8 [0,3;12,1]	0,55 [0,35;5,6]	0,126
АТ к GAD, Ед/мл	78 [5,4;810]	14,8 [0,7;113,4]	0,090
АТ к IA-2, Ед/мл	5,6 [3;51,5]	14,2 [3,6;172,6]	0,100
АТ к ZnT8, Ед/мл	16,6 [6,4;220,7]	13,9 [6,7;56,3]	0,612
С-пептид, нг/мл	0,11 [0,01;0,83]	0,01 [0,01;0,27]	0,089
HbA1c, %	7,9 [7,2;9,4]	8,9 [7,5;10,6]	0,077
25 (OH) D, нг/мл	17,7 [11,6;25,4]	19,4 [11,7;25]	0,950
Холестерин общий, ммоль/л	5 [4,2;6]	4,8 [4,2;6]	0,749
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,5;3,6]	2,95 [2,3;4,3]	0,874
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3;1,8]	1,6 [1,2;1,75]	0,928
Триглицериды, ммоль/л	0,9 [0,6;1,4]	0,75 [0,6;1,4]	0,59
Гемоглобин, г/л	143 [132;154]	133 [126;147]	*0,018*
Общий белок, г/л	73 [69;77]	72 [69;74]	0,288
Альбумин, г/л	43 [40;47]	43 [39;47]	0,687
Кальций общий, ммоль/л	2,36 [2,29;2,41]	2,37 [2,3;2,47]	0,784
IgG4, г/л	0,7 [0,36;1,12]	0,76 [0,45;1,64]	0,375

АТ к лактоферрину, нг/мл	5,8 [3,2;8,1]	6,6 [3,2;12,6]	0,493
АТ к ядерным антигенам, Ед/мл	0,4 [0,3;0,56]	0,4 [0,34;0,5]	0,990
АТ к париетальным клеткам желудка, Ед/мл	4,5 [2,4;21,3]	15,05 [2,6;35,1]	0,896

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/23=0,002. Значения p в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. АТ - антитела. HbA1c - гликированный гемоглобин. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1.

У пациентов с LADA не выявлено статистически значимых различий по данным лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с ЭНПЖ или без нее **(таблицы 29, 30)**.

Таблица 29. Анализ данных инструментальных методов исследования при наличии и отсутствии экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых.

	ПЭ-1> 200 мкг/г (n=9)	ПЭ-1 <200 мкг/г (n=6)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	39,7 [34,7;43,1]	25,4 [21,2;27,2]	0,051
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	17 [14,27;20,4]	20,14 [18,84;25,03]	0,143
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,02 [0,98;1,27]	1,55 [1,29;1,89]	0,193
Головка ПЖ, мм	20 [17;26]	21 [19;26]	0,935
Тело ПЖ, мм	15 [11;17]	15 [12;16]	0,745
Хвост ПЖ, мм	19 [16;22]	18 [16;23]	0,626

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,008. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа.

Таблица 30. Анализ данных лабораторных методов исследования при наличии и отсутствии экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых.

	ПЭ-1> 200 мкг/г (n=10)	ПЭ-1 <200 мкг/г (n=7)	p, M-W U-test
Амилаза панкреатическая, Ед/л	29,8 [23,2;40,7]	26,4 [17,3;35,2]	0,121
Альфа-амилаза, Ед/л	48,4 [38,9;74,7]	43,6 [35,4;68,9]	0,948
Липаза, Ед/л	29,1 [25;50,8]	27,2 [23;49,5]	0,746
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,33 [0,26;0,45]	0,34 [0,22;0,41]	0,684
Карбоангидраза-2, нг/мл	989 [296,9;2100]	1404 [130;1602]	0,329

Альфа-амилаза-2, нг/мл	170,5 [101;309,6]	152,5 [91,6;253,5]	0,626
АТ к ICA, Ед/мл	0,9 [0,2;4,4]	0,7 [0,4;4,1]	0,305
АТ к GAD, Ед/мл	1800,5 [1456,9;4160,3]	3446,1 [2187,5;4149;2]	0,353
АТ к IA-2, Ед/мл	67,8 [23,7;289,6]	37 [3,1;260,3]	0,807
АТ к ZnT8, Ед/мл	45,8 [10,7;370,2]	16,7 [7,9;429,5]	0,961
С-пептид, нг/мл	0,56 [0,21;1,2]	0,33 [0,12;0,71]	0,187
HbA1c, %	7,3 [6,9;9,8]	8,6 [7,1;13,4]	0,157
25 (OH) D, нг/мл	18,6 [10,7;28,5]	15,3 [9,6;18,7]	0,906
Холестерин общий, ммоль/л	5,4 [5,9;6,5]	5,9 [4,8;6,9]	0,561
ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,5;4,1]	3,6 [2,8;4,4]	0,196
ЛПВП, ммоль/л	2,1 [1,5;2,6]	2,3 [1,7;2,4]	0,664
Триглицериды, ммоль/л	0,9 [0,6;1,5]	0,9 [0,8;1,8]	0,328
Гемоглобин, г/л	137 [133;140]	140 [135;142]	0,379
Общий белок, г/л	75 [72;79]	71 [69;77]	0,353
Альбумин, г/л	48 [43;50]	45 [40;47]	0,458
Кальций общий, ммоль/л	2,35 [2,3;2,43]	2,32 [2,28;2,45]	0,591
IgG4, г/л	0,59 [0,32;0,78]	0,45 [0,24;0,57]	0,893
АТ к лактоферрину, нг/мл	2,4 [1,7;5,4]	2,7 [1,4;6,3]	0,732
АТ к париетальным клеткам желудка, Ед/мл	6,7 [5,2;97,5]	17,8 [8,5;149,3]	0,074

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/23=0,002. Значения p в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. АТ - аутоантитела. HbA1c - гликированный гемоглобин. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1.

При СД2 статистически значимых различий не выявлено, однако, отмечена статистическая тенденция к более низким показателям АП, АТ к GAD и АТ к ЛФ у пациентов со сниженной внешнесекреторной функцией **(таблицы 31,32)**.

Таблица 31. Анализ данных инструментальных методов исследования при наличии и отсутствии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

	ПЭ-1> 200 мкг/г (n=41)	ПЭ-1 <200 мкг/г (n=7)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	52,1 [47,9;55,7]	45 [42,8;49,3]	0,405
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	27,54 [23,89;30,67]	22,89 [19,8;24,53]	0,460
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,74 [1,59;1,93]	1,58 [1,37;1,77]	0,444
Головка ПЖ, мм	25 [22;27]	21 [19;24]	0,265
Тело ПЖ, мм	20 [18;22]	17 [15;19]	0,170
Хвост ПЖ, мм	23 [19;26]	20 [17;22]	0,906

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,0083. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1. ПЖ - поджелудочная железа.

Таблица 32. Анализ данных лабораторных методов исследования при наличии и отсутствии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

	ПЭ-1> 200 мкг/г (n=49)	ПЭ-1 <200 мкг/г (n=10)	p, M-W U-test
Амилаза панкреатическая, Ед/л	30,6 [17,8;43,6]	*19,4 [9,2;21,5]*	*0,020*
Альфа-амилаза, Ед/л	59,7 [34,7;70,4]	39,2 [29,7;50,4]	0,159
Липаза, Ед/л	35,2 [23,7;47,8]	25,6 [18,9;38,5]	0,260
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,33 [0,25;0,41]	0,31 [0,22;0,49]	0,407
Карбоангидраза-2, нг/мл	300,7 [210,4;800,2]	347 [168,9;600,7]	0,334
Альфа-амилаза-2, нг/мл	57,9 [49,1;178,5]	35,9 [29,5;200,1]	0,852
АТ к ICA, Ед/мл	0,5 [0,3;0,6]	0,3 [0,1;0,7]	0,381
АТ к GAD, Ед/мл	*6,4 [3,5;8,3]*	3,1 [0,9;4,4]	*0,010*
АТ к IA-2, Ед/мл	2,4 [1,3;3,7]	3,5 [1,8;5,3]	0,298
АТ к ZnT8, Ед/мл	5,7 [2,3;8,1]	6,8 [3,3;7,5]	0,330

С-пептид, нг/мл	2,9 [2,1;3,5]	2,5 [1,6;3,3]	0,920
HbA1c, %	8,4 [7,6;10,3]	8,8 [7,3;11,5]	0,373
25 (OH) D, нг/мл	18,5 [11,2;20,1]	14,1 [9,5;19,2]	0,344
Холестерин общий, ммоль/л	5,5 [4,2;6,3]	5,7 [4,4;6,9]	0,395
ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,6;3,9]	3,6 [2,8;4,4]	0,934
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2;1,6]	1,1 [0,9;1,6]	1,0
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,1;1,9]	1,1 [0,9;1,4]	0,818
Гемоглобин, г/л	147 [134;160]	130 [126;145]	0,808
Общий белок, г/л	75 [72;78]	73 [69;77]	0,912
Альбумин, г/л	46 [43;49]	41 [39;44]	0,142
Кальций общий, ммоль/л	2,36 [2,31;2,45]	2,31 [2,29;2,38]	0,710
IgG4, г/л	0,5 [0,2;0,8]	0,7 [0,33;1,0]	0,751
АТ к лактоферрину, нг/мл	4,8 [2,9;6,2]	3,7 [1,3;5,9]	*0,020*
АТ к париетальным клеткам желудка, Ед/мл	5,5 [3,4;9,0]	4,9 [1,7;7,5]	0,630

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/23=0,002. Значения p в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АТ - аутоантитела. HbA1c - гликированный гемоглобин. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1.

3.2.2 Анализ объема поджелудочной железы с данными лабораторных и инструментальных методов исследования при СД1, LADA, СД2 и в КГ

При СД1, СД2 и LADA статистически значимой корреляционной связи между величинами объема ПЖ и данными лабораторных и инструментальных методов исследования не выявлено, однако, при СД1 отмечена статистическая тенденция к корреляции ОПЖ с размерами головки, тела, хвоста ПЖ, ПЭ-1 и С-пептидом (**Таблица 33**).

Таблица 33. Корреляционный анализ между объемом поджелудочной железы с данными размеров поджелудочной железы и лабораторных методов исследования.

	СД1 - ОПЖ		LADA - ОПЖ		СД2 - ОПЖ		КГ - ОПЖ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Головка ПЖ	*0,619*	*0,0057*	0,092	НЗ	0,040	НЗ	0,105	НЗ
Тело ПЖ	*0,498*	*0,0076*	-0,121	НЗ	0,108	НЗ	0,073	НЗ
Хвост ПЖ	*0,504*	*0,0068*	-0,110	НЗ	0,059	НЗ	0,137	НЗ
Панкреатическая эластаза-1	*0,416*	*0,011*	0,161	НЗ	0,041	НЗ	0,014	НЗ
Амилаза панкреатическая	0,089	НЗ	0,057	НЗ	0,105	НЗ	0,152	НЗ
Липаза	0,138	НЗ	0,008	НЗ	-0,036	НЗ	-0,082	НЗ
Альфа-амилаза	0,098	НЗ	0,156	НЗ	0,080	НЗ	0,027	НЗ
Альфа-амилаза-2	0,12	НЗ	0,109	НЗ	0,012	НЗ	0,201	НЗ
Карбонангидраза-2	0,023	НЗ	0,028	НЗ	0,092	НЗ	0,091	НЗ
Желчная соль-зависимая липаза	0,104	НЗ	-0,078	НЗ	-0,063	НЗ	0,054	НЗ
С-пептид	*0,656*	*0,008*	0,025	НЗ	0,203	НЗ	0,061	НЗ
HbA1c	-0,151	НЗ	-0,113	НЗ	-0,066	НЗ	0,083	НЗ
АТ к ICA	0,196	НЗ	0,206	НЗ	0,168	НЗ	0,217	НЗ
АТ к GAD	0,182	НЗ	0,174	НЗ	0,123	НЗ	-0,010	НЗ
АТ к IA-2	-0,061	НЗ	-0,047	НЗ	-0,102	НЗ	0,202	НЗ
АТ к ZnT8	0,162	НЗ	0,174	НЗ	0,174	НЗ	-0,030	НЗ
IgG4	0,102	НЗ	0,041	НЗ	0,111	НЗ	-0,005	НЗ
АТ к лактоферрину	-0,059	НЗ	-0,064	НЗ	0,021	НЗ	0,054	НЗ
АТ к париетальным клеткам желудка	0,085	НЗ	0,063	НЗ	0,021	НЗ	-0,061	НЗ
АТ к ядерным антигенам	-0,088	НЗ	-0,117	НЗ	-0,085	НЗ	-0,028	НЗ
25 (OH) D	0,109	НЗ	0,049	НЗ	0,103	НЗ	0,113	НЗ
Холестерин общий	-0,061	НЗ	0,106	НЗ	-0,061	НЗ	-0,008	НЗ
ЛПНП	0,132	НЗ	-0,056	НЗ	0,054	НЗ	0,024	НЗ
ЛПВП	-0,079	НЗ	0,204	НЗ	-0,090	НЗ	0,109	НЗ
Триглицериды	0,120	НЗ	0,074	НЗ	0,129	НЗ	0,091	НЗ
Гемоглобин	0,014	НЗ	-0,172	НЗ	-0,101	НЗ	-0,003	НЗ
Кальций общий	0,157	НЗ	-0,056	НЗ	0,014	НЗ	0,089	НЗ
Общий белок	0,053	НЗ	0,104	НЗ	-0,040	НЗ	0,104	НЗ
Альбумин	-0,092	НЗ	0,115	НЗ	-0,077	НЗ	0,045	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/31=0,0016129. Значения p в диапазоне между 0,0016129 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. АТ - антитела. HbA1c - гликированный гемоглобин. ПЖ - поджелудочная железа.

С целью оценки различий в показателях с выявленной статистической тенденцией к корреляции в зависимости от величины объема ПЖ, показатели ОПЖ были разделены на: до 25 мл, 25-35 мл, 35-45 мл, 45-55 мл, 55-65 мл **(таблица 34)**. Статистически значимые различия отмечаются во всех показателях.

Значения ПЭ-1 в группе 1 были статистически значимо меньше, чем в 4 и 5. Размеры головки ПЖ были статистически значимо меньше в группе 1, чем в 3 и 4. Размеры тела ПЖ были статистически значимо меньше в группе 1, по сравнению с группами 3 и 5. Размеры хвоста ПЖ были статистически значимо меньше в группе 1, группами 3 и 4. Уровень С-пептида в группе 1 был статистически значимо меньше, чем в 4 и 5 группах.

Таблица 34. Анализ размеров поджелудочной железы, С-пептида и панкреатической эластазы-1 в зависимости от объема поджелудочной железы при сахарном диабете 1 типа.

	До 25 мл (n=26)	25-35 мл (n=20)	35-45 мл (n=18)	45-55 мл (n=9)	55-65 мл (n=5)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	5	
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	201 [147,3;219,5]	225,1 [195,7;279,5]	234,2 [206;303,5]	270,9 [230,2;300,4][1]	279,4 [250,1;350,8][1]	**<0,001 1-4:0,003 1-5:<0,001**
Головка ПЖ, мм	17 [13;18]	21 [17;23]	23 [21;26][1]	25 [20;27][1]	27,5 [23;32]	**<0,001 1-3:<0,001 1-4:<0,001**
Тело ПЖ, мм	11 [8;14]	15 [11;17]	15 [13;20,5][1]	17 [10;19]	27 [21;33][1]	**0,0019 1-3: 0,016 1-5: 0,03**
Хвост ПЖ, мм	15 [13;17]	19 [17;20]	21,5 [17;23][1]	21 [20;23][1]	21 [9;33]	**<0,001 1-3: 0,002 1-4: 0,002**
С-пептид, нг/мл	0,01 [0,01;0,01]	0,01 [0,01;0,55]	0,65 [0,01;1,19][1]	0,73 [0,35;1,03][1]	1,47 [1,05;1,9]	**<0,001 1-4: 0,002 1-5: <0,001**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, для попарных множественных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/5=0,01. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ПЖ - поджелудочная железа.

1 - данный показатель статистически значимо больше, чем в группе ОПЖ до 25 мл (критерий Данна).

3.2.3 Ассоциация аутоантител к компонентам островковых клеток с данными лабораторных и инструментальных методов обследования при сахарном диабете 1 типа

По данным объема и размеров ПЖ статистически значимых различий у пациентов с положительным и отрицательным уровнем АТ к ZnT8 при СД1 не выявлено **(таблица 35)**.

Таблица 35. Сравнение данных инструментальных методов исследования у пациентов с положительным и отрицательным уровнем аутоантител к ZnT8 при сахарном диабете 1 типа.

	АТ к ZnT8 <10 Ед/мл (n=37)	АТ к ZnT8 >10 Ед/мл (n=41)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	32,9 [23,4;39,3]	34,3 [24,1;40,2]	0,778
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	15,87 [11,39;19,82]	16,01 [11,18;20,34]	0,693
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,23 [0,97;1,43]	1,29 [1,01;1,55]	0,689
Головка ПЖ, мм	18 [15;22]	19 [14;21]	0,959
Тело ПЖ, мм	14 [9,5;17]	13 [10;16]	0,375
Хвост ПЖ, мм	16,5 [14;19,5]	20 [16;23]	0,797

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,008. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа.

У пациентов с положительным уровнем АТ к ZnT8 уровень АТ к IA-2 был статистически значимо выше **(таблица 36)**.

Таблица 36. Сравнение данных лабораторных методов исследования у лиц с сахарным диабетом 1 типа при положительном и отрицательном уровне аутоантител к ZnT8.

	АТ к ZnT8 <10 Ед/мл (n=69)	АТ к ZnT8 >10 Ед/мл (n=55)	p, M-W U-test
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	231,5 [189,3;260,9]	228,6 [192,4;256,7]	0,979
Амилаза панкреатическая, Ед/л	17,5 [14,2;25,9]	19,1 [13,6;27,2]	0,156
Альфа-амилаза, Ед/л	53,7 [42,5;69,8]	55,9 [40,6;72,3]	0,198

Липаза, Ед/л	32,7 [20,2;39,1]	30,9 [21,4;40,8]	0,513
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,39 [0,21;0,47]	0,36 [0,22;0,49]	0,379
Карбонангидраза-2, нг/мл	237 [95;390,5]	233 [92;401]	0,146
Альфа-амилаза-2, нг/мл	71,5 [23,6;167,8]	69,2 [25,8;170,4]	0,203
АТ к ICA, Ед/мл	0,7 [0,3;9,7]	0,6 [0,35;10,8]	0,699
АТ к GAD, Ед/мл	39,5 [7,2;987,3]	44,7 [9,2;1087,5]	0,206
АТ к IA-2, Ед/мл	7,5 [2,9;41,3]	17,9 [9,3;77,6]	**0,001**
IgG4, г/л	0,82 [0,41;1,01]	0,77 [0,33;0,98]	0,530
АТ к лактоферрину, нг/мл	4,9 [2,6;7,9]	5,2 [2,8;7,3]	0,361
АТ к ядерным антигенам, Ед/мл	0,5 [0,2;0,7]	0,6 [0,3;0,8]	0,306

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/13=0,0038. Значения p в диапазоне между 0,0038 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом.

По данным объема и размеров ПЖ статистически значимых различий у пациентов с положительным и отрицательным уровнем АТ к IA-2 при СД1 не выявлено **(таблица 37)**.

Таблица 37. Сравнение данных инструментальных методов исследования у лиц с сахарным диабетом 1 типа при положительном и отрицательном уровне аутоантител к IA-2.

	АТ к IA-2 <10 Ед/мл (n=25)	АТ к IA-2 >10 Ед/мл (n=53)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	31,4 [21,5;36,6]	32,1 [22,7;37,4]	0,421
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	14,37 [10,69;20,13]	15,59 [11,22;21,13]	0,441
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,19 [0,93;1,37]	1,23 [0,96;1,35]	0,218
Головка ПЖ, мм	17 [14;21]	18 [15;22]	0,468
Тело ПЖ, мм	13 [9,5;16]	14 [10;17]	0,222
Хвост ПЖ, мм	16 [13;20]	18 [15;21]	0,924

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень

значимости составил - p=0,05/6=0,008. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

У пациентов с положительным уровнем АТ к IA-2 уровень АТ к ZnT8 был статистически значимо выше (**таблица 38)**.

Таблица 38. Сравнение данных лабораторных методов исследования у лиц с сахарным диабетом 1 типа при положительном и отрицательном уровне аутоантител к IA-2.

	АТ к IA-2 <10 Ед/мл (n=45)	АТ к IA-2 >10 Ед/мл (n=69)	p, M-W U-test
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	235,1 [192,5;263,2]	238,3 [197,3;266,2]	0,329
Амилаза панкреатическая, Ед/л	18,9 [12,7;23,4]	20,2 [13,4;25,2]	0,140
Альфа-амилаза, Ед/л	50,8 [40,2;65,3]	52,4 [41,5;69,8]	0,318
Липаза, Ед/л	30,2 [21,2;41,2]	31,5 [21,8;42,8]	0,674
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,41 [0,23;0,52]	0,38 [0,21;0,49]	0,569
Карбонангидраза-2, нг/мл	229 [99;346,3]	235 [96;370,5]	0,635
Альфа-амилаза-2, нг/мл	70,1 [25,8;157,2]	69,5 [24,2;168,3]	0,799
АТ к ICA, Ед/мл	1,1 [0,5;8,4]	0,95 [0,45;9,8]	0,066
АТ к GAD, Ед/мл	41,7 [7,9;637,3]	44,1 [9,8;596,5]	0,531
АТ к ZnT8, Ед/мл	9,9 [3,9;31,6]	39,2 [7,8;178,4]	**<0,001**
IgG4, г/л	0,95 [0,38;1,17]	0,88 [0,34;1,09]	0,252
АТ к лактоферрину, нг/мл	5,5 [2,8;9,2]	5,9 [2,3;8,8]	0,055
АТ к ядерным антигенам, Ед/мл	0,5 [0,3;0,8]	0,4 [0,3;0,7]	0,82

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/13=0,0038. Значения p в диапазоне между 0,0038 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АТ - аутоантитела.

По данным объема и размеров ПЖ статистически значимых различий у пациентов с положительным и отрицательным уровнем АТ к IA-2 при СД1 не выявлено **(таблица 39)**.

Таблица 39. Сравнение данных инструментальных методов исследования у пациентов с положительным и отрицательным уровнем аутоантител к GAD при сахарном диабете 1 типа.

	АТ к GAD <10 Ед/мл (n=42)	АТ к GAD >10 Ед/мл (n=36)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	32,6 [22,9;39,1]	33,1 [21,4;38,5]	0,371
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	15,97 [11,43;21,23]	15,18 [11,12;21,63]	0,270
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,24 [0,98;1,55]	1,28 [0,95;1,49]	0,642
Головка ПЖ, мм	20 [15;23]	19 [14;22]	0,423
Тело ПЖ, мм	15 [9;17]	14 [9;16]	0,719
Хвост ПЖ, мм	17 [14;21]	17,5 [13;20]	0,360

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,008. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа. АТ - аутоантитела.

При анализе лабораторных данных у пациентов с положительным уровнем АТ к GAD уровни КА-II и АТ к ICA был статистически значимо больше, а АТ к ЛФ и IgG4 - статистически значимо меньше **(таблица 40)**.

Таблица 40. Сравнение данных лабораторных методов исследования у пациентов с положительным и отрицательным уровнем аутоантител к GAD при сахарном диабете 1 типа.

	АТ к GAD <10 Ед/мл (n=76)	АТ к GAD >10 Ед/мл (n=38)	p, M-W U-test
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	231,5 [189,3;260,9]	228,6 [192,4;256,7]	0,979
Амилаза панкреатическая, Ед/л	17,3 [11,9;23,1]	18,5 [12,8;23,5]	0,366
Альфа-амилаза, Ед/л	49,6 [38,1;69,5]	51,8 [40,2;66,2]	0,648
Липаза, Ед/л	29,8 [22,5;39,6]	30,7 [21,2;40,8]	0,189
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,41 [0,23;0,52]	0,38 [0,21;0,49]	0,942
Карбонангидраза-2, нг/мл	154 [60;352]	278 [148,5;470]	*0,042*
Альфа-амилаза-2, нг/мл	69,4 [28,5;163,5]	72,6 [26,9;171,3]	0,723
АТ к IA-2, Ед/мл	7,3 [3,2;15,7]	8,8 [4,1;14,9]	0,063

АТ к ICA, Ед/мл	0,4 [0,3;0,7]	0,9 [0,3;12,1]	**0,001**
АТ к ZnT8, Ед/мл	5,3 [2,7;8,1]	6,5 [3,6;7,5]	0,707
IgG4, г/л	0,84 [0,56;1,93]	0,68 [0,36;0,92]	*0,029*
АТ к лактоферрину, нг/мл	7,3 [4,3;13,2]	4,9 [2,7;7,4]	**0,0024**
АТ к ядерным антигенам, Ед/мл	0,4 [0,2;0,7]	0,5 [0,3;0,8]	0,097

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/13=0,0038. Значения p в диапазоне между 0,0038 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АТ - аутоантитела.

По данным объема и размеров ПЖ статистически значимых различий у пациентов с положительным и отрицательным уровнем АТ к ICA при СД1 не выявлено, однако, отмечена статистическая тенденция к уменьшению показателей ОПЖ, ОПЖ/ИМТ и хвоста ПЖ у лиц с отрицательным уровнем АТ **(таблица 41)**.

Таблица 41. Сравнение данных инструментальных методов исследования у пациентов с положительным и отрицательным уровнем аутоантител к ICA при сахарном диабете 1 типа.

	АТ к ICA <1 Ед/мл (n=19)	АТ к ICA >1 Ед/мл (n=59)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	27,9 [20,7;37,5]	36,5 [27,1;45,5]	*0,031*
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	16,06 [12,45;21,6]	15,95 [11,98;22,1]	0,270
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	*1,19 [0,94;1,59]*	*1,39 [1,26;1,88]*	*0,035*
Головка ПЖ, мм	18 [15;22]	19 [14;21]	0,423
Тело ПЖ, мм	15 [9;17]	14 [10;17]	0,719
Хвост ПЖ, мм	*16,5 [14;19,5]*	*20 [16;23]*	*0,030*

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,008. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа. АТ - аутоантитела.

При СД1 у пациентов с отрицательным уровнем АТ к ICA уровни КА-2, АТ к ZnT8, GAD и С-пептида были статистически значимо ниже **(таблица 42)**.

Таблица 42. Сравнение данных лабораторных методов исследования у пациентов с положительным и отрицательным уровнем аутоантител к ICA при сахарном диабете 1 типа.

	АТ к ICA <1 Ед/мл (n=42)	АТ к ICA >1 Ед/мл (n=72)	p, M-W U-test
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	235,1 [192,5;263,2]	238,3 [197,3;266,2]	0,135
Амилаза панкреатическая, Ед/л	18,9 [12,7;23,4]	20,2 [13,4;25,2]	0,366
Альфа-амилаза, Ед/л	53,8 [41,2;67,3]	52,4 [41,5;69,8]	0,648
Липаза, Ед/л	33,2 [21,6;40,2]	32,5 [21,1;40,8]	0,189
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,41 [0,23;0,52]	0,38 [0,21;0,49]	0,942
Карбонангидраза-2, нг/мл	184 [74;352]	359 [179;565]	*0,040*
Альфа-амилаза-2, нг/мл	75,7 [30,3;190,5]	69,9 [28,2;188,4]	0,723
АТ к ZnT8, Ед/мл	9,3 [6,1;55]	58,4 [7,1;458,3]	*0,043*
АТ к GAD, Ед/мл	12,8 [0,6;120,5]	270,2 [63,1;1243,5]	**<0,001**
АТ к IA-2, Ед/мл	7,4 [3,9;12,9]	7,8 [4,2;13,7]	0,063
IgG4, г/л	0,95 [0,38;1,17]	0,88 [0,34;1,09]	0,789
АТ к лактоферрину, нг/мл	5,5 [2,8;9,2]	5,9 [2,6;8,5]	0,395
АТ к ядерным антигенам, Ед/мл	0,6 [0,3;0,8]	0,5 [0,3;0,7]	0,210

Примечание. данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/13=0,0038. Значения p в диапазоне между 0,0038 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АТ - аутоантитела.

3.2.4 Ассоциация уровня секреции С-пептида с данными лабораторных и инструментальных методов обследования при сахарном диабете 1 типа

С целью оценки различий в показателях по уровню секреции инсулина, обследованные пациенты с СД1 были разделены на 3 группы: 1 - (С-пептид >1,1 нг/мл), 2 - (1,1-0,09 нг/мл) и 3 - (0,09-0,01 нг/мл) **(таблицы 43,44)**. Анализ у пациентов с СД2 не проводился, ввиду отсутствия лиц с уровнем С-пептида менее 1,1

нг/мл, а при LADA лишь у одного пациента выявлен уровень С-пептида в диапазоне 0,09-0,01 нг/мл.

По данным объема и размеров ПЖ группы с минимальным, остаточным и сохранным уровнем С-пептида были статистически значимо различимы **(таблица 43)**. У пациентов из группы 3 ОПЖ, ОПЖ/ИМТ и ОПЖ/ППТ были статистически значимо меньше, чем в группах 1 и 2. Размеры головки и хвоста ПЖ в группе 3 были статистически значимо меньше, чем в 2. Размеры тела ПЖ в группе 3 были статистически значимо меньше, чем в 1.

Таблица 43. Анализ инструментальных данных исследования у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при сохранном, остаточном и минимальном уровнях С-пептида

	>1,1 нг/мл (n=9)	1,1-0,09 нг/мл (n=18)	0,09-0,01нг/мл (n=51)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	
ОПЖ, мл	38,4 [34;51,2]	38,4 [33,1;48,1]	23 [19,4;31,2][1,2]	**<0,001** **1-3:<0,001** **2-3: <0,001**
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	20,36 [17,95;26,39]	22,32 [17,32;25,2]	13,91 [11,39;17,01][1,2]	**<0,001** **1-3: <0,001** **2-3: <0,001**
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,52 [1,32;1,89]	1,65 [1,34;2,06]	1,05 [0,88;1,26][1,2]	**<0,001** **1-3: <0,001** **2-3: <0,001**
Головка ПЖ, мм	21 [20;23]	23 [20;26]	17 [14;20][2]	**<0,001** **2-3: <0,001**
Тело ПЖ, мм	17 [15;19]	13 [10;20]	12 [8;15][1]	**0,02** **1-3: 0,029**
Хвост ПЖ, мм	20 [15;22]	21 [18;24]	15,5 [13;18,5][2]	**<0,001** **2-3: <0,001**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, для попарных множественных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил- p=0,05/6=0,0083. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа.
1 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 1 (критерий Данна)
2 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 2 (критерий Данна)

Группы с минимальным, остаточным и сохранным уровнем С-пептида были статистически значимо различимы по уровню ПЭ-1 и IgG4, а в случае АП, АТ к ICA и GAD отмечена статистическая тенденция к различию **(таблица 44)**. Уровни

ПЭ-1 в группе 3 был статистически значимо меньше, чем в 1. Уровень АП в группе 3 был статистически значимо меньше, чем в 2. Уровни АТ к ICA и GAD в группе 3 были статистически значимо меньше, чем в 2. Уровень АТ к ЛФ в группе 1 статистически значимо больше, чем в 2 и 3.

Таблица 44. Анализ лабораторных данных исследования у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при сохранном, остаточном и минимальном уровнях С-пептида

	>1,1 нг/мл (n=13)	1,1-0,09 нг/мл (n=38)	0,09-0,01 нг/мл (n=63)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	287,5 [215,8;301,7]	223,6 [183,2;269,7]	197,3 [178,2;232,7]	**0,0019 1-3:0,006**
Амилаза панкреатическая, Ед/л	18,1 [14,5;20,1]	24,5 [18;33,8]	17 [11,9;23,7][2]	*0,0055* **2-3:0,004**
Альфа-амилаза, Ед/л	54,9 [32,6;68,2]	49,6 [39,5;76,2]	50,9 [36,9;76,4]	0,092
Липаза, Ед/л	23,2 [16,2;52,8]	32,5 [19;49,1]	32,7 [19,1;44,7]	0,471
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,35 [0,19;0,39]	0,39 [0,33;0,55]	0,45 [0,22;0,59]	0,339
Карбоангидраза-II, нг/мл	225 [91;410]	255 [70;458]	239 [56;348,9]	0,102
Альфа-амилаза-2, нг/мл	85,5 [35,5;191,2]	77,5 [25,1;101,7]	115,3 [22,6;181,6]	0,067
АТ к ICA, Ед/мл	6,7 [0,3;13,1]	11,1 [0,35;12,6]	0,6 [0,3;0,9][2]	*0,0093* **2-3:0,008**
АТ к GAD, Ед/мл	10,4 [0,5;471,3]	320,3 [34,4;1567,4]	33,1 [0,9;197,3][2]	*0,0036* **2-3:0,003**
АТ к IA-2, Ед/мл	9,6 [3,1;278,2]	26,3 [6,5;265,7]	19,3 [3;141,3]	0,080
АТ к ZnT8, Ед/мл	78,1 [16,6;471,4]	86,4 [9,6;304,3]	60,1 [9,3;372,3]	0,637
IgG4, г/л	0,95 [0,22;2,01]	0,84 [0,29;1,47]	0,98 [0,34;1,89]	0,513
АТ к ЛФ, нг/мл	9,5 [6,8;15,4]	3,8 [2,4;7,4][1]	6,1 [3,5;7,5][1]	**0,0025 1-2:0,001 1-3:0,036**
АТ к ядерным антигенам, Ед/мл	0,50 [0,30;0,67]	0,43 [0,3;0,49]	0,54 [0,33;0,70]	0,179

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, для попарных множественных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/14=0,00357. Значения p в диапазоне между 0,00357 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АТ - аутоантитела.

1 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 1 (критерий Данна)
2 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 2 (критерий Данна)

3.2.5 Ассоциация компенсации и декомпенсации углеводного обмена с данными объема и размеров ПЖ, ПЭ-1 при СД1 и СД2

При LADA анализ различий не проводился, так как только у 1 пациента уровень HbA1c был менее 7,0%. При СД1 и СД2 статистически значимых различий по данным объема и размеров ПЖ, уровня ПЭ-1 у пациентов с компенсацией и декомпенсацией углеводного обмена выявлено не было, однако, при СД2 отмечена статистическая тенденция к более низкому уровню ПЭ-1 в случае декомпенсации углеводного обмена **(таблицы 45, 46, 47)**.

Таблица 45. Ассоциация компенсации углеводного обмена с показателями объема и размеров поджелудочной железы при сахарном диабете 1 типа.

	HbA1c < 7,0% (n=15)	HbA1c > 7,0% (n=63)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	32,2 [24,6;48,1]	28,3 [21,3;38,4]	0,235
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	17,95 [12,95;25,27]	16,6 [12,83;20,32]	0,361
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,27 [1,01;2,04]	1,26 [0,96;1,55]	0,475
Головка ПЖ, мм	21 [17;24]	19 [16;23]	0,479
Тело ПЖ, мм	16 [13;20]	13 [9;16]	0,053
Хвост ПЖ, мм	19 [14;20]	17 [14;21]	0,618

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,008. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа.

Таблица 46. Ассоциация компенсации углеводного обмена с показателями объема и размеров поджелудочной железы при сахарном диабете 2 типа.

	HbA1c < 7,0% (n=12)	HbA1c > 7,0% (n=36)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	50,4 [45,1;51,5]	47,7 [44,7;50,2]	0,509
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	24 [21,89;27,54]	24,44 [22,34;25,61]	0,080
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,91 [1,76;2,09]	1,69 [1,51;1,84]	0,966
Головка ПЖ, мм	22	23	0,882

	[21;26]	[21;25]	
Тело ПЖ, мм	20 [11;20]	18 [17;19,5]	0,766
Хвост ПЖ, мм	22 [20;26]	21 [19;23]	0,436

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,008. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа.

Таблица 47. Ассоциация компенсации углеводного обмена с ПЭ-1 при сахарном диабете 1 и 2 типа.

	HbA1c < 7,0% (n=32)	HbA1c > 7,0% (n=82)	p, M-W U-test
ПЭ-1$_{СД1}$	236 [183,2;289,5]	228,1 [189,6;289,3]	0,818
ПЭ-1$_{СД2}$	300,5 [254,3;315,7]	250,3 [219,8;289,5]	*0,041*

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/2=0,025. Значения p в диапазоне между 0,025 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. СД2 - сахарный диабет 2 типа.

3.2.6 Ассоциация маркеров аутоиммунной экзокринопатии с данными лабораторных и инструментальных методов обследования при сахарном диабете 1 типа

По данным объема и размеров ПЖ у пациентов с положительным и отрицательным уровнем АТ к ЛФ статистически значимых различий не выявлено, однако, отмечена статистическая тенденция к большим показателям размеров головки ПЖ у лиц с положительным уровнем АТ к ЛФ **(таблица 48).**

Таблица 48. Различия по данным инструментальных методов исследования в зависимости от уровня аутоантител к лактоферрину при сахарном диабете 1 типа.

	АЛФ <10 (n=59)	АЛФ>10 (n=19)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	33,1 [20,5;39,7]	28,6 [22,3;36,5]	0,730
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	17,9 [12,54;22,65]	15,41 [13,70;20,12]	0,984
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,3 [0,89;1,74]	1,14 [0,74;1,39]	0,565
Головка ПЖ, мм	11,5	15	*0,011*

	[8;17]	[11;19]	
Тело ПЖ, мм	14 [11;16]	13 [9;15]	0,210
Хвост ПЖ, мм	19 [13;22]	18 [11;20]	0,656

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,0083. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа.

По данным лабораторных методов исследования у пациентов с положительным уровнем АТ к ЛФ уровень IgG4 статистически значимо выше. Следует отметить, что имеется статистическая тенденция к более низким показателям АТ к GAD при положительном уровне АТ к ЛФ **(таблица 49)**.

Таблица 49. Различия по данным лабораторных методов исследования в зависимости от уровня аутоантител к лактоферрину при сахарном диабете 1 типа.

	АЛФ <10 (n=88)	АЛФ>10 (n=26)	p, M-W U-test
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	229,8 [183,4;300,1]	214,6 [191,7;231,5]	0,104
Амилаза панкреатическая, Ед/л	21,7 [11,3;29,3]	19,9 [13,2;26,4]	0,622
Альфа-амилаза, Ед/л	58,7 [33,1;78,4]	47,5 [31,4;68,5]	0,338
Липаза, Ед/л	33,8 [24,5;40,1]	28,5 [20,5;37,7]	0,941
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,33 [0,22;0,39]	0,31 [0,19;0,44]	0,961
Карбоангидраза-II, нг/мл	201 [92;298]	197 [101;249]	0,933
Альфа-амилаза-2, нг/мл	57,2 [43,6;74,9]	53,7 [41,4;80,2]	0,468
АТ к ICA, Ед/мл	0,9 [0,4;8,3]	0,7 [0,2;6,9]	0,727
АТ к GAD, Ед/мл	110,7 [9,2;836,8]	2,1 [0,5;48,2]	*0,013*
АТ к IA-2, Ед/мл	15,4 [5,6;71,7]	13,7 [3,1;50,5]	0,185
АТ к ZnT8, Ед/мл	19,2 [7,1;210,5]	24,1 [4,5;170,3]	0,875
IgG4, г/л	0,67 [0,35;0,98]	1,77 [0,97;1,99]	**<0,001**

С-пептид, нг/мл	0,01 [0,01;0,67]	0,01 [0,01;0,39]	0,374
АТ к ядерным антигенам, Ед/мл	0,4 [0,3;0,73]	0,5 [0,3;0,7]	0,490

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/14=0,0035. Значения p в диапазоне между 0,0035 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АТ - аутоантитела.

По данным объема и размеров ПЖ у пациентов с положительным и отрицательным уровнем IgG4 статистически значимых различий не выявлено, однако, отмечена статистическая тенденция к увеличению размеров тела ПЖ у лиц с положительным уровнем IgG4 (**таблица 50)**.

Таблица 50. Различия по данным инструментальных методов исследования в зависимости от уровня IgG4 при СД1

	IgG4 <1,35 (n=55)	IgG4>1,35 (n=23)	p, M-W U-test
ОПЖ, мл	36,3 [22,1;37,6]	31,4 [20,9;38,2]	0,157
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	15,38 [11,24;21,15]	14,81 [10,36;22,78]	0,353
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,18 [0,78;1,43]	1,07 [0,73;1,27]	0,145
Головка ПЖ, мм	12 [9;14]	13 [10;15]	0,109
Тело ПЖ, мм	*13 [9;16]*	*15 [11;19]*	*0,012*
Хвост ПЖ, мм	19 [15,5;23]	17 [14;22]	0,403

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,0083. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом.

По данным лабораторных методов исследования у пациентов с положительным уровнем IgG4 уровень АТ к ЛФ был статистически значимо выше. Также отмечена статистическая тенденция к более высоким показателям С-пептида при положительном уровне IgG4 **(таблица 51)**.

Таблица 51. Различия по данным лабораторных методов исследования в зависимости от уровня IgG4 при сахарном диабете 1 типа.

	IgG4 <1,35 (n=83)	IgG4>1,35 (n=31)	p, M-W U-test

Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	237,4 [191,2;250,6]	208,2 [185,1;241,7]	0,067
Амилаза панкреатическая, Ед/л	20,3 [11,8;26,9]	18,5 [12,6;23,8]	0,184
Альфа-амилаза, Ед/л	49,2 [30,5;62,3]	51,9 [34,1;65,2]	0,495
Липаза, Ед/л	30,2 [22,5;42,6]	25,3 [21,9;44,7]	0,946
Желчная соль-зависимая липаза, нг/мл	0,56 [0,32;0,71]	0,45 [0,26;0,64]	0,633
Карбоангидраза-II, нг/мл	212 [81;294]	207 [121;292]	0,343
Альфа-амилаза-2, нг/мл	51,4 [39,3;68,4]	49,7 [40,2;77,5]	0,878
АТ к ICA, Ед/мл	0,6 [0,4;5,8]	0,8 [0,3;4,6]	0,592
АТ к GAD, Ед/мл	10,2 [0,9;54,8]	6,7 [0,3;39,3]	0,081
АТ к IA-2, Ед/мл	13,2 [3,7;51,3]	16,7 [3,3;60,2]	0,277
АТ к ZnT8, Ед/мл	19,9 [6,7;47,9]	24,6 [4,2;50,1]	0,444
АТ к лактоферрину, нг/мл	4,7 [2,7;7,3]	10,5 [5,3;14,7]	**<0,001**
С-пептид, нг/мл	0,01 [0,01;0,67]	0,37 [0,01;1,25]	*0,021*
АТ к ядерным антигенам, Ед/мл	0,5 [0,3;0,6]	0,5 [0,2;0,8]	0,284

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен U-тест Манна-Уитни. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/14=0,0035. Значения p в диапазоне между 0,0035 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АТ - аутоантитела.

3.2.7 Заключение по разделу 3.2

Таким образом, при анализе полученных результатов нами выявлена статистическая тенденция к корреляции между ПЭ-1 и показателями объема ПЖ, АТ к ПКЖ, С-пептидом, гемоглобином и альбумином.

При СД1 у пациентов с ЭНПЖ (уровнем ПЭ-1 менее 200 мкг/г) ОПЖ был статистически значимо меньше, чем у лиц без нее. При СД1 у пациентов с объемом ПЖ менее 25 мл уровни ПЭ-1 и С-пептида были статистически значимо ниже, чем у лиц с ОПЖ более 45 мл.

Кроме того, при СД1 у пациентов с минимальным уровнем С-пептида показатели объема ПЖ были статистически значимо меньше, чем у лиц с сохранным

уровнем данного показателя. Показатели углеводного обмена, а также АТ к компонентам островковых клеток и экзокринной ткани ПЖ не были ассоциированы с изменениями объема, размеров и функции органа при СД1.

Глава 3.3 Ассоциация длительности течения СД с данными лабораторных и инструментальных методов исследования

3.3.1 Ассоциация длительности течения СД с данными инструментальных методов исследования

С целью оценки влияния длительности течения СД на объем ПЖ, был проведен корреляционный анализ, по данным которого получена статистически значимая обратная корреляционная связь между ОПЖ, ОПЖ/ППТ, ОПЖ/ИМТ и длительностью СД1 и LADA, а также между ОПЖ и длительностью СД2 **(таблица 52)**. Между ОПЖ/ППТ, ОПЖ/ИМТ и длительностью СД2 статистически значимой корреляционной связи выявлено не было.

Таблица 52. Корреляция показателей объема поджелудочной железы с длительностью сахарного диабета.

	ОПЖ		ОПЖ/ППТ		ОПЖ/ИМТ	
	r	p	r	p	r	p
Длительность СД1 (n=78)	**-0,608**	**<0,001**	**-0,607**	**<0,001**	**-0,688**	**<0,001**
Длительность СД2 (n=48)	**-0,305**	**0,0091**	-0,168		-0,211	
Длительность LADA (n=15)	**-0,580**	**<0,001**	**-0,580**	**<0,001**	**-0,580**	**<0,001**

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. Значения p в диапазоне между 0,017 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа.

Исходя из полученной статистически значимой корреляционной связи между ОПЖ, ОПЖ/ППТ и ОПЖ/ИМТ и длительностью СД1 и LADA, а также выявленной статистической тенденции между ОПЖ и длительностью СД2, пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности СД **(таблицы 53-55)**.

В результате межгруппового анализа ОПЖ, ОПЖ/ИМТ и ОПЖ/ППТ при СД1 выявлены статистически значимые различия **(таблица 53)**. Все три показателя объема ПЖ в группах 4, 5 и 6 были статистически значимо меньше, чем в группах 1 и 2. Также ОПЖ/ИМТ в группе 6 был статистически значимо меньше, чем в 3.

Таблица 53. Сравнение объема поджелудочной железы в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа.

	до 1 года (n=14)	1-5 лет (n=13)	5-10 лет (n=15)	10-15 лет (n=12)	15-20 лет (n=10)	более 20 лет (n=14)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	5	6	
ОПЖ, мл	38,6 [33,6;52,5]	38,1 [31,2;45,4]	37 [23,5;42,5]	20,5 [18,4;26,4][1,2]	21,8 [19,6;27,6][1,2]	21,5 [18,3;28,4][1,2]	**<0,001 1-4: 0,004 1-5: 0,008 1-6:<0,001 2-4: 0,020 2-5:0,042 2-6:<0,001**
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,74 [1,42;2,17]	1,61 [1,34;1,92]	1,35 [1,26;1,6]	0,96 [0,82;1,17][1,2]	1,04 [0,88;1,19][1,2]	0,94 [0,82;1,1][1,2,3]	**<0,001 1-4: 0,010 1-5: 0,006 1-6: <0,001 2-4: 0,020 2-5: 0,012 2-6: <0,001 3-6: 0,028**
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	22,32 [17,95;26,38]	20,28 [16,79;24,58]	19,03 [14,39;22,3]	13,09 [11,02;16,62][1]	13,91 [11,57;16,48][1,2]	12,95 [9,75;17,01][1,2]	**<0,001 1-4:0,023 1-5:0,011 1-6:<0,001 2-4: 0,046 2-5:0,031 2-6:0,002**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,0167. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела.
1 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 1 (критерий Данна)
2 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 2 (критерий Данна)
3 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 3 (критерий Данна)

При проведении межгруппового анализа ОПЖ, ОПЖ/ИМТ и ОПЖ/ППТ при LADA **(таблица 54)** и ОПЖ при СД2 **(таблица 55)** статистически значимых различий выявлено не было**.**

Таблица 54. Анализ различий в объеме поджелудочной железы в зависимости от длительности латентного аутоиммунного диабета взрослых.

	до 1 года (n=5)	1-5 лет (n=6)	5-10 лет (n=4)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	
ОПЖ, мл	45,7 [34,7;46,8]	29,2 [25,4;39,2]	21,2 [19,8;43,1]	1,0
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	2,03 [1,29;2,17]	1,35 [1,02;1,55]	1,01 [0,98;1,52]	1,0
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	24,31 [19,49;25,03]	17,92 [14,33;19,44]	12,69 [12,33;20,14]	1,0

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела.

Таблица 55. Анализ различий в объеме поджелудочной железы в зависимости от длительности сахарного диабета 2 типа.

	до 1 года (n=11)	1-5 лет (n=15)	5-10 лет (n=11)	10-15 лет (n=8)	15-20 лет (n=3)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	5	
ОПЖ, мл	48,7 [46,2;57,9]	48,3 [47,1;50,2]	46,2 [42,1;50,1]	45,3 [36,5;51,8]	37,1 [29,3;51,5]	0,345

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна. ОПЖ - объем поджелудочной железы.

С целью оценки влияния длительности течения СД на размеры ПЖ был проведен корреляционный анализ, по данным которого выявлена статистически значимая корреляционная связь между длительностью СД1 и размерами головки, тела и хвоста ПЖ **(таблица 56)**.

Таблица 56. Зависимость размеров поджелудочной железы от длительности сахарного диабета.

	головка ПЖ		тело ПЖ		хвост ПЖ	
	r	p	r	p	r	p
Длительность СД1 (n=78)	**-0,432**	**0,011**	**-0,329**	**0,0165**	**-0,408**	**0,014**
Длительность LADA (n=15)	-0,068	НЗ	0,362	НЗ	-0,017	НЗ
Длительность СД2 (n=48)	-0,014	НЗ	-0,089	НЗ	-0,099	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,0167. Значения p в диапазоне между 0,0167 и 0,05

интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. ПЖ - поджелудочная железа.

С учетом выявленных статистически значимых различий между размерами ПЖ и длительностью СД1, проведен межгрупповой анализ **(таблица 57).** Выявлены статистически значимые различия в размерах головки, тела и хвоста ПЖ.

Размеры головки, тела и хвоста ПЖ в группе 1 были статистически значимо меньше, чем в группе 5. Размеры головки ПЖ в группе 2 были статистически значимо меньше, чем в группе 5.

Таблица 57. Межгрупповое сравнение размеров поджелудочной железы при сахарном диабете 1 типа.

	до 1 года (n=14)	1-5 лет (n=13)	5-10 лет (n=15)	10-15 лет (n=12)	15-20 лет (n=10)	более 20 лет (n=14)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	5	6	
Головка ПЖ, мм	23 [20;24,5]	23 [20;24,5]	18 [13;26]	17 [14;19]	15,5 [12;18][1,2]	17,5 [15,5;20]	**0,001** **1-5:0,004** **2-5:0,005**
Тело ПЖ, мм	18 [12;21]	15 [10,5;17]	12 [7;14]	11 [8;14]	8 [7;10][1]	13 [10;15]	**0,003** **1-5:0,002**
Хвост ПЖ, мм	22 [18;23,5]	19 [17;22]	17 [13;20]	14 [13;15]	14 [13;15][1]	16,5 [13,5;19]	**0,006** **1-5: 0,011**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. Значения p в диапазоне между 0,0028 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ПЖ - поджелудочная железа.
1 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 1 (критерий Данна)
2 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 2 (критерий Данна)

Выявлены статистически значимые различия по данным объема и размеров ПЖ у пациентов с длительностью СД1, LADA, СД2 менее 1 года и лиц в КГ **(таблица 58)**.

При СД1 все показатели объема и размеров ПЖ были статистически значимо меньше, чем при СД2 и в КГ. При LADA ОПЖ, размеры тела и хвоста ПЖ были статистически значимо меньше, чем при СД2 и в КГ, а также ОПЖ/ППТ, ОПЖ/ИМТ, размеры тела и хвоста были статистически значимо меньше, чем в КГ. При СД2 ОПЖ, ОПЖ/ППТ и ОПЖ/ИМТ были статистически значимо меньше, чем в КГ.

Таблица 58. Сравнение объема и размеров поджелудочной железы у пациентов с длительностью сахарного диабета менее 1 года с данными в контрольной группе.

	до 1 года-СД1 (n=14)	до 1 года-LADA (n=5)	до 1 года-СД2 (n=11)	КГ (n=23)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	
ОПЖ, мл	38,6 [33,6;52,5]	45,7 [34,7;46,8]	48,7 [46,2;57,9][1,2]	57,7 [52,5;62,4][1,2,3]	**<0,001 1-3:<0,001 1-4:<0,001 2-3:0,006 2-4:<0,001 3-4:0,019**
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,74 [1,42;2,17]	2,03 [1,29;2,17]	1,66 [1,58;2,0][1]	2,45 [2,24;2,6][1,2,3]	**<0,001 1-3:<0,001 1-4: <0,001 2-4: <0,001 3-4:<0,001**
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	22,32 [17,95;26,38]	24,31 [19,49;25,03]	24,44 [22,47;28,95][1]	31,46 [29,95;33,79][1,2,3]	**<0,001 1-3: <0,001 1-4: <0,001 2-4: <0,001 3-4:<0,001**
Головка ПЖ, мм	23 [20;24,5]	20 [18;26]	23 [20;26,5][1]	24 [23;25][1]	**<0,001 1-3:<0,001 1-4: <0,001**
Тело ПЖ, мм	18 [12;21]	15 [11;17]	18 [17;20][1,2]	20 [17;21][1,2]	**<0,001 1-3: <0,001 1-4: <0,001 2-3:0,023 2-4: <0,001**
Хвост ПЖ, мм	22 [18;23,5]	19 [18;20]	21,5 [19;22][1,2]	23 [21;25][1,2]	**<0,001 1-3: <0,001 1-4: <0,001 2-3:0,046 2-4:0,002**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,0083. Результаты

попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. ПЖ - поджелудочная железа.
1 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД1 (критерий Данна)
2 - данный показатель статистически значимо больше, чем при LADA (критерий Данна)
3 - данный показатель статистически значимо больше, чем при СД2 (критерий Данна)

3.3.2 Ассоциация длительности течения сахарного диабета с данными лабораторных методов исследования

С целью оценки влияния длительности течения СД на уровень ферментов ПЖ, был проведен корреляционный анализ, по данным которого статистически значимой корреляционной связи выявлено не было, однако, наблюдалась статистическая тенденция к корреляции между уровнями ПЭ-1, КА-2 и АП при СД1 **(таблица 59).**

Таблица 59. Зависимость уровня ферментов поджелудочной железы от длительности сахарного диабета.

	Длительность СД1 (n=114)		Длительность СД2 (n=59)		Длительность LADA (n=17)	
	r	p	r	p	r	p
Панкреатическая эластаза-1	*-0,261*	*0,019*	-0,226	НЗ	-0,192	НЗ
Карбоангидраза-2	*-0,248*	*0,024*	-0,219	НЗ	-0,020	НЗ
Желчная соль-зависимая липаза	0,155	НЗ	-0,061	НЗ	-0,562	НЗ
Альфа-амилаза-2	-0,120	НЗ	0,054	НЗ	-0,041	НЗ
Амилаза панкреатическая	*-0,246*	*0,010*	-0,090	НЗ	0,058	НЗ
Липаза	0,120	НЗ	0,129	НЗ	0,130	НЗ
Альфа амилаза	0,059	НЗ	-0,123	НЗ	-0,076	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/7=0,0071. Значения p в диапазоне между 0,0071 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа.

С учетом выявленной статистической тенденции к корреляции между уровнями ПЭ-1, КА-2, АП и длительностью СД1, был проведен межгрупповой анализ данных показателей в зависимости от длительности заболевания, однако, статистически значимых различий выявлено не было **(таблица 60)**.

Таблица 60. Анализ различий в показателях панкреатической эластазы-1, карбонангидразы-2 и амилазы панкреатической в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа.

	До 1 года (n=20)	1-5 лет (n=20)	5-10 лет (n=17)	10-15 лет (n=16)	15-20 лет (n=18)	более 20 лет (n=23)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	5	6	
ПЭ-1, мкг/г	284,9 [220;310]	219 [196,9;322,3]	217 [190,3;280,7]	211 [189,3;248,5]	240,5 [192,3;270,1]	207,8 [141,5;270,8]	0,156
КА-2, нг/мл	458 [184;893]	221 [174;410]	238 [70;330]	335 [132;683]	122,5 [56;950]	169 [74;248]	0,515
АП, Ед/л	18,2 [15,9;28,8]	22,4 [17;40,3]	21,8 [13,5;28,1]	14,7 [10,3;29]	14,6 [12,6;19,4]	16,4 [11,4;21,2]	0,240

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1. КА-2 - карбонангидраза-2. АП - амилаза панкреатическая.

С целью оценки влияния длительности течения СД на корреляцию между ПЭ-1 и маркерами пищевого статуса, проведен межгрупповой корреляционный анализ. Статистически значимой корреляционной связи между длительностью СД1 и маркерами пищевого статуса выявлено не было, но, вместе с тем, отмечена статистическая тенденция к корреляции при СД1 между ПЭ-1 и альбумином в группах 2 и 5 **(таблица 61)**.

Таблица 61. Корреляционный анализ между уровнем панкреатической эластазы-1 и маркерами пищевого статуса в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа.

	До 1 года (n=20)		1-5 лет (n=20)		5-10 лет (n=17)		10-15 лет (n=16)		15-20 лет (n=18)		более 20 лет (n=23)	
	1		2		3		4		5		6	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
25 (OH) D	-0,253	НЗ	-0,078	НЗ	0,017	НЗ	-0,163	НЗ	0,082	НЗ	-0,101	НЗ
ХО	0,293	НЗ	0,145	НЗ	0,007	НЗ	-0,352	НЗ	-0,450	НЗ	0,260	НЗ
ЛПНП	0,330	НЗ	-0,032	НЗ	0,129	НЗ	-0,335	НЗ	-0,435	НЗ	0,276	НЗ
ЛПВП	0,086	НЗ	0,198	НЗ	-0,038	НЗ	-0,237	НЗ	0,151	НЗ	0,099	НЗ
ТГ	0,134	НЗ	0,233	НЗ	0,254	НЗ	0,024	НЗ	-0,302	НЗ	0,244	НЗ
Гб	-0,005	НЗ	0,358	НЗ	0,153	НЗ	0,322	НЗ	0,060	НЗ	0,283	НЗ
КО	-0,144	НЗ	0,353	НЗ	0,179	НЗ	-0,335	НЗ	-0,268	НЗ	-0,145	НЗ
ОБ	0,200	НЗ	0,377	НЗ	-0,264	НЗ	-0,016	НЗ	0,253	НЗ	-0,083	НЗ
альбумин	0,188	НЗ	*0,493*	*0,011*	-0,096	НЗ	0,133	НЗ	*0,638*	*0,007*	0,099	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/9=0,0056. Значения p в диапазоне между 0,0056 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция

выделена курсивом. ХО - холестерин общий. ТГ - триглицериды. Гб - гемоглобин. КО - кальций общий. ОБ - общий белок.

Статистически значимой корреляционной связи между уровнем ПЭ-1 и маркерами пищевого статуса выявлено не было **(таблица 62).**

Таблица 62. Корреляционный анализ между уровнем панкреатической эластазы-1 и маркерами пищевого статуса в зависимости от длительности латентного аутоиммунного диабета взрослых.

	ПЭ-1 - до 1 года		ПЭ-1 - 1-5 лет		ПЭ-1 - 5-10 лет	
	1		2		3	
	r	p	r	p	r	p
25 (OH) D	0,089	НЗ	-0,214	НЗ	0,003	НЗ
ХО	-0,004	НЗ	0,285	НЗ	0,050	НЗ
ЛПНП	-0,034	НЗ	0,342	НЗ	0,007	НЗ
ЛПВП	0,050	НЗ	-0,381	НЗ	0,001	НЗ
ТГ	-0,200	НЗ	0,001	НЗ	-0,05	НЗ
Hb	-0,130	НЗ	0,067	НЗ	0,086	НЗ
КО	0,001	НЗ	0,142	НЗ	0,052	НЗ
ОБ	0,066	НЗ	0,060	НЗ	-0,050	НЗ
Альбумин	0,007	НЗ	0,157	НЗ	-0,035	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/9=0,0056. Значения p в диапазоне между 0,0056 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1. ХО - холестерин общий. ТГ - триглицериды. Hb - гемоглобин. КО - кальций общий. ОБ - общий белок.

При СД2 выявлена статистически значимая корреляционная связь между ЛПНП, ТГ и ПЭ-1 в группе 4 (**Таблица 63)**.

Таблица 63. Корреляция между уровнем панкреатической эластазы-1и маркерами пищевого статуса в зависимости от длительности сахарного диабета 2 типа.

	ПЭ-1 - до 1 года		ПЭ-1 - 1-5 лет		ПЭ-1 - 5-10 лет		ПЭ-1 - 10-15 лет		ПЭ-1 - 15-20 лет	
	1		2		3		4		5	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
25 (OH) D	-0,243	НЗ	-0,079	НЗ	-0,137	НЗ	0,535	НЗ	0,086	НЗ
ХО	0,323	НЗ	0,481	НЗ	-0,127	НЗ	0,522	НЗ	-0,008	НЗ
ЛПНП	0,380	НЗ	0,507	НЗ	-0,166	НЗ	**0,774**	**<0,001**	0,051	НЗ
ЛПВП	-0,666	НЗ	0,069	НЗ	0,033	НЗ	-0,099	НЗ	0,107	НЗ
ТГ	0,313	НЗ	0,186	НЗ	-0,235	НЗ	**0,872**	**<0,001**	0,129	НЗ
Hb	-0,023	НЗ	-0,485	НЗ	0,103	НЗ	-0,355	НЗ	-0,189	НЗ
КО	-0,214	НЗ	-0,044	НЗ	-0,085	НЗ	-0,162	НЗ	-0,089	НЗ

ОБ	0,658	НЗ	0,142	НЗ	0,041	НЗ	0,018	НЗ	0,060	НЗ
Альбумин	0,514	НЗ	-0,245	НЗ	0,376	НЗ	-0,327	НЗ	0,016	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/9=0,0056. Значения p в диапазоне между 0,0056 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза -1. ХО - холестерин общий. ТГ - триглицериды. Hb - гемоглобин. КО - кальций общий. ОБ - общий белок.

При анализе уровня маркеров АИЗ ЖКТ с длительностью СД1, LADA и СД2 статистически значимой корреляционной связи не выявлено **(таблица 64)**.

Таблица 64. Корреляционный анализ маркеров аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта в зависимости от длительности сахарного диабета.

	IgG4		А-ЛФ		АТ к ЯА		А-ПКЖ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Длительность СД1 (n=114)	-0,141	НЗ	0,012	НЗ	0,011	НЗ	-0,044	НЗ
Длительность LADA (n=17)	-0,034	НЗ	-0,053	НЗ	-0,519	НЗ	0,055	НЗ
Длительность СД2 (n=59)	0,057	НЗ	0,138	НЗ	0,233	НЗ	0,082	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/4=0,0125. Значения p в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АЛФ - антитела к лактоферрину. АТ к ЯА - антитела к ядерным антигенам. А-ПКЖ - антитела к париетальным клеткам желудка. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа.

По мере увеличения длительности СД1 и LADA уровень С-пептида снижается, что подтверждается статистически значимой обратной корреляционной связью, тогда как при СД2 статистически значимой корреляционной связи не было выявлено **(таблица 65)**.

Таблица 65. Корреляционный анализ уровня секреции инсулина и углеводного обмена в зависимости от длительности сахарного диабета.

	С-пептид		HbA1c	
	r	p	r	p
Длительность СД1 (n=114)	**-0,793**	**0,0073**	-0,030	НЗ
Длительность LADA (n=17)	**-0,533**	**0,0097**	0,132	НЗ
Длительность СД2 (n=59)	-0,014	НЗ	-0,166	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/2=0,025. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05

интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. HbA1c - гликированный гемоглобин.

Выявлены статистически значимые различия в уровнях С-пептида при проведении межгруппового анализа в зависимости от длительности СД1 **(таблица 66)**, где отмечается, что уровень С-пептида в группе 1 был статистически значимо больше, чем в группах 3,4,5,6. В группе 2 статистически значимо больше, чем в группах 4,5,6.

Таблица 66. Анализ различий в показателях С-пептида в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа.

	До 1 года (n=20)	1-5 лет (n=20)	5-10 лет (n=17)	10-15 лет (n=16)	15-20 лет (n=18)	более 20 лет (n=23)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	5	6	
С-пептид	0,97 [0,56;1,35]	0,61 [0,19;1,22]	0,01 [0,01;0,35][1]	0,01 [0,01;0,01][1,2]	0,01 [0,01;0,01][1,2]	0,01 [0,01;0,01][1,2]	<0,001 **1-3:0,007** **1-4:<0,001** **1-5:<0,001** **1-6:<0,001** **2-4:0,002** **2-5:<0,001** **2-6:<0,001**

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом.
1 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 1 (критерий Данна)
2 - данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 2 (критерий Данна)

Статистически значимой корреляционной связи между длительностью СД1 и АТ к компонентам островковых клеток выявлено не было, однако, отмечена статистическая тенденция к снижению уровня АТ к ICA, GAD и ZnT8 при СД1. При LADA отмечено статистически значимое снижение уровня ICA и IA-2 по мере увеличения длительности заболевания **(таблица 67)**.

Таблица 67. Зависимость уровня аутоантител к компонентам островковых клеток от длительности сахарного диабета.

	АТ к ICA		АТ к GAD		АТ к IA-2		АТ к ZnT8	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Длительность СД1 (n=114)	*-0,268*	*0,036*	*-0,193*	*0,042*	0,005	НЗ	*-0,265*	*0,017*
Длительность LADA (n=17)	**-0,558**	**0,0091**	0,147	НЗ	**-0,517**	**0,007**	-0,376	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/4=0,0125. Значения p в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. АТ - аутоантитела.

С целью оценки влияния длительности течения СД1 на корреляцию между ПЭ-1 и величинами объема ПЖ, проведен межгрупповой корреляционный анализ **(таблица 68)**. При СД1 получена статистически значимая прямая корреляционная связь выявлена между ОПЖ и ПЭ-1 в группе 2 и между ОПЖ/ИМТ и ПЭ-1 в группе 3 и 6. В остальных случаях статистически значимой корреляции не получено.

Таблица 68. Межгрупповой корреляционный анализ объема поджелудочной железы с панкреатической эластазой-1 при сахарном диабете 1 типа.

ПЭ-1	ОПЖ		ОПЖ/ППТ		ОПЖ/ИМТ	
	r	p	r	p	r	p
Группа 1	-0,019	НЗ	-0,247	НЗ	-0,340	НЗ
Группа 2	**0,527**	**0,011**	0,346	НЗ	0,310	НЗ
Группа 3	0,391	НЗ	0,363	НЗ	**0,640**	**0,008**
Группа 4	0,428	НЗ	0,380	НЗ	0,190	НЗ
Группа 5	0,209	НЗ	0,272	НЗ	0,190	НЗ
Группа 6	0,463	НЗ	0,420	НЗ	**0,557**	**0,009**

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/3=0,017. Значения p в диапазоне между 0,017 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЭ-1 - панкреатическая эластаза-1.

3.3.3 Заключение по разделу 3.3

Таким образом, с течением длительности СД1, СД2 и LADA объем и размеры ПЖ уменьшаются, что подтверждается выявленной статистически значимой обратной корреляционной связью. Установлено, что ОПЖ в группах длительности СД1 менее 5 лет был статистически значимо больше, чем при длительности заболевания более 10 лет. При этом и размеры ПЖ у пациентов с длительностью СД1 до 1 года были статистически значимо больше, чем у лиц с длительностью заболевания более 15 лет, тогда как при СД2 и LADA подобных статистически значимых различий не

выявлено. Отмечена также статистическая тенденция к снижению ПЭ-1, КА-2 и АП с течением длительности СД1.

3.4 Ассоциация возраста дебюта СД с данными лабораторных и инструментальных методов исследования

3.4.1 Ассоциация возраста дебюта СД с данными инструментальных методов исследования

В ходе проведенного корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между показателями объема поджелудочной железы и возрастом дебюта СД1 **(таблица 69),** а также статистическая тенденция к корреляции между возрастом дебюта СД1 и размерами ПЖ.

Таблица 69. Корреляционный анализ показателей в зависимости от возраста дебюта сахарного диабета.

	Возраст Дебюта СД1 (n=78)		Возраст Дебюта LADA (n=15)		Возраст Дебюта СД2 (n=48)	
	r	p	r	p	r	p
ОПЖ	**0,624**	**0,005**	-0,112	НЗ	0,234	НЗ
ОПЖ/ППТ	**0,569**	**0,0067**	0,252	НЗ	0,114	НЗ
ОПЖ/ИМТ	**0,600**	**0,0057**	0,066	НЗ	0,171	НЗ
Головка ПЖ	*0,362*	*0,026*	0,278	НЗ	0,020	НЗ
Тело ПЖ	*0,232*	*0,033*	-0,380	НЗ	-0,087	НЗ
Хвост ПЖ	*0,325*	*0,015*	0,065	НЗ	0,222	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,0083. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. ПЖ - поджелудочная железа.

На основании полученных данных (**таблица 69)**, проведен межгрупповой анализ. Пациенты были разделены по возрасту дебюта СД1 на 4 группы: 1-10 лет, 11-20 лет, 21-30 лет и более 31 года на момент дебюта СД **(таблица 70)**.

При этом были выявлены статистически значимые различия только в показателях объема ПЖ, но по данным размеров ПЖ статистически значимых различий не выявлено. В группе дебюта СД1 в возрасте 1-10 лет показатели ОПЖ, ОПЖ/ИМТ, ОПЖ/ППТ были статистически значимо меньше, чем в группе 3 и 4. В группе 2 - ОПЖ и ОПЖ ИМТ были статистически значимо меньше, чем в 3 и 4.

ОПЖ/ППТ в группе 2 был статистически значимо меньше, чем в 4. Размеры головки ПЖ в группах 1 и 2 были также статистически значимо меньше, чем в 4.

Таблица 70. Анализ данных инструментального метода исследования в зависимости от возраста дебюта сахарного диабета 1 типа.

	1-10 лет (n=19)	11-20 лет (n=18)	21-30 (n=22)	>31 года (n=19)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	
ОПЖ, мл	21,7 [18,7;28,2]	24 [19,6;32,4]	36,9 [30,7;39,3][1,2]	46,8 [38,4;53,2][1,2]	**<0,001 1-3:0,001 1-4:<0,001 2-3:0,03 2-4:<0,001**
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	13,91 [11,08;16,83]	14,65 [12,17;18]	19,19 [15,38;21,72][1]	24,23 [20,32;26,39][1,2]	**<0,001 1-3:0,007 1-4:<0,001 2-4:0,001**
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	1,04 [0,87;1,19]	1,08 [0,92;1,4]	1,41 [1,23;1,82][1,2]	1,85 [1,74;2,17][1,2]	**<0,001 1-3:0,001 1-4:<0,001 2-3:0,045 2-4:0,002**
Головка ПЖ, мм	17 [16;19]	18 [14;21]	21,5 [18;24]	23 [20;26,5][1,2]	0,039 *1-4:0,047 2-4:0,048*
Тело ПЖ, мм	12 [8;15]	11 [9;16]	15 [11;19]	15 [10,5;21]	0,135
Хвост ПЖ, мм	15 [13;18]	16 [13;20]	19,5 [16;21]	20,5 [15,5;25,5]	0,076

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/6=0,0083. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. ПЖ - поджелудочная железа.
1 - данный показатель статистически значимо больше, чем в группе 1 (критерий Данна)
2 - данный показатель статистически значимо больше, чем в группе 2 (критерий Данна)

3.4.2 Ассоциация возраста дебюта СД с данными лабораторных методов исследования

Между лабораторными показателями и возрастом дебюта СД статистически значимой корреляционной связи не выявлено, однако, отмечена статистическая

тенденция к корреляции между возрастом дебюта СД1 и АТ к ICA и GAD, с-пептидом, ПЭ-1, липазой и амилазой панкреатической **(таблица 71)**.

Таблица 71. Корреляционный анализ лабораторных показателей в зависимости от возраста дебюта сахарного диабета.

	Возраст Дебюта СД1 (n=114)		Возраст Дебюта LADA (n=17)		Возраст Дебюта СД2 (n=59)	
	r	p	r	p	r	p
Панкреатическая эластаза-1	*0,436*	*0,011*	-0,332	НЗ	-0,227	НЗ
Желчная соль-зависимая липаза	-0,071	НЗ	0,211	НЗ	0,147	НЗ
Альфа-амилаза-2	-0,124	НЗ	-0,228	НЗ	0,156	НЗ
Амилаза панкреатическая	*0,373*	*0,025*	0,003	НЗ	-0,072	НЗ
Липаза	*0,336*	*0,016*	-0,231	НЗ	-0,119	НЗ
Альфа-амилаза	0,014	НЗ	-0,046	НЗ	-0,131	НЗ
IgG4	0,144	НЗ	-0,010	НЗ	0,187	НЗ
АТ к лактоферрину	0,076	НЗ	0,144	НЗ	-0,064	НЗ
АТ к париетальным клеткам желудка	0,126	НЗ	-0,163	НЗ	-0,058	НЗ
АТ к ядерным антигенам	0,080	НЗ	0,144	НЗ	-0,177	НЗ
АТ к ICA	*0,192*	*0,039*	0,323	НЗ	0,064	НЗ
АТ к GAD	*0,222*	*0,015*	0,251	НЗ	-0,238	НЗ
АТ к IA-2	-0,031	НЗ	0,341	НЗ	0,081	НЗ
АТ к ZnT8	0,098	НЗ	0,422	НЗ	0,104	НЗ
С-пептид	*0,601*	*0,0022*	0,209	НЗ	-0,031	НЗ
HbA1c	-0,109	НЗ	-0,374	НЗ	-0,051	НЗ
25 (OH) D	0,017	НЗ	-0,061	НЗ	0,078	НЗ
Холестерин общий	0,109	НЗ	0,162	НЗ	0,105	НЗ
ЛПНП	0,050	НЗ	0,102	НЗ	0,047	НЗ
ЛПВП	0,137	НЗ	0,040	НЗ	0,031	НЗ
Триглицериды	0,128	НЗ	0,032	НЗ	0,028	НЗ
Гемоглобин	0,019	НЗ	0,059	НЗ	0,052	НЗ
Кальций общий	-0,101	НЗ	0,203	НЗ	-0,085	НЗ
Общий белок	0,157	НЗ	0,108	НЗ	0,017	НЗ
Альбумин	-0,124	НЗ	0,045	НЗ	0,059	НЗ

Примечания: данные представлены в виде значения r - коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения Поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/25=0,0020. Значения p в диапазоне между 0,0020 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Значения p более 0,05 не приведены в таблице. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых. СД2 - сахарный диабет 2 типа. АТ - аутоантитела.

Выявлены статистически значимые различия по данным С-пептида и АП между группами по возрасту дебюта СД1 **(таблица 72)**. В группах 1 и 2 уровни С-пептида были статистически значимо ниже, чем в 3 и 4. Уровень АП в группе 1 был статистически значимо ниже, чем в 3.

Таблица 72. Анализ данных лабораторных методов исследования в зависимости от возраста дебюта сахарного диабета 1 типа.

	1-10 (n=27)	11-20 (n=28)	21-30 (n=29)	31+ (30)	p, ANOVA K-W, p, d-test
	1	2	3	4	
С-пептид, нг/мл	0,01 [0,01;0,01]	0,01 [0,01;0,56]	0,35 [0,01;0,98][1,2]	0,78 [0,24;1,51][1,2]	**<0,001 1-3:<0,001 1-4:<0,001 2-3:0,029 2-4:0,002**
Амилаза панкреатическая, ЕД/л	13,2 [10,7;19,4]	18,5 [15;29,4]	23,5 [16,4;30,4][1]	17,1 [12,6;21,8]	**0,007 1-3:0,007**
Липаза, Ед/л	28,1 [20,4;42,5]	36,4 [19,6;43,1]	28,4 [19;40,5]	29,9 [18,5;40,1]	0,890
АТ к ICA, Ед/мл	0,6 [0,3;0,7]	0,7 [0,4;11,7]	0,6 [0,3;11,3]	4,8 [0,3;13]	0,175
АТ к GAD, Ед/мл	10,1 [0,6;49,3]	63,1 [5,4;271,7]	52,8 [4,5;863,6]	380 [36,9;2000]	0,083

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Применен критерий Краскела-Уоллиса, а для множественных попарных сравнений – критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/5=0,01. Значения p в диапазоне между 0,01 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. АТ - аутоантитела.
1 - данный показатель статистически значимо больше, чем в группе А (критерий Данна)
2 - данный показатель статистически значимо больше, чем в группе Б (критерий Данна)

3.4.3 Заключение по разделу 3.4

Таким образом, нами выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между показателями объема ПЖ и возрастом дебюта СД1. У пациентов с возрастом дебюта СД1 до 20 лет показатели объема ПЖ были статистически значимо меньше, чем у лиц с возрастом дебюта заболевания после 20 лет. Отмечена также статистическая тенденция к более низким значениям АП, липазы, АТ к ICA, GAD и С-пептида у лиц с более ранним возрастом дебюта СД1.

3.5 Морфологическое исследование

3.5.1 Исследование частоты определения морфологических изменений ПЖ при сахарном диабете

Атрофия островковых клеток при СД1 определялась статистически значимо чаще, чем при СД2 и в контрольной группе **(таблица 73)**. Однако, атрофия ацинарных клеток, воспалительная инфильтрация, фиброз тканей и разрастание соединительной ткани определялись при СД1 статистически значимо чаще по сравнению только с КГ, так как в случае сравнения частоты определения данных изменений в ткани ПЖ при СД1 и СД2 статистически значимых различий выявлено не было. Склероз тканей и липоматоз ПЖ статистически значимо чаще были отмечены при СД2, но только по сравнению с КГ.

Таблица 73. Частота определения морфологических изменений поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа и в контрольной группе.

	СД1 (n=7)		СД2 (n=9)		КГ (n=12)		p, ТКФ$_2$ p, ТКФ
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Атрофия островковых клеток	7	100	2	22	0	0	**<0,001** **1-2:0,009** **1-3:<0,001** 2-3:0,334
	95%ДИ: 56-100%		95%ДИ: 4-60%		95%ДИ: 0-30%		
Атрофия ацинарных клеток	6	86	4	44	1	8	**0,0022** 1-2:0,242 **1-3:0,019** 2-3:0,160
	95%ДИ: 42-99%		95%ДИ: 15-77%		95%ДИ: 0-40%		
Воспалительная инфильтрация	5	71	4	44	1	8	*0,017* 1-2:0,568 **1-3:0,019** 2-3:0,160
	95%ДИ: 30-95%		95%ДИ: 15-77%		95%ДИ: 0-40%		
Некроз тканей ПЖ	2	29	2	22	1	8	0,562 1-2:0,771 1-3:0,607 2-3:0,160
Фиброз тканей ПЖ	5	71	3	33	1	8	*0,018* 1-2:0,313 **1-3:0,019** 2-3:0,378
	95%ДИ: 30-95%		95%ДИ: 9-69%		95%ДИ: 0-40%		
Гипертрофия островков Лангерганса	2	29	2	22	0	0	0,133 1-2:0,771 1-3:0,237 2-3:0,334

Разрастание соединительной ткани	3	43	2	22	0	0	*0,039* 1-2:0,734 **1-3:0,036** 2-3:0,334
	95%ДИ: 12-80%		95%ДИ: 4-60%		95%ДИ: 0-30%		
Склероз тканей ПЖ	3	43	4	44	0	0	*0,014* 1-2:0,657 1-3:0,069 **2-3:0,045**
	95%ДИ: 12-80%		95%ДИ: 15-77%		95%ДИ: 0-30%		
Липоматоз тканей ПЖ	3	43	6	67	1	8	*0,022* 1-2:0,657 1-3:0,231 **2-3: 0,019**
	95%ДИ: 12-80%		95%ДИ: 31-91%		95%ДИ: 0-40%		

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен тест Фримана-Холтона ($ТКФ_2$). Применен точный тест Фишера (ТКФ). После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил - p=0,05/9=0,0056. Результаты попарных тестов приведены только в случае выявления значимых различий. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Статистическая тенденция выделена курсивом. СД1 - сахарный диабет 1 типа. СД2 - сахарный диабет 2 типа. КГ - контрольная группа. ПЖ - поджелудочная железа.

3.5.2 Описание морфологических изменений при СД1, СД2 и в контрольной группе

<u>Сахарный диабет 1 типа</u>

По данным гистологического исследования у пациентов с СД1 определялись умеренная атрофия экзокринной части ПЖ с липоматозом и разделением железы на мелкие дольки разных размеров и форм **(рис.6).**

В исследованных гистологических препаратах часто наблюдались дистрофические изменения и дискомплексация ацинарных эпителиоцитов, атрофия групп ацинусов, компенсаторная реакция панкреоцитов. В междольковых и межацинарных прослойках соединительной ткани определялись умеренная очаговая лимфоцитарная инфильтрация, умеренный диффузно-очаговый склероз с участками выраженного фиброза **(рис. 7).**

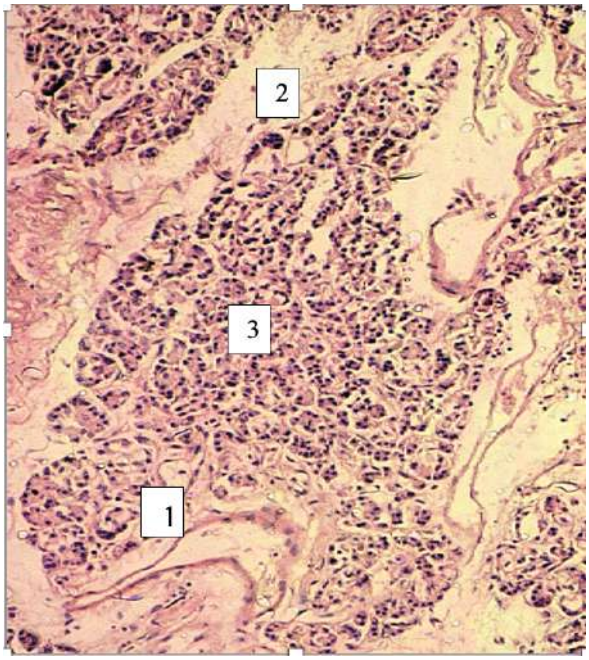


Рис. 6. Атрофия и липоматоз экзокринной части поджелудочной железы, разделение железы на мелкие дольки. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – атрофия ацинусов, 2 – липоматоз, 3 – разделение железы на дольки. Наблюдение 1, возраст 46 лет, длительность СД1 19 лет.

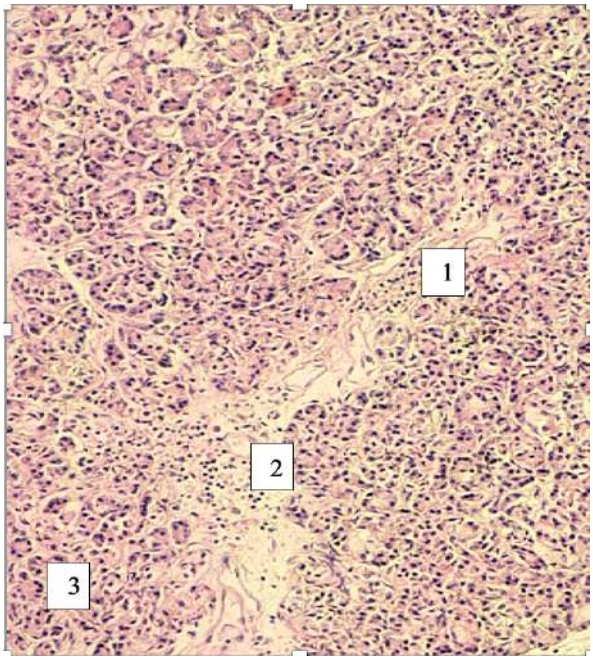
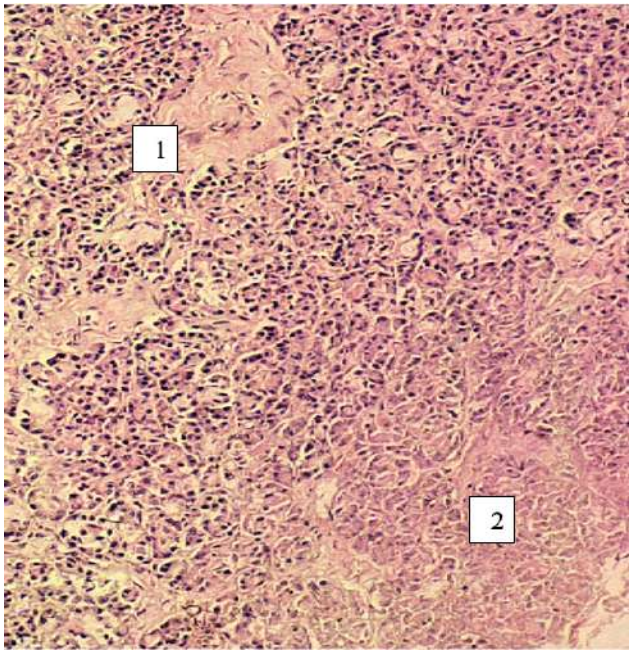


Рис. 7. Атрофия групп ацинусов, диффузно-очаговый склероз стромы железы с лимфоцитарной инфильтрацией. Увеличение - х40. Окраска гематоксилин-эозином. 1- склероз стромы, 2 - лимфоцитарная инфильтрация, 3 - атрофия ацинусов. Наблюдение 2, возраст 36 лет, длительность СД1 13 лет.

В двух наблюдениях отмечались очаговое полнокровие и очаги некроза некоторых долек и отдельных групп ацинусов **(рис.8).** Также наблюдалась картина артериолосклероза со стенозированием и облитерацией просвета отдельных сосудов **(рис.9),** склероза стенок выводных протоков.



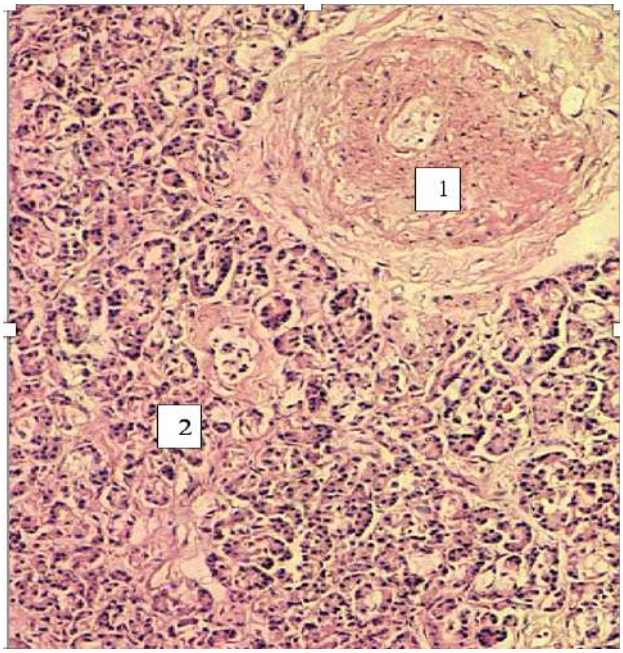


Рис. 8. Периваскулярный склероз и очаг некроза части дольки. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 - периваскулярный склероз, 2 – некроз дольки. Наблюдение 3, возраст 56 лет, длительность СД1 31 год.

Рис. 9. Артериолосклероз со стенозированием просвета сосуда, внутридольковый фиброз. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – артериолосклероз, 2 – внутридольковый фиброз. Наблюдение 4, возраст 39 лет, длительность СД1 18 лет.

В эндокринной части железы в большинстве случаев определялось небольшое количество островков Лангерганса средних и малых размеров с преобладанием последних. В малых островках Лангерганса неправильной формы отмечалось небольшое количество, частью атрофичных, апудоцитов, обнажение стромы, фиброз и склероз отдельных островков **(рис.10).** Между апудоцитами и капиллярами некоторых островков наблюдалось накопление гомогенных белковых масс **(рис.11).**

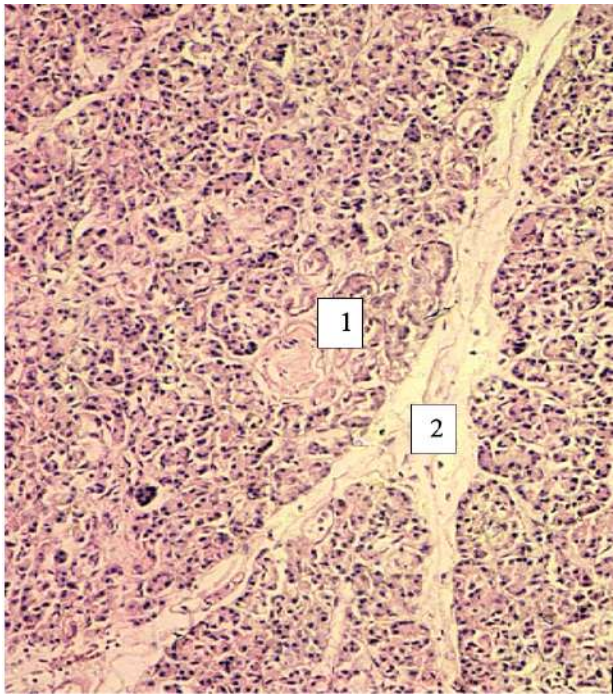


Рис. 10. Атрофия и склероз островка Лангерганса. Увеличение – х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – склероз островка Лангерганса, 2 - отек фиброзной ткани. Наблюдение 5, возраст 37 лет, длительность СД1 15 лет.

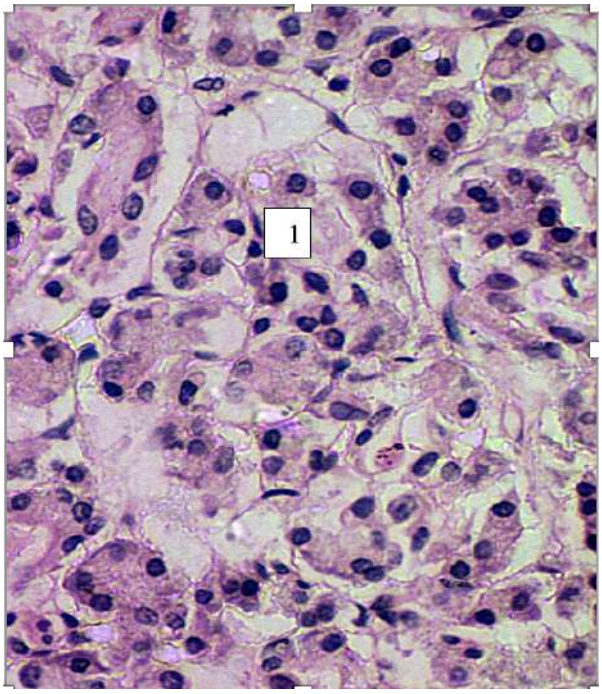


Рис. 11. Накопление гомогенных белковых масс в островке Лангерганса. Увеличение - х400. Окраска гематоксилин-эозином. 1 - гомогеннные белковые массы в островке Лангерганса. Наблюдение 5, возраст 37 лет, длительность СД1 15 лет.

Встречались островки Лангерганса смешанного экзо- эндокринного строения **(рис.12).** Отдельные островки были гипертрофированы за счет гиперплазии апудоцитов **(рис.13).**

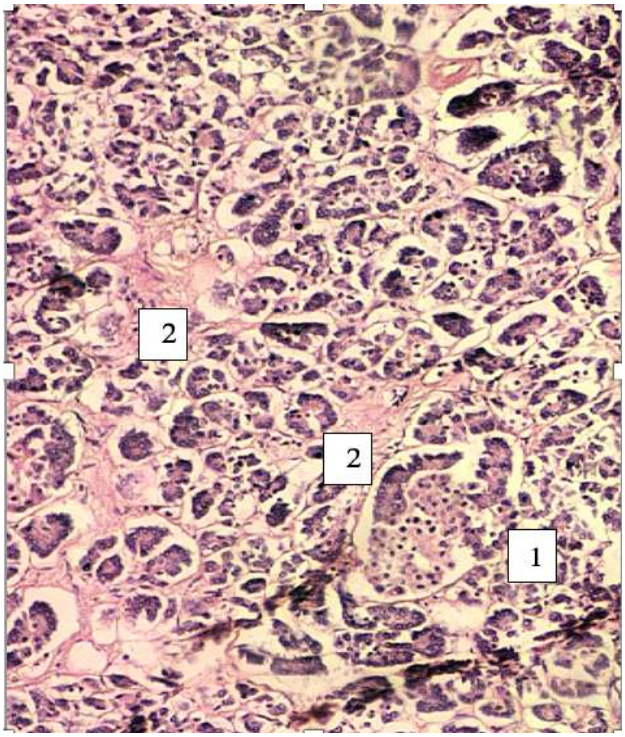


Рис. 12. Островок Лангерганса смешанного экзо- эндокринного строения, очаговый межацинарный фиброз. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином.1 – островок Лангерганса смешанного строения, 2 – межацинарный фиброз. Наблюдение 6, возраст 36 лет, длительность СД1 10 лет.

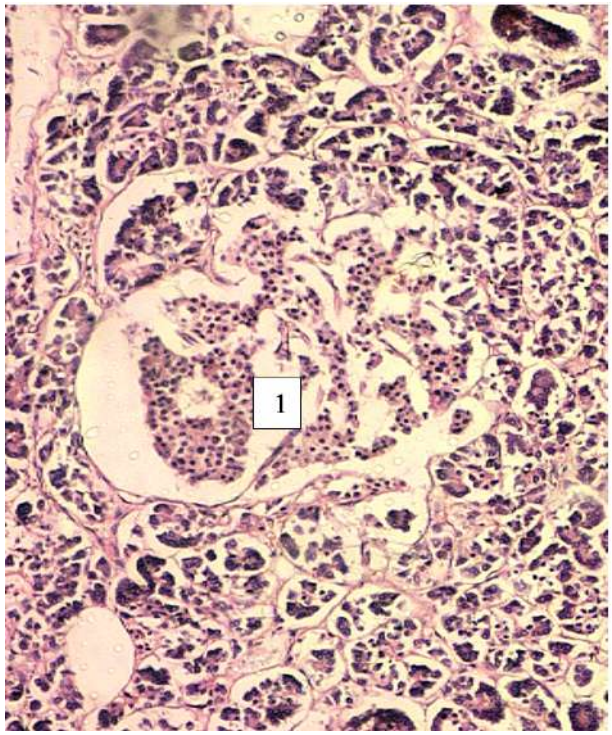


Рис. 13. Гипертрофия островка Лангерганса с гиперплазией апудоцитов. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – гипертрофия островка Лангерганса. Наблюдение 6. Пациент Е, 3, возраст 36 лет, длительность СД1 10 лет.

В этом же наблюдении, но в другом гистологическом препарате, была выявлена также атрофия ацинарной ткани, участки липоматоза и огрубения стромы за счет толстых коллагеновых волокон. Островки Лангерганса в данном случае не определялись; выявлялось умеренное нарушение гистоструктуры экзокринной части ПЖ с участками дискомплексации ацинусов, очагами их умеренной атрофии и фиброза стромы, мелкими фокусами липоматоза, а также перидуктального склероза **(рис. 14).**

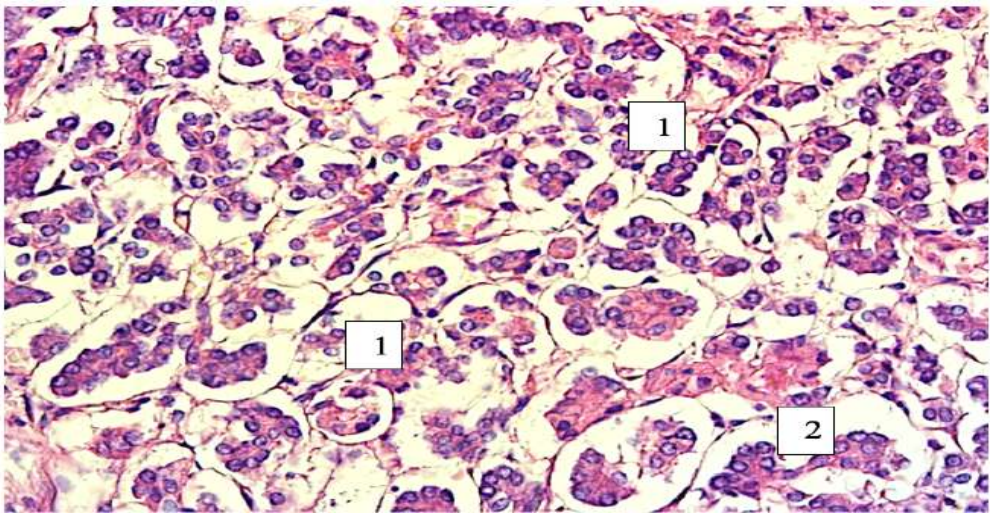
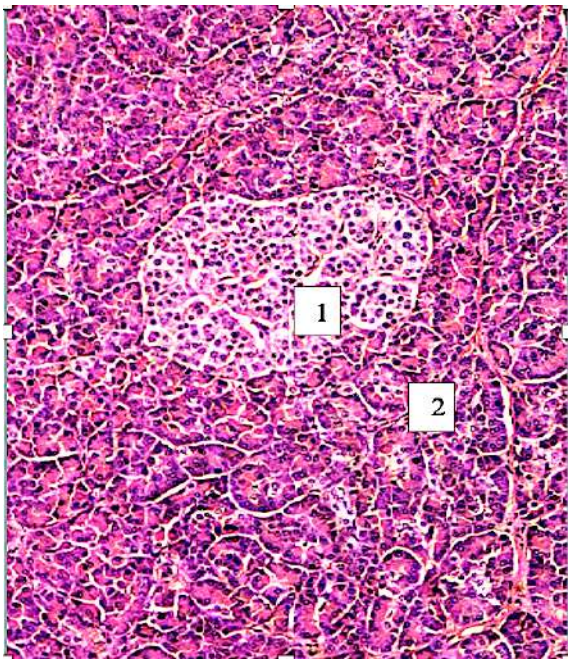


Рис.14. Атрофия ацинарной ткани, участки липоматоза и огрубения стромы. Увеличение - х200. Окраска гематоксилин-эозином. 1 –атрофия ацинарной ткани, 2 - участки липоматоза и огрубения стромы. Наблюдение 6, возраст 36 лет, длительность СД1 10 лет.

Сахарный диабет 2 типа

При СД2 морфологические изменения в исследованных гистологических препаратах ПЖ носили мозаичный характер: участки нормального строения **(рис.15.)** сочетались с тяжелыми изменениями структуры **(рис. 16).**

В отдельных участках экзокринной части поджелудочной железы определялись липоматоз с формированием мелких железистых долек, значительная атрофия ацинусов с дискомплексацией и атрофией эпителия в сочетании с их викарной гипертрофией, обнажение и огрубение стромы **(рис. 16).**



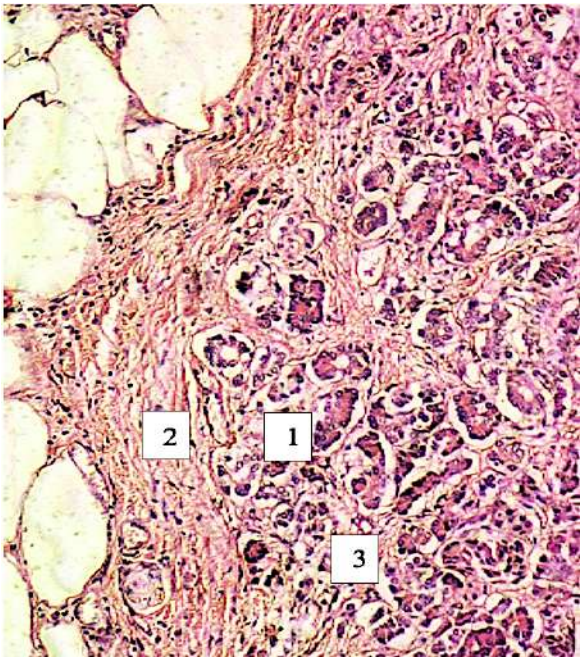


Рис.15. Неизмененный участок ткани железы. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – островок Лангерганса, 2 – ацинусы. Наблюдение 8, возраст 57 лет, длительность СД2 9 лет.

Рис.16. Атрофия ацинусов, фиброз и склероз стромы. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – атрофия ацинусов, 2 – склероз стромы, 3 - межацинарный фиброз. Наблюдение 8., возраст 57 лет, длительность СД2 9 лет.

В одном наблюдении отмечен мелкий очаг стеаринового (мелового) некроза жировой клетчатки и паренхимы железы с периферической лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией **(рис. 17).** В другом наблюдении определялись мелкие фокусы некробиоза ацинусов, коагуляционного некроза и мумификации групп ацинарных эпителиоцитов, викарная гипертрофия эпителия **(рис. 18).**

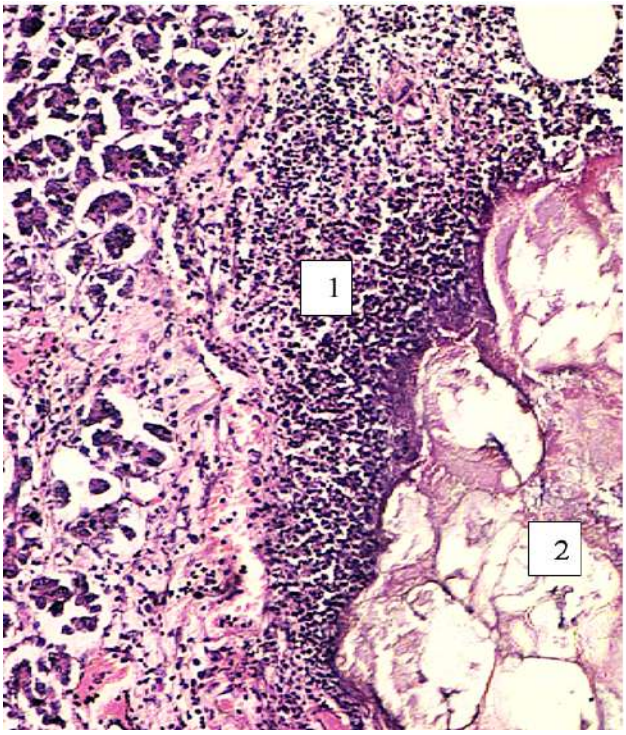


Рис. 17. Очаг некроза жировой клетчатки и паренхимы железы с периферической лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – воспалительная инфильтрация, 2 – некроз. Наблюдение 9, возраст 52 года, длительность СД2 11 лет.

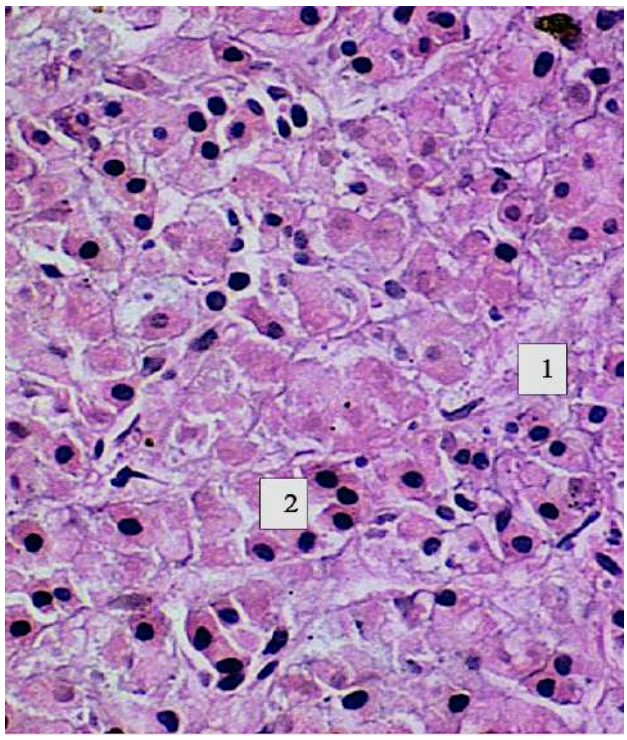


Рис. 18. Коагуляционный некроз и мумификация групп ацинарных эпителиоцитов. Увеличение - х400. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – некроз, 2 – мумификация клеток. Наблюдение 10, возраст 67 лет, длительность СД2 19 лет.

В отдельных случаях в строме железы наблюдались полнокровие сосудов и незначительная лимфоцитарная инфильтрация. В междольковых и межацинарных прослойках стромы определялись участки фиброза и склероза с цирротическими изменениями паренхимы железы в виде «замурованных» в соединительной ткани

островков Лангерганса и ацинусов с формированием мелких узловатых структур. В выводных протоках отмечались неравномерная умеренная полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация и склероз стенок со стенозированием просвета. Стенки сосудов также были склерозированы. **(рис. 19а, б).**

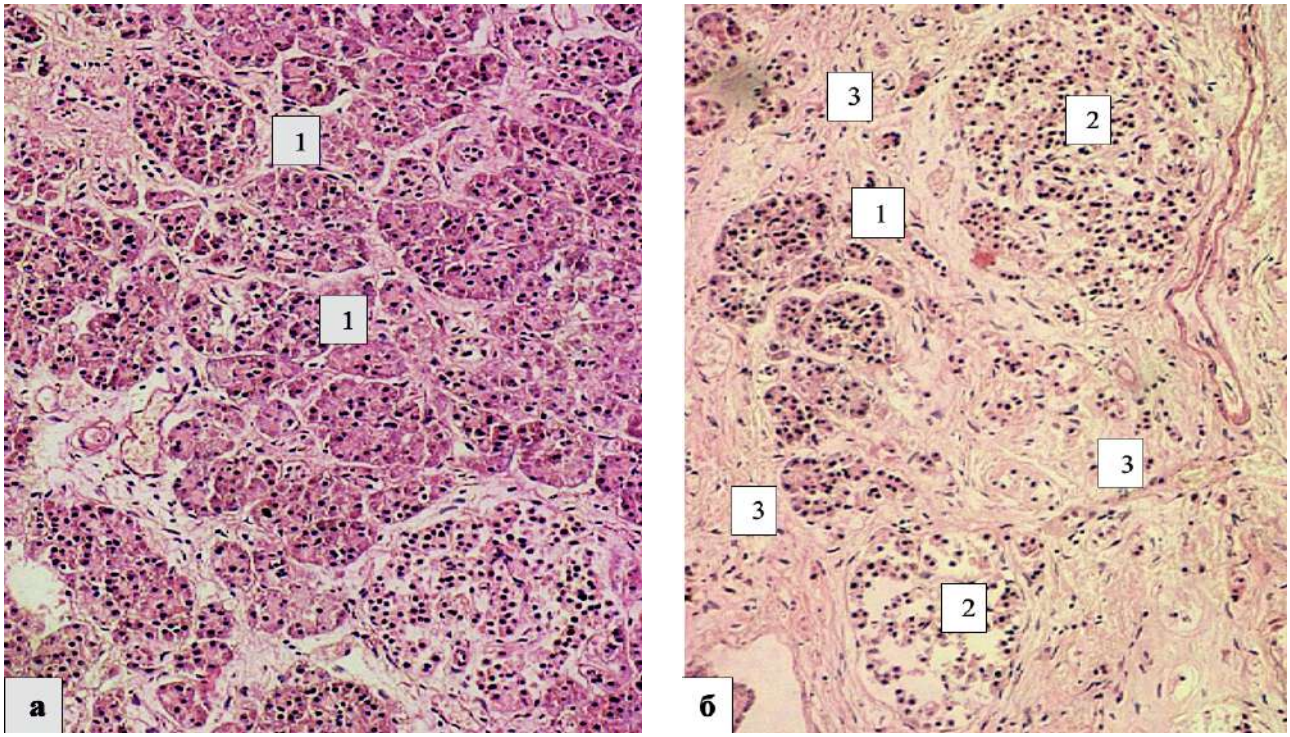


Рис.19а, б. Цирротические изменения железы с формированием мелких узловатых структур. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – циррозирование железы с узлообразованием, 2 – островок Лангерганса, 3 – поля разрастаний соединительной ткани. Наблюдение 11, возраст 61 год, длительность СД2 14 лет.

В эндокринной части определялись немногочисленные островки Лангерганса преимущественно крупных и средних размеров с несколько нарушенной гистологической структурой. В большей части мелких островков Лангерганса отмечалось нарушение гистологической структуры, деформация и атрофические изменения эндокринных клеток **(рис.20).**

В отдельных случаях отмечалась гипертрофия некоторых островков Лангерганса с гиперплазией апудоцитов **(рис. 21).**

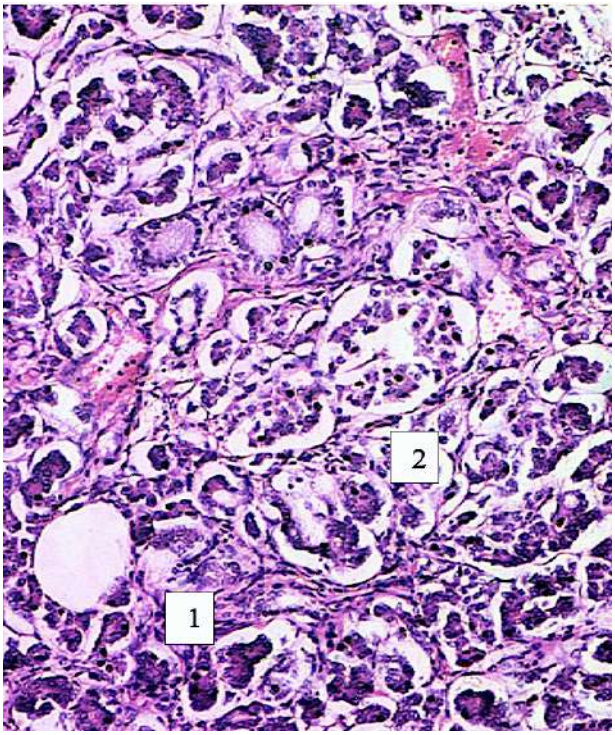


Рис. 20. Нарушение гистоструктуры островков Лангерганса и атрофические изменения апудоцитов. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – межацинарный фиброз, 2 – атрофия островков, апудоцитов. Возраст 61 год, длительность СД2 14 лет.

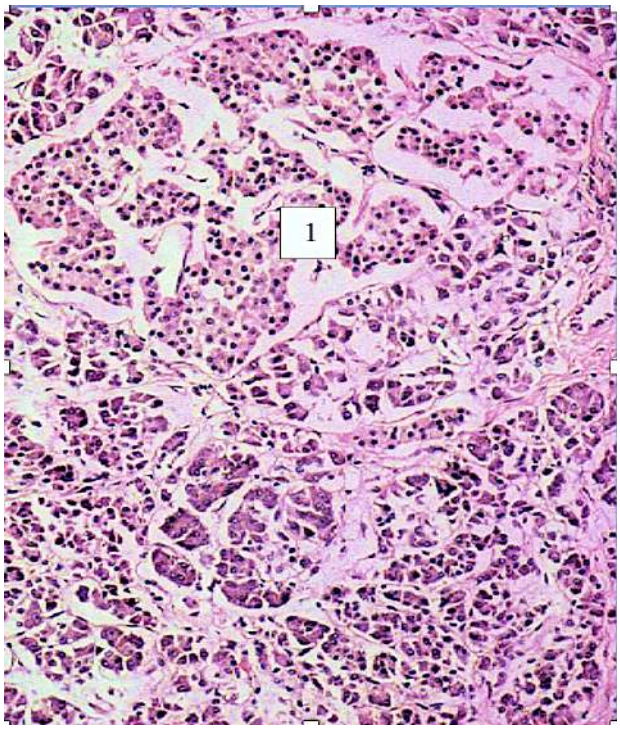


Рис.21. Гипертрофия островка Лангерганса с гиперплазией апудоцитов. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – гипертрофия островка Лангерганса. Наблюдение 12, возраст, 55 лет, длительность СД2 12 лет.

Однако, встречались участки, в которых железа разделялась прослойками жировой и отечной фиброзной ткани на множество мелких, разных размеров и форм долек с нарушенной гистологической структурой. В ацинусах отмечалась дискомплексация ацинарных эпителиоцитов с дистрофическими и атрофическими изменениями, умеренной компенсаторной реакцией клеток **(рис.22).** В некоторых островках отмечались нарушение кровообращения и умеренная атрофия клеток с их неравномерным распределением среди дистрофически измененной стромы **(рис. 23).**

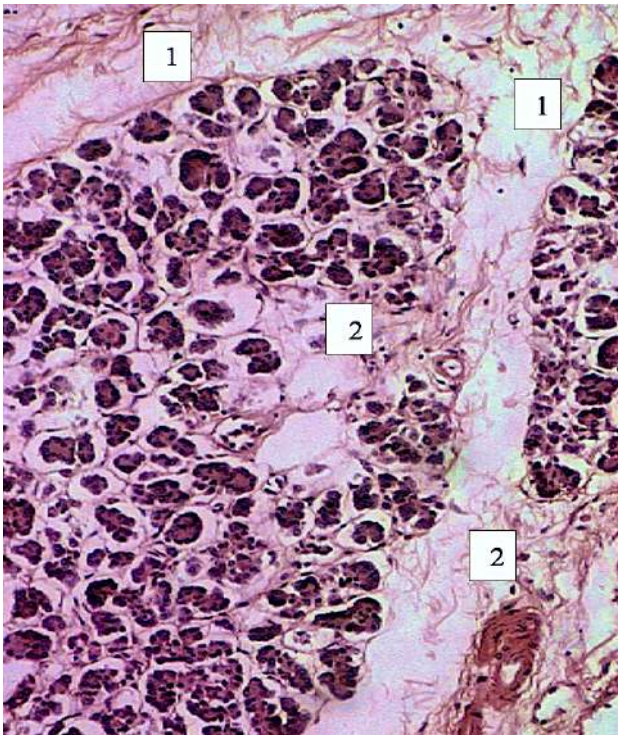


Рис.22. Разделение железы на мелкие дольки прослойками жировой и отечной фиброзной ткани. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – липоматоз, 2 – фиброз. Наблюдение 12, возраст 55 лет, длительность СД2 12 лет.

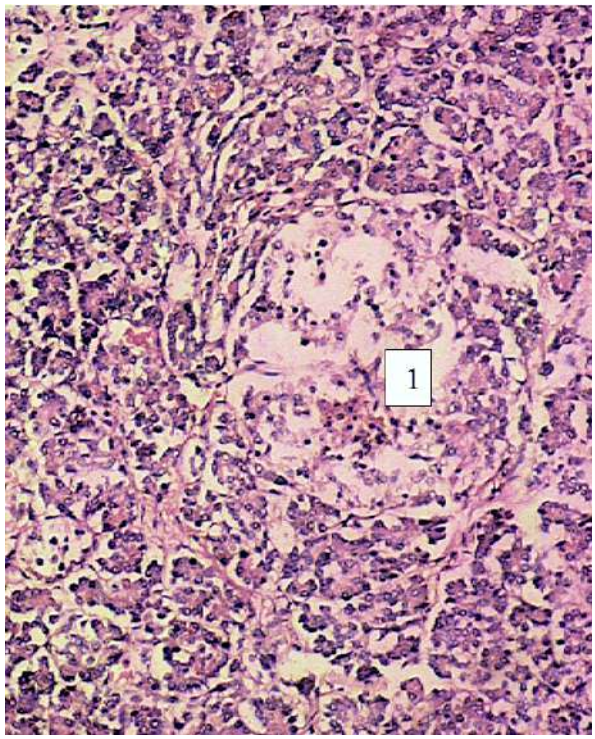


Рис.23. Умеренная атрофия клеток с их неравномерным распределением среди дистрофически измененной стромы в островке Лангерганса. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1– атрофия клеток островка. Наблюдение 13, возраст, 58 лет, длительность СД2 14 лет.

В отдельных случаях в гистологических препаратах определялись атрофированные островки Лангерганса с нарушенной гистологической структурой, уменьшенным числом клеток разных размеров с дистрофическими изменениями в цитоплазме. Вокруг островков отмечались значительное нарушение структуры экзокринной части железы, атрофия ацинусов с дистрофическими изменениями эпителия, липоматоз и мелкоочаговый фиброз стромы **(рис. 24).**

Наблюдались также нарушение гистоструктуры ацинарной ткани, выраженная атрофия паренхимы железы с липоматозом и фиброзом стромы **(рис. 25).**

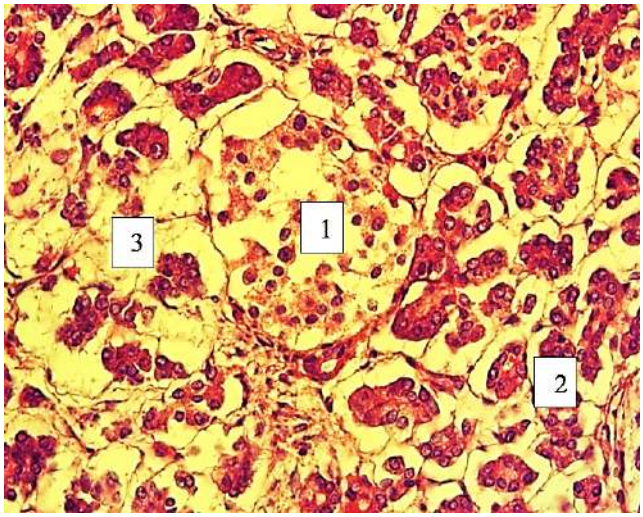


Рис.24. Атрофия ацинарной ткани и островков Лангенгарса. Увеличение – х200. Окраска гематоксилин-эозином. 1– атрофия клеток островка, 2 - атрофия ацинарной ткани, 3- липоматоз. Наблюдение 14, возраст 58 лет, длительность СД2 14 лет.

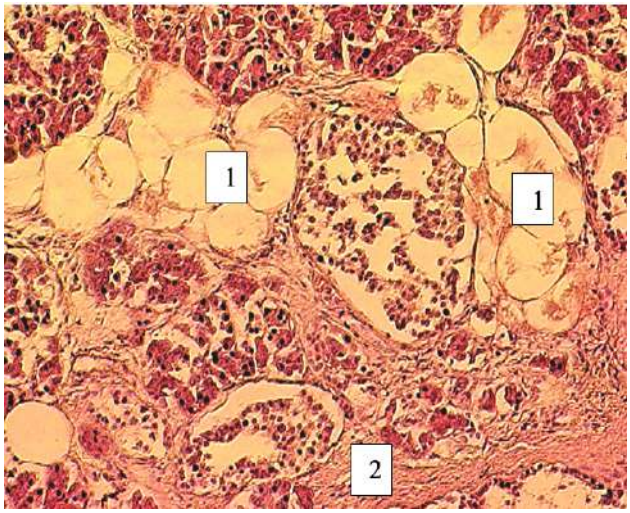


Рис.25. Липоматоз и фиброз стромы. Увеличение – х40. Окраска гематоксилин-эозином. 1– липоматоз, 2 - фиброз. Наблюдение 16, возраст 52 года, длительность СД2 11 лет.

Контрольная группа (без нарушений углеводного обмена)

В КГ гистологическое строение железы, как правило, было сохранено **(рис.26, 27).**

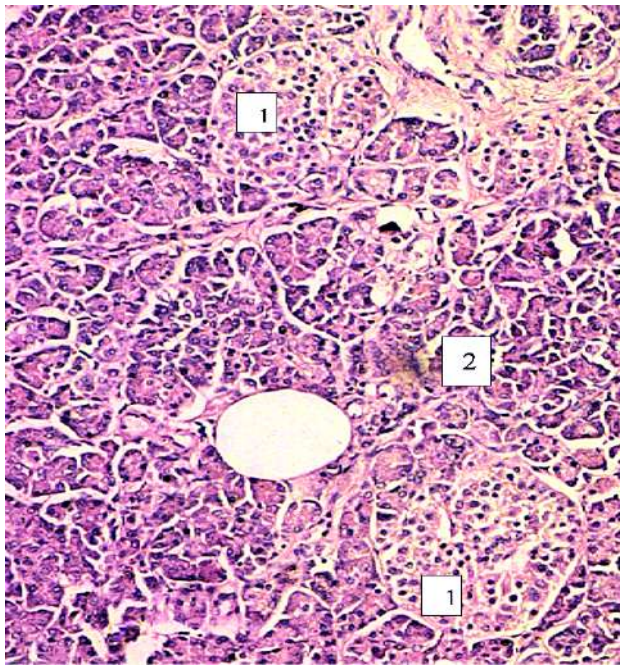


Рис. 26. Строение поджелудочной железы в норме (КГ). Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – островок Лангерганса, 2 – ацинус. Наблюдение 17, 43 года.

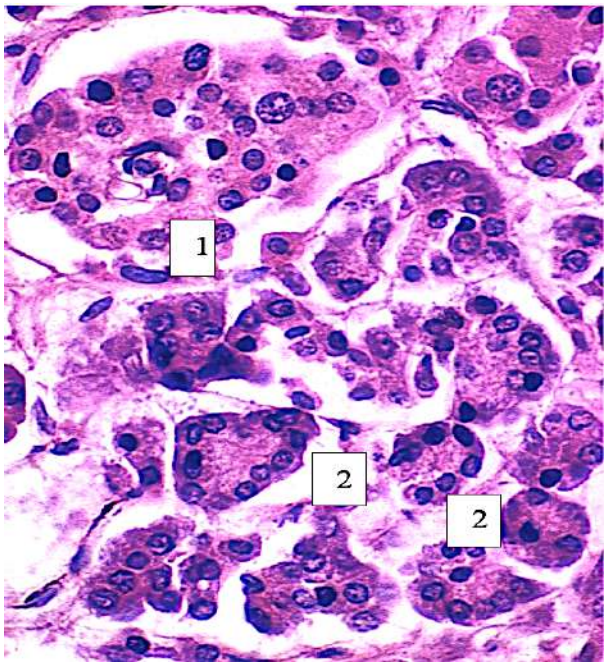


Рис. 27. Строение поджелудочной железы в норме (КГ). Увеличение - х400. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – клетки островка Лангерганса. 2 – ацинусы. Наблюдение 21, 39 лет.

В одном препарате в экзокринной части определялись разной степени выраженности липоматоз и умеренный фиброз с участками замещения фрагментов паренхимы ПЖ **(рис. 28).** Лишь в одном случае и на одном участке железы был отмечен очаг некробиоза и некроза паренхимы с периферической лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. В данном случае в выводных протоках железы наблюдались также папилломатозные изменения слизистой оболочки **(рис. 29).**

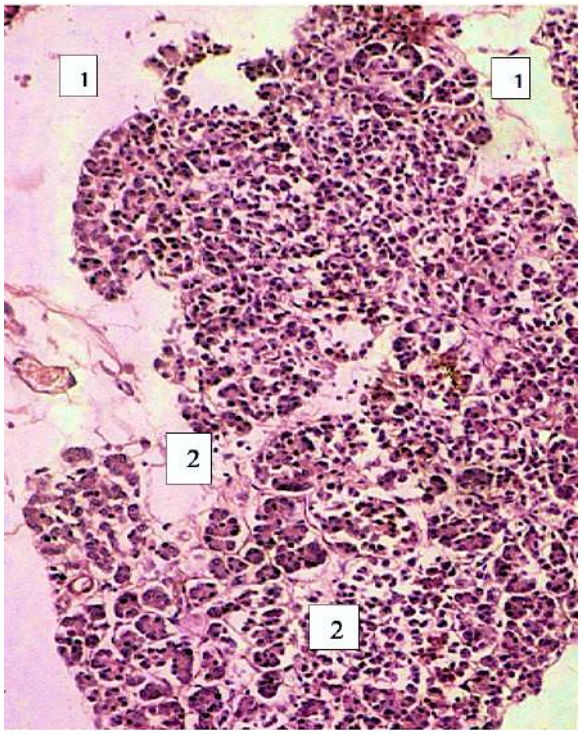


Рис. 28. Нарушение гистоструктуры железы с липоматозом и умеренным фиброзом. Увеличение - х100. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – липоматоз, 2 - фиброз. Наблюдение 18, возраст 53 года.

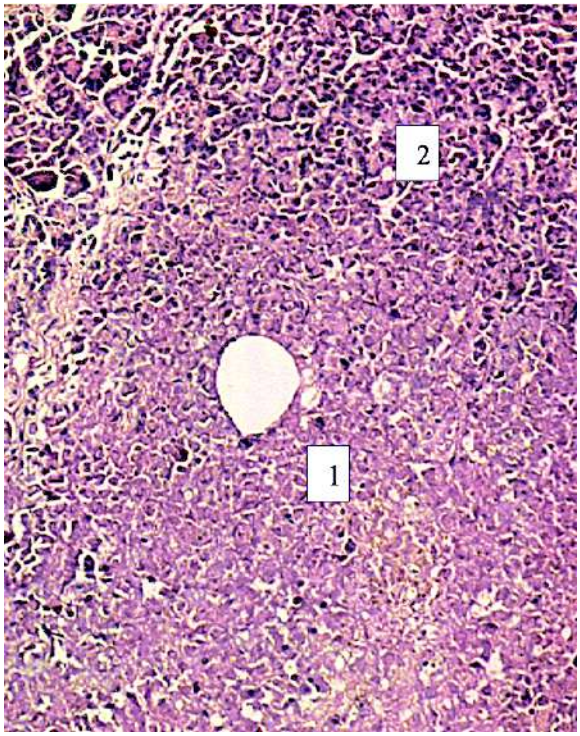


Рис. 29. Очаг некроза паренхимы железы с периферической воспалительной инфильтрацией. Увеличение - х40. Окраска гематоксилин-эозином. 1 – некроз, 2 – воспалительная инфильтрация. Наблюдение 20, возраст 45 лет.

3.5.3 Заключение по разделу 3.5

При СД1 в более чем 85% случаев отмечались патологические изменения ацинарных клеток ПЖ и в 100% - островковых. При СД2 данные изменения были менее выражены, патология ацинарных клеток выявлена в 44% случаев, а островковых – в 22%. Однако, стоит отметить, что атрофические изменения островковых клеток встречались при длительном течении заболевания. Следует также отметить,

что одном случае (8%) в гистологических препаратах из группы без нарушений углеводного обмена была отмечена атрофия ацинарных клеток, но, тем не менее атрофия островковых клеток не наблюдалась.

При СД1 (71%) чаще отмечалась лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация, сопровождавшаяся фиброзом (71%), склерозом (43%), разрастанием соединительной ткани (49%) и некрозом (29%) ацинарной ткани. Липоматоз тканей ПЖ чаще отмечался при СД2 (в 67% случаях).

Данные проведенного нами морфологического исследования также подтверждают факт высокой частоты определения атрофии ацинарной ткани ПЖ у пациентов с СД.

3.6. Клинические случаи пациентов с СД1 и СД2 в сочетании с ЭНПЖ: опыт применения эквивалентных доз заместительной ферментативной терапии

Клинический случай №1

У пациентки европеоидной расы СД выявлен в 2014 году в возрасте 33 лет, на фоне сохраняющейся в течение 1-2 месяцев полиурии, полидипсии. В данный период отмечалось снижение массы тела на 7 кг в течение 2 месяцев. Гликемия в дебюте составила 19,0 ммоль/л. По месту жительства, в связи с ожирением 1 степени (на тот момент ИМТ – 33,9 кг/м^2), установлен диагноз СД2. В связи с выявленной кетонурией, была инициирована инсулинотерапия в базис-болюсном режиме препаратами гларгин 100 Ед/мл в дозе 20 ЕД в 22.00 и глулизин по 4-12 ЕД перед основными приемами пищи в фиксированном режиме. В дальнейшем к проводимой терапии был добавлен метформин 1000 мг в сутки. В течение последующих 5 лет изменений в проводимой сахароснижающей терапии не проводилось. На протяжении всего периода заболевания до 2019 года компенсации углеводного обмена не отмечалось, гликированный гемоглобин варьировал в пределах 7,9-10,2% на фоне частых эпизодов гипогликемии (7-9 раз в неделю). Зимой 2019 года пациентка амбулаторно обратилась в ФГБУ НМИЦ эндокринологии, где было проведено определение уровня аутоантител к компонентам островковых клеток – GAD,

IA-2, ZnT8, ICA и С-пептида **(табл. 74)**. АТ к ICA, IA-2 были в рамках референсных значений, уровень С-пептида был ниже нормы, был выявлен положительный уровень АТ к GAD, ZnT8, на основании чего было принято решение о смене диагноза на СД1. Метформин был отменен. Проведено обучение пациентки самоконтролю гликемии и подсчету ХЕ с титрацией дозы инсулина.

Летом 2019 года пациентка поступила в отделение референс-центра обучения ФГБУ НМИЦ эндокринологии в состоянии декомпенсации углеводного обмена (HbA1c – 8,2%), в связи с развитием частых эпизодов гипогликемии (1-3 раза в сутки) после основных приемов пищи. В отделении проводилась коррекция дозы инсулина ультракороткого (ИУКД) и пролонгированного действия, переносы времени инъекции ИУКД на более позднее время (через 5-15 минут после окончания приема пищи), однако, все проведенные мероприятия не давали ожидаемого результата, а отмена инъекции ИУКД на основные приемы пищи приводила к стойкой гипергликемии через 1,5-2 часа после нее. Из сопутствующих жалоб отмечались эпизоды метеоризма и тяжести после еды, частый и неоформленный стул. Пациентка была осмотрена гастроэнтерологом ФГБУ НМИЦ эндокринологии. Из характерных для гастроинтестинальной формы диабетической автономной полинейропатии жалоб отмечалось лишь ощущение переполненности желудка после приемов пищи, но дисфагии, боли в животе, тошноты, чередования диареи и запоров, ночной диареи, боли и тяжести в правом подреберье выявлено не было, в связи с чем было принято решение о поиске иных причин данной проблемы. Было проведено УЗИ ПЖ, исследование клинического анализа кала, уровня ферментов ПЖ: амилазы панкреатической, липазы, альфа-амилазы, а также ПЭ-1. В ходе полученных данных выявлено снижение уровня ПЭ-1 до 101 мкг/г кала (норма >200 мкг/г, тяжелая степень ЭНПЖ – менее 100 мкг/г) при нормальном уровне (в рамках референсных значений) других исследованных ферментов – липазы, амилазы панкреатической, альфа-амилазы. По результатам клинического анализа кала выявлено нарушение формы и структуры кала, наличие в нем небольшого количества нейтрального жира, клетчатки и крахмала. По данным УЗИ ПЖ определены диф-

фузные изменения органа, однако, признаков, характерных для проявлений хронического панкреатита, отмечено не было. На основании полученных данных врачом-гастроэнтерологом была установлена ЭНПЖ, принято решение о назначении заместительной терапии ферментами (панкреатином) на каждый основной прием пищи: непосредственно перед приемом пищи – 10000ЕД и сразу после приема пищи – 25000ЕД. Также проведена деконтаминация кишечника с использованием кишечных антисептиков топического типа действия с целью устранения возможного «синдрома ускользания ферментов», что возымело благоприятный результат – выраженное сокращение эпизодов гипогликемии. В дальнейшем было рекомендовано длительное применение заместительной терапии панкреатином в объеме 25000-40000ЕД на основные приемы пищи и по 10000-25000ЕД на перекусы.

В сентябре 2019 года были проведены дополнительные методы исследования – МРТ поджелудочной железы, определение АТ, выявляемых при АЭ и АИП - ЛФ, IgG4, а также ферментов ПЖ, не используемых в рутинной практике, А-А-2, ЖСЗЛ, КА-2, 25 (OH) D, АТ к ПКЖ. ОПЖ по данным МРТ составил 37,1 мл при ИМТ - 29,4 кг/м^2 и ППТ – 1,94м^2, ОПЖ скорректированный по ППТ (ОПЖ/ППТ) и ИМТ (ОПЖ/ИМТ) – 19,07 мл/м^2 и 1,26 мл/кг/м^2, соответственно. У пациентки был выявлен незначительно повышенный уровень АТ к ЛФ. IgG4 - в пределах нормальных значений. Было отмечено снижение уровня ферментов ЖСЗЛ и КА-2, уровень А-А-2 был в пределах нормальных значений.

В декабре 2020 года на фоне постоянного приема панкреатина в течение шести месяцев, пациентке был рекомендован прием ферментов в поддерживающем режиме– по 10000-25000ЕД при условии обильных приемов пищи, богатых жирами. На фоне удовлетворительной компенсации углеводного обмена (гликированный гемоглобин – 6,9%), прежде всего, ввиду сокращения эпизодов гипогликемии, проведен повторный контроль уровня ПЭ-1, который составил – 216 мкг/г кала. Сопутствующие симптомы практически полностью исчезли.

Таблица 74. Медицинские данные по пациенту в период с 2019 по 2020 год.

	2019	**2020**
ИМТ, кг/м^2	29,4	27,1

ППТ, м^2	1,94	1,86
Размеры ПЖ, мм	23-12-16	21-12-14
Объем ПЖ, см^3	37,1	-
Панкреатическая эластаза-1, >200 мкг/г кала	101	216
Желчная соль-зависимая липаза, 0,156-10 нг/мл	0,1	-
Альфа-амилаза-2, 3,125-200 нг/мл	127,6	-
Карбоангидраза-2, 1-2,5 нг/мл	0,2	-
IgG4, 0,1-1,35 г/л	0,8	-
Амилаза панкреатическая, 8-53 Ед/л	34,5	-
Липаза, 13-60 Ед/л	41,3	-
Альфа-амилаза, 25-125 Ед/л	57,9	-
АТ к лактоферрину, 0-10 нг/мл	13,.9	-
HbA1c, %	8,2	6,9
С-пептид натощак, 1,1-4,4 нг/мл	0,302	0,17
АТ к ZnT8, 0-10 ЕД/мл	119,7	-
АТ к IA-2, 0-10 ЕД/мл	3,6	-
АТ к GAD, 0-10 ЕД/мл	>2000	-
АТ к ICA, 0-10 ЕД/мл	6,1	-
СКФ по EPI, мл/мин/1,73м^2	84	89
25 (OH) D, 30-100 нг/мл	17,4	58,6

ПЖ - поджелудочная железа. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. HbA1c - гликированный гемоглобин. АТ - аутоантитела. СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Клинический случай №2

Пациентка 58 лет, с анамнезом СД2 более 7 лет, поступила на стационарное лечение в отделение референс-центра обученияФГБУ НМИЦ эндокринологии зимой 2020 года в состоянии декомпенсации углеводного обмена (HbA1c – 9,3%). Терапия на момент поступления – гликлазид с модифицированным высвобождением 60 мг утром натощак, метформин 850 мг после ужина.

Из осложнений СД выявлена дистальная полинейропатия, данных о наличии диабетических нефропатии и ретинопатии не получено. Гликемия в ходе госпитализации варьировала в пределах 7,1-17,9 ммоль/л. На 2-е сутки госпитализации пациентка обратила внимание на вздутие живота, чувство тяжести и несварения в эпигастрии после еды, частый и неоформленный стул (4-6 раз, но плотной консистенции), тошноту. Повышения температуры не отмечалось, при детальном расспросе пациентка отметила наличие данных жалоб в течение более чем 2 лет, с усугублением клинической картины в течение времени. При приеме препарата Мезим (10000ЕД липазы) периодически наступало облегчение состояния. Пациентка

была осмотрена врачом-гастроэнтерологом ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ. Был проведен клинический анализ кала, анализ кала на ПЭ-1, определение ферментов ЖСЗЛ и КА-II, А-А-2, АП, липазы, проведено МРТ органов забрюшинного пространства с визуализацией ПЖ (МР-холангиопанкреатография), определен уровень IgG4, АТ к ЛФ **(таблица 75)**.

Таблица 75. Медицинские данные по пациенту.

	2020
ИМТ, кг/м^2	30,7
ППТ, м^2	1,93
ОПЖ, см^3	43,7
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м^2)	1,42
ОПЖ/ППТ, мл/м^2	22,64
Размеры ПЖ (головка-тело-хвост), мм	20-13-18
Панкреатическая эластаза-1, >200 мкг/г кала	132
Клинический анализ кала	наличие нейтрального жира, мышечных волокон, жирных кислот и клетчатки
Желчная соль-зависимая липаза, 0,156-10 нг/мл	0,169
Альфа-амилаза-2, 3,125-200 нг/мл	131,4
Карбоангидраза-2, 1-2,5 нг/мл	1,2
IgG4, 0,1-1,35 г/л	0,4
АТ к лактоферрину, 0-10 нг/мл	4,2
HbA1c, %	9,3
С-пептид натощак, 1,1-4,4 нг/мл	2,6
АТ к ZnT8, 0-10 ЕД/мл	6,1
АТ к IA-2, 0-10 ЕД/мл	3,6
АТ к GAD, 0-10 ЕД/мл	0,8
АТ к ICA, 0-10 ЕД/мл	0,9
СКФ по EPI, мл/мин/1,73м^2	79
25 (OH) D, 30-100 нг/мл	11,3

ПЖ - поджелудочная железа. ППТ - площадь поверхности тела. ИМТ - индекс массы тела. HbA1c - гликированный гемоглобин. АТ - аутоантитела. СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

В связи с выявленной ЭНПЖ (снижение уровня ПЭ-1, наличие клинических симптомов и изменений в кале, снижение уровня нескольких ферментов ПЖ, а также, как косвенного признака, снижение ОПЖ) пациентке была назначена ЗТПФ – панкреатин 10000МЕ в начале приема пищи и 25000МЕ в конце на каждый основной прием пищи (завтрак, обед и ужин). Каждый прием пищи был сбалансирован, составлял не менее 30 и не более 50 грамм углеводов, не менее 10-15 грамм

жира, и достаточного объема белка. В течение последующих 5-6 дней на фоне приема панкреатина в суммарной суточной дозе 105000ЕД, а также коррекции сахароснижающей терапии (назначен препарат вилдаглиптин 50 мг по 1 таблетке после завтрака и ужина, эмпаглифлозин 25 мг, отменен гликлазид) отмечалось улучшение показателей гликемии, стабилизация общего состояния, из сопутствующих симптомов сохранялась лишь незначительная тошнота.

Через 3 месяца после выписки из стационара на фоне длительного приема ЗТПФ, со снижением дозы панкреатина через 1 месяц терапии до 10000МЕ на каждый прием пищи, был повторно сдан общий анализ кала, ПЭ-1. По данным анализов отмечалась нормализация уровня ПЭ-1 (203 мкг/г кала), отсутствие значимых изменений по результату общего анализа кала. Уровень гликированного гемоглобина составил 7,7%.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Причиной отсутствия общего систематизированного подхода в диагностике экзокринной функции ПЖ при СД является недостаточный объем проведенных в нашей стране исследований, посвященных данной проблеме. Подобная ситуация складывается и во всем остальном научном мире. Так, есть ряд исследований, посвященных проблеме внешнесекреторной функции ПЖ при СД, однако, они разнонаправлены и противоречивы. Все еще не до конца определены критерии оценки структурных и функциональных изменений экзокринной части ПЖ.

По большей части, обследование пациентов с СД ограничивалось определением нескольких ферментов ПЖ и проведением УЗИ. Однако, клиническая симптоматика, в свою очередь, развивается лишь при снижении экзокринной функции более, чем на 90%. Зачастую, недостаточное усвоение питательных веществ, вызванное снижением функции ПЖ, может быть причиной нарушений углеводного обмена, а именно, развития эпизодов гипогликемии. Кроме того, причины снижения объема и размеров ПЖ, порой, в несколько раз по сравнению со здоровой популяцией, в особенности, у пациентов с длительным анамнезом СД, остаются не до конца исследованными.

За последние 5-7 лет множество исследователей по всему миру обращают внимание на проблему нарушения экзокринной функции ПЖ при СД. В большинстве научных трудов термин ЭНПЖ применяется к ситуации, сопровождающейся снижением уровня панкреатической (фекальной) эластазы-1 до уровня менее 200 мкг/г кала. Лишь некоторые исследования рассматривают данный термин в ситуации не только внешнесекреторной недостаточности ПЖ, но и в сочетании со снижением объема и размеров железы, а также при носительстве АТ к экзокринной ткани ПЖ, трофологической (нутритивной) недостаточности.

По данным большого числа исследований, распространённость внешнесекреторной недостаточности ПЖ, определяемая, как правило, по данным уровня ПЭ-1 (<200 мкг/г стула), у пациентов с СД1 варьирует от 5 до 69%. При СД2 и в здоровой популяции (без нарушений углеводного обмена) снижение экзокринной функции ПЖ встречается реже и составляет 18–29% и 4-13%, соответственно.

Из ряда работ известно, что у 11-30% пациентов с СД1 уровни ПЭ-1 были менее 100 мкг/г, что свидетельствовало о выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ [71,113,123,118]. В нашем исследовании снижение уровня ПЭ-1 менее 200 мкг/г выявлено у 40% пациентов с СД1, 41% с LADA и 17% с СД2. В КГ нарушений экзокринной функции ПЖ не выявлено. Уровни ПЭ-1 и амилазы панкреатической при СД1, LADA и СД2 также были меньше, чем в КГ, но сопоставимы между собой. Однако, при этом стоит отметить, что уровни желчной сользависимой липазы, карбоангидразы-2, альфа-амилазы-2, липазы и альфа-амилазы при СД были сопоставимы с контрольной группой.

По данным различных авторов, снижение экзокринной функции ПЖ при СД примерно в 2-4 раза чаще встречается у мужчин, нежели, у женщин, что, скорее всего, по мнению зарубежных ученых связано с более частым потреблением алкоголя среди мужской когорты пациентов, и, как следствие, развитием субклинического хронического панкреатита [67,68,116]. Однако существуют и противоречивые мнения, свидетельствующие об отсутствии корреляции между развитием внешнесекреторной недостаточности ПЖ и полом пациента [85]. Употребление алкоголя и табака, по мнению отдельных авторов [85,126], не связано с экзокринной дисфункцией у пациентов с СД1.

В большинстве научных трудов термин ЭНПЖ применяется к ситуации, сопровождающейся снижением уровня панкреатической (фекальной) эластазы-1 до уровня менее 200 мкг/г кала. Лишь некоторые исследования рассматривают данный термин в ситуации не только внешнесекреторной недостаточности ПЖ, но и в сочетании со снижением объема и размеров железы, а также при носительстве АТ к экзокринной ткани ПЖ, трофологической (нутритивной) недостаточности.

Как показало наше исследование, у пациентов с СД1 ОПЖ меньше, чем у контрольных субъектов и пациентов с СД2. Результаты аналогичны и в случае, когда ОПЖ регулируют по площади поверхности тела или по индексу массы тела, которые являются одними из основных факторов, определяющих массу железы [91]. Антропометрические данные пациентов могут оказывать влияние на объем ПЖ, в том числе ИМТ и ППТ [83]. В другом исследовании [18] данной взаимосвязи

выявлено не было. Однако, уже в следующей проведенной работе с большей выборкой пациентов те же авторы сообщают о наличии корреляции ИМТ и ППТ с ОПЖ [117]. В нашем исследовании, как ОПЖ, так и ОПЖ, скорректированный на ИМТ и ППТ, при СД1 и LADA были меньше, чем у пациентов с СД2 и в КГ, а при СД2, чем в КГ. При СД1 и LADA показатели объема ПЖ были сопоставимы. Размеры головки, тела и хвоста ПЖ были меньше при СД1, чем при СД2 и в КГ, а при LADA только размеры тела и хвоста были меньше, чем при СД2 и в КГ. Размеры головки ПЖ при LADA и СД2, а также размеры головки, тела и хвоста ПЖ при СД2 и в КГ, при СД1 и LADA были сопоставимы. Между размерами головки, тела и хвоста ПЖ при СД1 прямая корреляционная связь, что, вероятно, свидетельствует о равномерном снижении размеров ПЖ. При СД2 и LADA статистически значимая прямая корреляционная связь выявлена только между размерами головки и хвоста ПЖ. Механизм атрофии ПЖ может быть различным при СД1 и СД2. При СД2 данные изменения, зачастую, ассоциированы с диабетической нейропатией и повреждением микрососудов, что может играть ключевую роль в развитии атрофии и фиброза ПЖ в то время, как при СД1 это связано с первичным аутоиммунным процессом и характеризуется ранним возникновением тяжелой недостаточности инсулина, что подтверждает и группа авторов [93].

Как показали наши исследования по изучению аутопсийного материала, при СД отмечаются и морфологические изменения экзокринной части ПЖ, включающие фиброз, жировую дегенерацию, инфильтрацию воспалительными клетками и атеросклероз, что нашло подтверждение в исследовании других авторов [115]. Гистологическими критериями поражения экзокринного компонента ПЖ являются уменьшение массы или объема ПЖ, усиление межацинального фиброза и ацинарной атрофии с минимальным воспалением и отсутствие изменений в протоке поджелудочной железы [36,127]. В полученных нами результатах при СД1 в более чем 85% случаев отмечены патологические изменения ацинарных клеток ПЖ и в 100% - островковых. Однако, при СД2 данные изменения были менее выражены, патология ацинарных клеток выявлена только в 44% случаев, а островковых – и того

меньше (22% случаев). Стоит также отметить, что атрофические изменения островковых клеток встречались при длительном течении заболевания, а липоматоз тканей ПЖ чаще отмечался при СД2 (67%). Неизвестно, являются ли данные изменения последствиями течения СД, предшественниками заболевания или они не связаны между собой и протекают параллельно? Но, как нам кажется, последняя гипотеза маловероятна.

Возможно, что прогрессирование внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД ведет к структурно-функциональной атрофии органа, обусловленной ферментативной недостаточностью и снижением объема ПЖ. Поскольку островки составляют только 1-2% от общей массы органа, снижение объема и размеров органа происходит из-за значительной потери именно экзокринной ткани железы.

Нами была изучена взаимосвязь структурных и функциональных изменений при СД. При СД1 наблюдалась тенденция к корреляции между ПЭ-1 и показателями объема ПЖ. Также, при СД1 у пациентов при уровне ПЭ-1 менее 200 мкг/г ОПЖ был меньше, чем у лиц с нормальной экзокринной функцией ПЖ. Кроме того, при СД1 у пациентов с меньшим ОПЖ отмечался меньший уровень ПЭ-1. Данная ассоциация структурно-функциональных изменений ПЖ при СД подтверждает предположение о полномасштабном поражении органа, развитие не только функциональной, но и структурной атрофии ПЖ.

По нашему мнению, при СД существует несколько возможных причин, которые могут объяснить возникновение данных изменений, а именно, отсутствие трофического действия инсулина и, возможно, глюкагона и соматостатина на ацинарные клетки, аутоиммунное повреждение островковых клеток, вызывающее разрушение как эндокринной, так и экзокринной ткани, жировая инфильтрация ткани ПЖ и снижение экзокринной секреции данного органа как осложнение ДН, что находит подтверждение в ряде работ [23,75,115].

В данном исследовании нами изучались факторы, способные повлиять на структурно-функциональные изменения ПЖ при СД: возраст дебюта и длительность СД, показатели углеводного обмена, уровень секреции С-пептида, антитела

к компонентам островковых клеток и экзокринной ткани ПЖ, снижение объема и размеров органа.

Исходя из полученных нами данных снижение объема ПЖ составляет 35-45% в популяции пациентов с длительным анамнезом СД1, и около 20-25% в течение первого года заболевания, что согласуется с данными других ранее опубликованных работ [81,121]. Нами также выявлено, что с увеличением длительности течения СД1 и LADA, показатели объема ПЖ снижаются, а при СД2 отмечена только тенденция к снижению ОПЖ. Касаемо размеров ПЖ, корреляционной связи с длительностью СД1, LADA и СД2 выявлено не было, однако, стоит отметить тенденцию к снижению размеров головки, тела и хвоста ПЖ с течением длительности СД1.

Однако, доподлинно неизвестно, являются ли данные структурные изменения ПЖ последствием течения СД, либо имеют свое начало задолго до дебюта заболевания. В нескольких исследованиях оценивались структурные изменения органа в группе пациентов с недавно диагностированным СД1 в сравнении с КГ, и, по данным этих авторов, снижение ОПЖ происходит задолго до дебюта СД1 [92,121]. Подтверждают данную гипотезу и другие научные труды, свидетельствующие об уменьшении объема органа задолго до дебюта СД1 [18,75,91,93,121]. В проведенном нами анализе объема и размеров ПЖ в группах по длительности СД выявлено, что данные показатели меньше у пациентов с длительностью СД1 менее 5 лет, чем у лиц с анамнезом заболевания более 10 лет. Особенно выражены данные различия в группах по длительности СД1 до 1 года и более 20 лет. Объем и размеры ПЖ у пациентов с длительностью СД1, LADA и СД2 менее 1 года были меньше, чем у лиц в контрольной группе. Таким образом, атрофия ПЖ у отдельных лиц может быть потенциальным клиническим маркером прогрессирования заболевания.

Ассоциация внешнесекреторной недостаточности ПЖ с длительностью СД отмечена в нескольких работах [67,68], однако, есть данные и не подтверждающие данную взаимосвязь [84,116]. Нами отмечена тенденция к обратной корреляции уровней ПЭ-1, КА-2, АП с длительностью СД1, однако, в ходе сравнения данных

показателей в группах по длительности заболевания статистически значимых различий отмечено не было.

Еще одним параметром, определяющим структурные и функциональные изменения ПЖ при СД1, является возраст дебюта заболевания. Некоторые исследования выявили взаимосвязь между возрастом дебюта СД1 и выраженностью структурных изменений органа [77]. Нами не выявлено корреляции объема и размеров ПЖ с возрастом дебюта СД, однако, при СД1 отмечена тенденция к более низким показателям объема и размеров органа у лиц с более ранним возрастом дебюта заболевания. Кроме того, у пациентов с дебютом СД1 в возрасте до 20 лет ОПЖ и ОПЖ, скорректированный на ИМТ и ППТ, были меньше, чем у лиц, заболевших СД1 после 20 лет. В ходе исследования ассоциации экзокринной функции ПЖ с возрастом дебюта СД отмечена тенденция к снижению амилазы панкреатической и липазы с увеличением возраста на момент дебюта СД1. Уровни амилазы панкреатической были меньше у пациентов с дебютом СД1 в возрасте до 10 лет, чем у лиц с дебютом заболевания после 20 лет.

Противоречивы результаты и в отношении влияния компенсации и декомпенсации углеводного обмена на развитие структурно-функциональных изменений ПЖ. Нами отмечена тенденция к более низким показателям уровня ПЭ-1 у пациентов с СД2 в состоянии декомпенсации углеводного обмена. При СД1 и LADA подобных различий не отмечалось. Также не выявлено статистически значимых различий в показателях объема и размеров органа при СД1, LADA и СД2 у пациентов с компенсацией и декомпенсацией углеводного обмена.

Противоречивы мнения у зарубежных авторов в отношении ассоциации между уровнями С-пептида и ЭНПЖ [29,32]. По нашим данным при СД1 отмечена статистическая тенденция к более низким уровням С-пептида у лиц с меньшими значениями ПЭ-1 и ОПЖ. Более того, при СД1 у пациентов с уровнем ПЭ-1 менее 200 мкг/г, а также при ОПЖ менее 25 мл уровень С-пептида был меньше. Стоит отметить, что у пациентов с минимальным определяемым уровнем С-пептида при СД1 показатели объема и размеров ПЖ были статистически значимо меньше, чем

при его сохранном или остаточном уровне. Также подобные статистически значимые различия выявлены нами по показателям уровня ПЭ-1, АП и АТ к ЛФ.

Как было установлено нами ранее [2], у пациентов с СД1 отмечается длительное персистирование маркеров аутоиммунной деструкции β-клеток. Ряд исследователей заявляет об отсутствии ассоциации между АТ к компонентам островковых клеток и структурно-функциональными нарушениями ПЖ [78,92]. По нашим данным, у пациентов с отрицательным уровнем АТ к ICA при СД1 отмечена тенденция к более низким показателям ОПЖ, ОПЖ/ИМТ и размеров хвоста ПЖ. Подобных различий при сравнении по уровню АТ к ZnT8, GAD и IA-2 не выявлено. Также стоит отметить, что при СД1 у пациентов с отрицательным уровнем АТ к ICA и GAD наблюдалась тенденция к более низким показателям КА-2, а у лиц с положительным уровнем АТ к GAD отмечена тенденция к более низким значениям IgG4 и АТ к ЛФ.

В целом, исходя из полученных нами данных, говорить о четкой ассоциации ЭНПЖ и АТ к компонентам островковых клеток не совсем уместно. Возможно, ассоциация меньших показателей объема и размеров ПЖ с отрицательным уровнем АТ к ICA связана с тем, что у пациентов с более длительным анамнезом СД частота определения АТ к компонентам островковых клеток ниже, чем в дебюте заболевания.

Еще одно возможное объяснение структурно-функциональных изменений ПЖ при СД1 включает в себя разрушение экзокринной ткани ПЖ в результате АЭ. Она проявляется диффузной лимфоцитарной инфильтрацией экзокринной части ПЖ и наиболее распространена, как отмечают [55]. в дебюте СД1. По их данным маркеры, определяемые при АЭ – АТ к ЛФ и IgG4, обнаружены у 66% и 53% пациентов с АИП, соответственно, а также у 20–65% и 7–67% взрослых пациентов с СД1, соответственно, и довольно редко встречаются у детей, пациентов с СД2 или у контрольных субъектов [38,97].

По данным нашего исследования, уровень АТ к ЛФ выше референсного интервала определяется у 25% пациентов с СД1 и у 6% при LADA. Уровень IgG4 выше референсного интервала – у 18% пациентов с СД1, 2% с СД2, 6% с LADA и

у 8% лиц в КГ. Нами не выявлено статистически значимых различий по показателям объема, размеров и уровня ферментов ПЖ у лиц с положительным и отрицательным уровнем АТ к ЛФ и IgG4 при СД1. Можно отметить лишь тенденцию к более низким размерам тела ПЖ и уровня С-пептида у лиц с отрицательным уровнем IgG4 и АТ к ЛФ. Интересно, что при СД1 у пациентов с более высоким уровнем АТ к ЛФ отмечался более высокий уровень IgG4, что также подтверждается прямой корреляционной связью между данными показателями. Данный факт подтверждает высокий уровень ассоциации между двумя маркерами АИП. Кроме того, у пациентов с СД1 и наличием АТ к GAD уровни IgG4 и АТ к ЛФ были меньше. Также отмечена тенденция к более низким показателям АТ к GAD при положительном уровне АТ к ЛФ.

При развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ отмечаются изменения трофики, обусловленные, по мнению ряда авторов [14,95, 115], нарушением всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K), а также дефицитом кальция, фолиевой кислоты, магния, тиамина, цинка, а также многих других микро- и макроэлементов. Нами была изучена ассоциация маркеров пищевого статуса с показателями объема, размеров и ПЭ-1. При СД1 отмечена тенденция к прямой корреляционной связи между уровнями ПЭ-1 и гемоглобина, альбумина, а при LADA – между ПЭ-1 и общим белком, альбумином. Взаимосвязи маркеров пищевого статуса с данными объема и размеров органа нами не выявлено.

Ограничения исследования

У пациентов с длительным анамнезом СД1 заболевание было диагностировано в значительно более молодом возрасте, чем у пациентов с впервые выявленным СД1, и мы не можем исключить, что могут существовать некоторые различия в патофизиологии между СД1 с дебютом в детстве или более зрелом возрасте. Также ограничением исследования являлся объём выборок пациентов.

Дополнительным ограничением морфологической части исследования являлось отсутствие лиц, имевших в прижизненном анамнезе диагноз сахарного диабета с длительность менее 5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью нашего исследования являлась оценка экзокринной функции и структурных особенностей ПЖ при СД1 и СД2. В ходе проведенного исследования нами выявлено большое количество пациентов из числа обследованных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, со сниженным объемом и размерами ПЖ, наличием АТ к экзокринной ткани ПЖ. Нами выявлено, что структурно-функциональные изменения ПЖ при СД, зачастую, ассоциированы с длительностью и возрастом дебюта заболевания, степенью (уровнем) компенсации углеводного обмена, секреторной функцией островковых клеток и аутоиммунным процессом, затрагивающим как эндо-, так и экзокринную часть ПЖ.

Необходимость определения данных нарушений экзокринного компонента ПЖ при СД, для которых наличие сопутствующей клинической симптоматики является редким и нехарактерным признаком, является задачей не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов, диабетологов. Данная необходимость является отражением сложной взаимосвязи между эндокринными и экзокринными нарушениями, затрагивающими поджелудочную железу и, безусловно, влияющими друг на друга, ведь, все еще не до конца понятно, какое из этих нарушений является первоначальным. Подтверждением являются выявленные нами в ходе морфологического исследования при СД изменения, протекающие как в экзокринной, так и в эндокринной тканях.

В проведенном нами исследовании определены оптимальные маркеры внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД, обладающие достаточным уровнем специфичности и чувствительности. Кроме того, снижение объема и размеров ПЖ, а также определение положительного уровня маркеров АЭ, также стоит принимать во внимание.

Дальнейшим направлением нашего исследования видится наблюдение за структурно-функциональными изменениями ПЖ от момента дебюта СД и в течение времени, с целью возможности понимания механизма данных нарушений, а также факторов, способных послужить причиной их возникновения.

ВЫВОДЫ:

1. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы чаще определяется при СД1 ($_{95\%}$ДИ:31-50%) и LADA ($_{95\%}$ДИ:19-67%), чем при СД2 ($_{95\%}$ДИ:9-29%) и в контрольной группе ($_{95\%}$ДИ:0-17%). Значения панкреатической эластазы-1 и амилазы панкреатической меньше при СД1, LADA и СД2, чем у лиц в контрольной группе. Статистически значимых различий при сравнении уровня данных ферментов при СД1, LADA и СД2 не выявляется. Уровни желчной соль-зависимой липазы, карбонангидразы-2, альфа-амилазы-2, липазы и альфа-амилазы при СД1, LADA, СД2 и в КГ сопоставимы.

2. Объем поджелудочной железы по данным МРТ органов забрюшинного пространства при СД1 и LADA сопоставим, но меньше, чем у пациентов с СД2 и в контрольной группе (медианы:30,7;33,0 VS 48,0;57,7). При СД1, у пациентов с внешнесекреторной недостаточностью, объем поджелудочной железы меньше, чем у пациентов с нормальным уровнем секреции экзокринных ферментов (медианы:24,4VS33,6). Размеры поджелудочной железы (головка, тело, хвост) меньше при СД1, чем при СД2 и в контрольной группе. При LADA размеры тела и хвоста меньше, чем при СД2 и в контрольной группе, но размеры головки поджелудочной железы сопоставимы с СД2.

3. Сниженный объем, размеры и экзокринная функция поджелудочной железы при СД относительно здоровой популяции отмечается не только при длительном течении, но и у пациентов с анамнезом заболевания менее 1 года. Отмечена тенденция к меньшим значениям объема, размеров и экзокринной функции поджелудочной железы у пациентов с дебютом СД1 в более раннем возрасте, а при LADA и СД2 подобной корреляции не отмечается.

4. При СД1 уровни IgG4 и аутоантител к лактоферрину выше референсного интервала определяются чаще, чем при СД2 и в контрольной группе. Статистически значимые различия в частоте определения аутоантител к париетальным клеткам желудка и ядерным антигенам при СД1, LADA, СД2 и в контрольной

группе не выявлены. При СД1 определена ассоциация аутоантител к глутаматдекарбоксилазе и маркеров аутоиммунной экзокринопатии (IgG4 и аутоантител к лактоферрину).

5. При СД1 в 86% ($_{95\%}$ДИ:42-99%) случаев отмечены патологические изменения ацинарных клеток ПЖ и в 100% ($_{95\%}$ДИ:56-100%) - островковых. При СД2 атрофия ацинарных клеток выявлена в 44% ($_{95\%}$ДИ:15-77%) случаев, а островковых – в 22% ($_{95\%}$ДИ:4-60%). Атрофические изменения островковых клеток при СД2 встречаются только при длительном течении заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При СД, в особенности при его длительном течении, необходима оценка не только эндокринных, но и экзокринных нарушений поджелудочной железы.
2. При диагностике экзокринной недостаточности поджелудочной железы необходима оценка как внешнесекреторной функции, так и структурных изменений органа. Предпочтительным методом диагностики объема и размеров поджелудочной железы является МРТ, ввиду большей информативности и отсутствия лучевой нагрузки.
3. При возникновении у пациентов с СД1 эпизодов гипогликемии неясной этиологии, рекомендуется исключение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, как одной из возможных причин.
4. При СД кроме поражения островковых клеток поджелудочной железы, аутоиммунный процесс может затрагивать и ацинарные клетки, следовательно, при наличии внешнесекреторной недостаточности с целью исключения аутоиммунного генеза данной патологии необходимо определение маркеров аутоиммунной экзокринопатии (IgG4, аутоантител к лактоферрину).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАНИЙ

А-А - альфа-амилаза

А-А-2 - альфа-амилаза-2

АИЗ - аутоиммунное заболевание

АИП - аутоиммунный панкреатит

АП - амилаза панкреатическая

АТ - антитела

АТ к ЛФ - антитела к лактоферрину

АТ к ПКЖ - антитела к париетальным клеткам желудка

АТ к ЯА - антитела к ядерным антигенам

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Гб - гемоглобин

ГИП – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид

ГПП-1 – глюкогоноподобный пептид-1

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЖСЗЛ - желчная соль-зависимая липаза

ЗТПФ - заместительная терапия препаратами ферментов

ИМТ – индекс массы тела

ИФА - иммуноферментный анализ

КА-2 - карбонангидраза-2

КГ - контрольная группа

КО - кальций общий

КПЖ - коэффициент поглощения жира

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛФ - лактоферрин

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОПЖ - объем поджелудочной железы

ПЖ - поджелудочная железа

ППТ - площадь поверхности тела

ПЭ-1 - панкреатическая (фекальная) эластаза-1

СД – сахарный диабет

СД1 - сахарный диабет 1 типа

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СПЖ - сок поджелудочной железы

ТГ - триглицериды

ХО - холестерин общий

ХП - хронический панкреатит

ЭНПЖ - экзокринная недостаточность поджелудочной железы

HbA1c – гликированный гемоглобин

IgG4 - иммуноглобулин G4

LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых

Me – медиана

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние амилина на функцию бета-клеток и регуляцию углеводного обмена. / Г.Р. Галстян // *Сахарный диабет.* - 2008; № 11(4). – С.24-25.

2. Длительное персистирование маркеров аутоиммунной деструкции β-клеток и остаточная секреция С-пептида при сахарном диабете 1 типа / М. Р. Рагимов, О. С. Деревянко, Н. М. Малышева [и др.] // Сахарный диабет. – 2021, № 24 (5). – С. 433-439. - DOI: 10.14341/DM10347.

3. Заболевания желудочно-кишечного тракта аутоиммунного генеза у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / О. С. Деревянко, Л. И. Ибрагимова, Е. В. Пекарева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2018, № 5-6. – Р. 46-49.

4. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В. Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018, № 28 (2). – С. 72-100. – DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100.

5. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В. Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017, № 27 (2). – Р. 54-80. – DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-54-80

6. Маев, И. В. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян [и др.] // Терапевтический архив. – 2012, № 2. – С. 56-61.

7. Маев, И. В. Болезни поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. – Москва: Медицина, 2008. – Том 1. – 416 с.

8. Рагимов М.Р., Никонова Т.В., Бабаева Д.М., Владимирова В.П., Шестакова М.В. Структурные особенности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*.2022;25(3):239-248. https://doi.org/10.14341/DM12892

9. Холл, Д. Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу: учебник / Д. Э. Холл, А. К. Гайтон; перев. с англ. О. Г. Зоненко [и др.]. – Москва: Логосфера, 2018. – 1296 с. – ISBN 978-5-98657-060-0.

10. A cross-sectional study to assess the prevalence of pancreatic exocrine insufficiency among diabetes mellitus patients in Turkey / K. Demir, C. Karaca, E. Ahishali [et al.] // Pancreas. – 2016, Vol. 45 (7). – P. e39-e40. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000000626.

11. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis / T. Stevens, D. L. Conwell, G. Zuccaro [et al.] // Gastrointest Endosc 2008, Vol. 67. – P. 458-466. – PMID: 18294508. – DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.028.

12. A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin / P. Burton, D. G. Evans, A. A. Harper [et al.] // Gut. – 1960, Vol. 1. – P. 111-124. – PMID: 13806339.

13. Abnormal neutrophil signature in the blood and pancreas of presymptomatic and symptomatic type 1 diabetes / F. Vecchio, B. N. Lo, A. Stabilini [et al.] // JCI Insight. – 2018. – DOI: 10.1172/jci.insight.122146.

14. Altay, M. Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus? / M. Altay // World J Gastroenterol. – 2019, Vol. 25 (22). – P. 2699-2705. – DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2699.

15. Altered volume, morphology and composition of the pancreas in type 2 diabetes / M. Macauley, K. Percival, P. E. Thelwall [et al.] // PLoS One. – 2015, Vol. 10. – № 5. – e0126825.

16. Ambesh, P. Pancreatic lipomatosis: complete replacement of pancreas by fat / P. Ambesh, H. Lal // J Clin Diagn Res. – 2015, Vol. 9 (10). – OL01. – DOI: 10.7860/JCDR/2015/15085.6653.

17. Amylase alpha-2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes / T. Endo, S. Takizawa, S. Tanaka [et al.] // Diabetes. – 2009, Vol. 58. – P. 732-737.

18. Analysis of pancreatic volume in acute-onset, slowly progressive and fulminant type 1 diabetes in a Japanese population / H. Sasamori, T. Fukui, T. Hayashi [et al.] // J Diabetes Investig. – 2018, Vol. 9 (5). – P. 1091-1099. – DOI: 10.1111/jdi.12816.

19. Andersen, D. K. Pancreatic anatomy and physiology / D. K. Andersen, C. Brunicardi // Surgery: Scientific principles and practice / L. J. Greenfield, M. W. Mulholland, K. T. Oldham [et al.]. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 857-874.

20. Assessment of exocrine pancreatic function by secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreaticography and diffusion-weighted imaging in healthy controls / G. K. Wathle, E. Tjora, L. Ersland [et al.] // J Magn Reson Imaging. – 2014, Vol. 39 (2). – P. 448-454. – DOI: 10.1002/jmri.24167.

21. Association between pancreatic atrophy and loss of insulin secretory capacity in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Lu, M. Guo, H. Wang [et al.] // J Diabetes Res. – 2019.- P. 1-6. – DOI: 10.1155/2019/6371231.

22. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function / H. Miyake, J. Sakagami, H. Yasuda [et al.] // PLoS ONE. – 2018, Vol. 13 (12). – e0209448. – DOI: 10.1371/journal.pone.0209448.

23. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities / M. R. Hayden, K. Patel, J. Habibi [et al.] // J Cardiometab Syndr. – 2008, Vol. 3 (4). – P. 234-243. – DOI: 10.1111/j.1559-4572.2008.00024.x.

24. Autoimmune chronic pancreatitis / L. F. Lin, P. T. Huang, K. S. Ho [et al.] // J Chin Med Assoc. – 2008, Vol. 71 (1). – P. 14-22. – DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70067-4.

25. B-cell mass in nondiabetic autoantibody-positive subjects: an analysis based on the network for pancreatic organ donors database / M. Diedisheim, R. Mallone, C. Boitard [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2016, Vol. 101 (4). – P. 1390-1397. – DOI: 10.1210/jc.2015-3756.

26. Cade, J. E. The pancreas / J. E. Cade, J. Hanison // Anaesthesia & Intensive Care Medicine. – 2017, Vol. 18, Is. 10. – P. 527-531. – DOI: 10.1016/j.mpaic.2017.06.021.

27. Cai, O. From pathogenesis, clinical manifestation, and diagnosis to treatment: an overview on autoimmune pancreatitis / O. Cai, S. Tan // Hindawi Gastroenterology Research and Practice. – 2017. – Article ID 3246459. – P. 1-11. – DOI: 10.1155/2017/3246459.

28. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? / M. Tahtacı, O. Algın, T. Karakan [et al.] // Turk J Gastroenterol. – 2018, Vol. 29 (5). – P. 588-594. – DOI: 10.5152/tjg.2018.17696.

29. Canaway, S. Pancreatic exocrine insufficiency and type 1 diabetes mellitus / S. Canaway, I. Phillips, P. Betts // Br J Nurs. – 2000, Vol. 9. – P. 2030-2032.

30. Characteristics and ongoing autoimmunity of patients with long-standing type 1 diabetes living in China / W. Liu, X. Han, Y. Wang [et al.] // Diabetes Care. – 2018, Vol. 41 (6). – P. e97-e98. – DOI: 10.2337/dc18-0046.

31. Characterization of human organ donors testing positive for type 1 diabetes-associated autoantibodies / A. Wiberg, A. Granstam, S. Ingvast [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2015, Vol. 182. – P. 278-288.

32. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines / M. E. Phillips, A. D. Hopper, J. S. Leeds [et al.] // BMJ Open Gastroenterol. – 2021, Vol. 8 (1). – e000643. – DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000643.

33. Decreased α-cell mass and early structural alterations of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes: An analysis based on the nPOD repository / F. Bonnet-Serrano, M. Diedisheim, R. Mallone [et al.] // PLoS One. – 2018, Vol. 13 (1). – e0191528. – DOI: 10.1371/journal.pone.0191528.

34. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus / N. Ewald, A. Raspe, C. Kaufmann [et al.] // Eur J Med Res. – 2009, Vol. 14. – P. 118-122.

35. Diabetes as first manifestation of autoimmune pancreatitis / T. Yamada, E. Hiraoka, T. Miyazaki // Am J Med Sci. – 2017, Vol. 353. – P. 498-499.

36. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature / S. Mohapatra, S. Majumder, T. C. Smyrk [et al.] // Pancreas. – 2016, Vol. 45 (8). – P. 1104-1110. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000000609.

37. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis / K. Okazaki, T. Tomiyama, T. Mitsuyama [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2014. – Vol. 13. – P. 451-458. – DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.010.

38. Distinct autoantibodies against exocrine pancreatic antigens in European patients with type 1 diabetes mellitus and nonalcoholic chronic pancreatitis / P. D. Hardt, N. Ewald, K. Bröckling [et al.] // JOP. – 2008, Vol. 9. – P. 683-689.

39. Domínguez-Muñoz, J. E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment / J. E. Domínguez-Muñoz // J Gastroenterol Hepatol. – 2011, Vol. 26. – Suppl. 2. – P. 12-16. – DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.

40. Efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin in patients with exocrine pancreatic insufficiency and a medical history of diabetes mellitus / D. C. Whitcomb, A. M. S. Bodhani [et al.] // Pancreas. – 2016, Vol. 45, Is. 5. – P. 679-686. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000000514.

41. El-Gohary, Y. Structure of islets and vascular relationship to the exocrine pancreas / Y. El-Gohary, G. Gittes // Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2018. – DOI: 10.3998/panc.2017.10.

42. El-Serag, H. B. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis / H. B. El-Serag, M. O. Othman // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2018, Vol. 16. – P. 1220-1228. – DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.027.

43. Ennazk, L. Association of newly diagnosed type 1 diabetes and autoimmune pancreatitis / L. Ennazk, G. E. Mghari, N. E. Ansari // Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. – 2016. – P. 0016-0047. – DOI: 10.1530/EDM-16-0047.

44. Exocrine dysfunction correlates with endocrinal impairment of pancreas in type 2 diabetes mellitus / H. R. Prasanna Kumar, H. B. Gowdappa, T. Hosmani [et al.] // Indian J Endocrinol Metab. – 2018, Vol. 22. – P. 121-125.

45. Exocrine pancreatic enzymes are a serological biomarker for type 1 diabetes staging and pancreas size / J. J. Ross, C. H. Wasserfall, R. Bacher [et al.] // *Diabetes*. – 2021, Vol. 70 (4). – P. 944-954. – DOI: 10.2337/db20-0995.

46. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus / P. Dandona, D. B. Freedman, Y. Foo [et al.] // J Clin Pathol. – 1984, Vol. 37 (3). – P. 302-306. – DOI: 10.1136/jcp.37.3.302.

47. Exocrine pancreatic function is also impairing in diabetic patients / Z. Aksöz, E. Beyan, A. M. Yıldırım [et al.] // 17th ed. National Congrees of Internal Medicine, Oct 14-18. – Antalya, 2015. – P. 112-113.

48. Exocrine pancreatic insufficiency and its consequences on physical development and metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / M. W. LAss, J. Henker, K. Thamm [et al.] // Eur J Pediatr. – 2004, Vol. 163. – P. 681-682.

49. Exocrine pancreatic insufficiency collaborative (epic) group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013, Vol. 19. – P. 7930-7946.

50. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment / M. Piciucchi, G. Capurso, L. Archibugi [et al.] // Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology. – 2015, Vol. 7. – P. 1-7. – DOI: 10.1155/2015/595649.

51. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency – comparison of two dosage schedules / E. P. DiMagno, J. R. Malagelada, V. L. Go [et al.] // Engl. J Med. – 1977, Vol. 296. – P. 1318-1322. – DOI: 10.1056/NEJM197706092962304.

52. Forsmark, C. E. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency / C. E. Forsmark // Curr Treat Options Gastro. – 2018, Vol. 16. – P. 306-315. – DOI: 10.1007/s11938-018-0186-y.

53. Fusco, J. Pancreas embryology, anatomy, and physiology / J. Fusco, Y. EL-Gohary, G. K. Gittes // Endocrine Surgery in Children / eds. D. Ledbetter, P. Johnson. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2018. – DOI: 10.1007/978-3-662-54256-9_11.

54. Gepts, W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus / W. Gepts // Diabetes. – 1965, Vol. 14. – P. 619-633.

55. Henderson, J. R. The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland / J. R. Henderson, P. M. Daniel, P. A. Fraser // Gut. – 1981, Vol. 22 (2). – P. 158-167. – DOI: 10.1136/gut.22.2.158.

56. Howard, J. M. History of the pancreas: mysteries of a hidden organ / J. M. Howard, W. Hess. – New York: Kluwer Academic, 2002. – 729 p.

57. Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity / F. Frost, T. Kacprowski, M. Rühlemann [et al.] // Gastroenterology. – 2019, Vol. 156, Is. 4. – P. 1010-1015. – DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.047.

58. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy / H. el Newihi, C. P. Dooley, C. SAd [et al.] // Dig Dis Sci. – 1988, Vol. 33. – P. 705-710.

59. Impaired exocrine pancreatic function in different stages of type 1 diabetes / N. Dozio, R. Indirli, G. M. Giamporcaro [et al.] // BMJ Open Diabetes Res Care. – 2021, Vol. 9 (1). – e001158. – DOI: 10.1136/bmjdrc-2019-001158.

60. Increased immune cell infiltration of the exocrine pancreas: a possible contribution to the pathogenesis of type 1 diabetes / T. Rodriguez-Calvo, O. Ekwall, N. Amirian [et al.] // Diabetes. – 2014, Vol. 63. – P. 3880-3890.

61. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution / F. K. Knop, T. Vilsbøll, S. Larsen [et al.] // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2007, Vol. 292. – e324-e330.

62. Insulitis and β-cell mass in the natural history of type 1 diabetes / M. Campbell-Thompson, A. Fu, J. S. Kaddis [et al.] // Diabetes. – 2016, Vol. 65 (3). – P. 719-731. – DOI: 10.2337/db15-0779.

63. Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients / A. Yilmaztepe, E. Ulukaya, C. Ersoy [et al.] // Turk J Gastroenterol. – 2005, Vol. 16. – P. 75-80.

64. Jia, Z, Two cases of autoimmune pancreatitis with diabetes and literature review / Z. Jia, Y. Zhang, M. Chen // Neuro Endocrinol Lett. – 2020, Vol. 41 (3). – P. 113-117.

65. Lazarus, S. S. Pancreas in maturity-onset diabetes. Pathogenetic considerations / S. S. Lazarus, B. W. Volk // Arch Pathol. – 1961, Vol. 71. – P. 44-59.

66. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency / V. K. Singh, M. E. Haupt, D. E. Geller // World J Gastroenterol. – 2017, Vol. 23 (39). – P. 7059-7076. – DOI: 10.3748/wjg.v23.i39.7059.

67. Lindkvist, B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / B. Lindkvist // World J Gastroenterol. – 2013, Vol. 19 (42). – P. 7258-7266. – DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7258.

68. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus / W. Rathmann, B. HAstert, A. Icks [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2001, Vol. 36 (10). – P. 1056-1061.

69. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus / J. U. Hahn, W. Kerner, P. Maisonneuve [et al.] // Pancreas. – 2008, Vol. 36. – P. 274-278.

70. Low fecal elastase-1 in type i diabetes mellitus / A. Icks, B. HAstert, G. Giani [et al.] // Z Gastroenterol. – 2001, Vol. 39 (10). – P. 823-830. – DOI: 10.1055/s-2001-17867.

71. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus / M. Vujasinovic, J. Zaletel, B. Tepes [et al.] // Pancreatology. – 2013, Vol. 13. – P. 343-346. – DOI: 10.1016/j.pan.2013.05.010.

72. Low serum amylase in association with metabolic syndrome and diabetes: A community-based study / K. Nakajima, T. Nemoto, T. Muneyuki [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2011, Vol. 10 (34). – P. 1-8.

73. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A.V. Biankin, M.R. Oliver [et al.] // Australasian Pancreatic Club. Med J Aust. – 2010, Vol. 193 (8). – P. 461-467.

74. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum / G. R. Vantrappen, P. J. Rutgeerts, Y. F. Ghoos [et al.] // Gastroenterology. – 1989, Vol. 96. – P. 1126-1134. – PMID: 2494097.

75. MRI and MRCP findings of the pancreas in patients with diabetes mellitus: compared analysis with pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1 / M. Bilgin, N. C. Balci, A. J. Momtahen [et al.] // J Clin Gastroenterol. – 2009, Vol. 43. – P. 165-170.

76. Mueller, B. Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual beta-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects: response to Cavalot et al / B. Mueller, F. Radko, P. Diem // Diabetes Care. – 2005, Vol. 28. – P. 2809-2810.

77. New evidence of exocrine pancreatopathy in pre-symptomatic and symptomatic type 1 diabetes / F. Vecchio, G. Messina, A. Giovenzana [et al.] // Curr Diab Rep. – 2019, Vol. 92. – DOI: 10.1007/s11892-019-1223-5.

Noninvasive imaging of pancreatic islet inflammation in type 1A diabetes patients / J. L. Gaglia, A. R. Guimaraes, Диссертация изложена на 149 страницах, состоит из введения, основной части, состоящей из 4 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 127 источников литературы (8 отечественных и 119 зарубежных).

78. M. Harisinghani [et al.] // J Clin Invest. – 2011, Vol. 121 (1). – P. 442-445. – DOI: 10.1172/JCI44339.

79. O'Keefe, S. J. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis / S. J. O'Keefe, A. K. Cariem, M. Levy // J Clin Gastroenterol. – 2001, Vol. 32. – P. 319-323.

80. Pancreas organ weight in individuals with disease-associated autoantibodies at risk for type 1 diabetes / M. Campbell-Thompson, C. Wasserfall, E.L. Montgomery [et al.] // JAMA. – 2012, Vol. 308 (22). – P. 2337-2339. – DOI: 10.1001/jama.2012.15008.

81. Pancreas volume declines during the first year after diagnosis of type 1 diabetes and exhibits altered diffusion at disease onset / J. Virostko, J. Williams, M. Hilmes [et al.] // Diabetes Care. – 2019, Vol. 42. – P. 248-57. – DOI: 10.2337/dc18-1507.

82. Pancreas volume measurement in patients with type 2 diabetes using magnetic resonance imaging-based planimetry / N. Burute, R. Nisenbaum, D. J. Jenkins [et al.] // Pancreatology. – 2014, Vol. 14, № 4. – P. 268-274.

83. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes / Y. Saisho, A. E. Butler, J. J. Meier [et al.] // Clin Anat. – 2007, Vol. 20 (8). – P. 933-942. – DOI: 10.1002/ca.20543.

84. Pancreatic elastase levels in feces as a marker of exocrine pancreatic function in patients with diabetes mellitus / R. N. Kangrga, S. D. Ignjatovic, M. M. Dragasevic [et al.] // Laboratory Medicine. – 2016, Vol. 47, Is. 2. – P. 140-148. – DOI: 10.1093/labmed/lmw015.

85. Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual beta-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects / F. Cavalot, K. Bonomo, P. Perna [et al.] // Diabetes Care. – 2004, Vol. 27 (8). – P. 2052-2054. – DOI: 10.2337/diacare.27.8.2052.

86. Pancreatic exocrine dysfunction in maturity-onset diabetes of the young type 3 / M. Vesterhus, H. Raeder, S. Johansson [et al.] // Diabetes Care. – 2008, Vol. 31. – P. 306-310.

87. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes / E. Larger, M. F. Philippe, L. Barbot-Trystram [et al.] // Diabet Med. – 2012, Vol. 29. – P. 1047-1054.

88. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / P. D. Hardt, A. Krauss, L. Bretz [et al.] // Acta Diabetol. – 2000. – Vol. 37. – P. 105-110.

89. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus – prevalence and characteristics / E. Søfteland, J. L. Poulsen, J. Starup-Linde [et al.] // European Journal of Internal Medicine. – 2019. – Vol. 68. – P. 18-22. – DOI: 10.1016/j.ejim.2019.07.021.

90. Pancreatic steatosis is not associated with exocrine pancreatic function in overweight type 2 diabetes patients / K. E. W. Vendrik, L. Tonneijck, M. H. A. Muskiet [et al.] // Pancreas. – 2017, Vol. 46 (9). – e75-e76. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000000893.

91. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes / M-F. Philippe, S. Benabadji, L. Barbot-Trystram [et al.] // Pancreas. – 2011, Vol. 40. – P. 359-363.

92. Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type 1 diabetesт / A. J. K. Williams, S. L. Thrower, I. M. Sequeiros [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012, Vol. 97, Is. 11. – P. E2109-E2113. – DOI: 10.1210/jc.2012-1815.

93. Pancreatic volume is reduced in patients with latent autoimmune diabetes in adults / J. Lu, X. Hou, C. Pang [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2016, Vol. 32. – P. 858-866.

94. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial / N. Ewald, R. G. Bretzel, I. G. Fantus [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2007, Vol. 23. – P. 386-391.

95. Perbtani, Y. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency / Y. Perbtani, C. E. Forsmark // F1000Res. – 2019, Vol. 8. – DOI: 10.12688/f1000research.20779.1.

96. Position paper: exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus / R. Weitgasser, H. Abrahamian, M. Clodi [et al.] // Wien Klin Wochenschr. – 2012, Vol. 124, Suppl. 2. – P. 100-103.

97. Prevalence of autoantibodies to carbonic anhydrase II and lactoferrin in patients with type 1 diabetes / E. di Cesare, M. Previti, F. Lombardo [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2004, Vol. 1037. – P. 131-132.

98. Prevalence of detectable C-peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes / A. Davis, S. DuBose, M. Haller [et al.] // Diabetes Care Mar 2015, Vol. 38 (3). – P. 476-481. – DOI: 10.2337/dc14-1952.

99. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control / V. Terzin, T. Várkonyi, A. Szabolcs [et al.] // Pancreatology. – 2014, Vol. 14 (5). – P. 356-360. – DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.004.

100. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J. M. Löhr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2009, Vol. 21. – P. 1024-1031.

101. Raphaël Scharfmann Etienne Larger. Structure and function of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes / L. Alexandre-Heymann, R. Mallone, C. Boitard [et al.] // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2019, Vol. 20. – P. 129-149. – DOI: 10.1007/s11154-019-09501-3.

102. Reduced pancreatic volume in hepatocyte nuclear factor 1A-maturity-onset diabetes of the young / M. Vesterhus, I. S. Haldorsen, H. Raeder [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2008, Vol. 93. – P. 3505-3509.

103. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes / A. Valle, G. M. Giamporcaro, M. Scavini [et al.] // Diabetes. – 2013, Vol. 62. – P. 2072-2077.

104. Repeatability and reproducibility of pancreas volume measurements using MRI / J. M. Williams, M. A. Hilmes, B. Archer [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – P. 47-67. – DOI: 10.1038/s41598-020-61759-9.

105. Residual insulin production and pancreatic – cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin medalist study / H. Keenan, J. Sun, J. Levine [et al.] // Diabetes. – 2010, Vol. 59 (11). – P. 2846-2853. – DOI: 10.2337/db10-0676.

106. Residual β cell function in long-term type 1 diabetes associates with reduced incidence of hypoglycemia / R. Gubitosi-Klug, B. Braffett, S. Hitt [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2021, Vol. 131 (3). – e143011. – DOI: 10.1172/jci143011.

107. Riceman, M. The prevalence and impact of low faecal elastase-1 in community-based patients with type 2 diabetes / M. Riceman, M. Bound, J. Grivell [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2019, Vol. 156. – e107822. – DOI: 10.1016/j.diabres.2019.

108. S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients / P. D. Hardt, A. Hauenschild, J. Nalop [et al.] // Pancreatology. – 2003, Vol. 3. – P. 395-402. – PMID: 14526149.

109. Saisho, Y. Pancreas volume and fat deposition in diabetes and normal physiology: consideration of the interplay between endocrine and exocrine pancreas / Y. Saisho // Rev Diabet Stud. – 2016, Vol. 13 (2-3). – P. 132-147. – DOI: 10.1900/RDS.2016.13.132.

110. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus / A. C. Nunes, J. M. Pontes, A. Rosa [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2003, Vol. 98. – P. 2672-2675.

111. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / M. M. Luaces-Regueira, M. Castiñeiras-Alvariño, L. Nieto-Garcia [et al.] // Pancreatology. – 2012, Vol. 12, Is. 4. – P. 305-310. – ISSN 1424-3903. – DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.006.

112. Serum trypsinogen levels in type 1 diabetes / X. Li, M. Campbell-Thompson, C. H. Wasserfall [et al.] // *Diabetes Care*. – 2017, Vol. 40 (4). – P. 577-582. – DOI: 10.2337/dc16-1774.

113. Shivaprasad, C. Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetics of Indian origin / C. Shivaprasad, A. A. Pulikkal, K.M.P. Kumar // Pancreatology. – 2015, Vol. 15. – P. 616-619. – DOI: 10.1016/j.pan.2015.09.018.

114. Sonographic findings in pancreatic lipomatosis / C. B. So, P. L. Cooperberg, R. G Gibney [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 1987, Vol. 149 (1). – P. 67-68. – DOI: 10.2214/ajr.149.1.67.

115. Structure and function of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes / L. Alexandre-Heymann, R. Mallone, C. Boitard [et al.] // Rev Endocr Metab Disord. – 2019. – P. 129-149. – DOI: 10.1007/s11154-019-09501-3.

116. Struyvenberg, M. R. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency: breaking the myths / M. R. Struyvenberg, C. R. Martin, St. D. Freedman // BMC Medicine. – 2017. – DOI: 10.1186/s12916-017-0783-y.

117. The influence of type 1 diabetes on pancreatic weight / M. L. Campbell-Thompson, J. S. Kaddis, C. Wasserfall [et al.] // Diabetologia. – 2016, Vol. 59 (1). – P. 217-221. – DOI: 10.1007/s00125-015-3752-z.

118. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future/ Meier J. *Diabetes mellitus*. – 2019. – Vol. – 22(5). – P. – 461-466. – https://doi.org/10.14341/DM11493.

119. Tod, J. Fecal elastase: a useful test for pancreatic insufficiency? / J. Tod, D. Fine // Digestive Diseases and Sciences. – 2010, Vol. 55 (10). – P. 2709-2711. – DOI: 10.1007/s10620-010-1409-9.

120. Two sides of the pancreas: exocrine insufficiency is correlated with endocrine dysfunction in type 2 diabetes / Y. Lv, Q. Wei, X. Yuan [et al.] // Clin Chim Acta. – 2021, Vol. 523. – P. 81-86. – DOI: 10.1016/j.cca.2021.09.008.

121. Use of the electronic medical record to assess pancreas size in type 1 diabetes / J. Virostko, M. Hilmes, K. Eitel [et al.] // PLoS One. – 2016, Vol. 11. – e0158825.

122. Whitcomb, D. C. Human pancreatic digestive enzymes / D. C. Whitcomb, M. E. Lowe // Dig Dis Sci. – 2007, Vol. 52. – P. 1-17. – DOI: 10.1007/s10620-006-9589-z.

123. Ziegler, A. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes / A. Ziegler, E. Bonifacio // Diabetologia. – 2012, Vol. 55 (7). -P. 1937-1943. – DOI: 10.1007/s00125-012-2472-x.

124. 13C-mixed triglyceride breath test for evaluation of pancreatic exocrine function in diabetes mellitus / J. Keller, P. Layer, S. Brückel [et al.] // Pancreas. – 2014, Vol. 43. – P. 842-848. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000000121.

125. 61-OR: ADA presidents' select abstract: characterization of beta-cell function with autoantibodies, islet pathology, and genetics after 50 years of insulin dependence / M. Yu, M. Pezzolesi, H. Keenan [et al.] // Diabetes. – 2019. – Vol. 68. – Sup. 1. – DOI: 10.2337/db19-61-OR.

126. 918 low levels of pancreatic Elastase-1 may not reflect exocrine pancreatic insufficiency in type 1 diabetes mellitus / F. Bolado, C. Prieto-Martínez, D. Ruiz-Clavijo [et al.] // Gastroenterology. – 2015, Vol. 148. – P. 174. – DOI: 10.1016/S0016-5085(15)30581-3.

127. 959 exocrine pancreatopathy (EP) associated with diabetes mellitus (DM) is histologically distinct from chronic pancreatitis (CP): an international multi-reader

blinded study / S. Majumder, L. Zhang, N. Philip [et al.] // Gastroenterology. – 2016, Vol. 150. – P. S191. – DOI: 10.1097 / MPA.0000000000000609.