

А.А. Нижевич¹, Г.М. Якупова², О.А. Малиевский¹, Э.Н. Ахмадеева¹, А.М. Фархутдинова²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

² Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

Экзокринная панкреатическая недостаточность при сахарном диабете 1-го типа у детей: новая проблема педиатрической гастроэнтерологии

Контактная информация:

Нижевич Александр Альбертович, доктор медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета, главный внештатный детский гастроэнтеролог МЗ Республики Башкортостан

Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина д. 3, тел.: (347) 254-88-84, e-mail: aanj@yandex.ru

Статья поступила: 17.01.2013 г., принята к печати: 01.02.2013 г.

В статье представлены данные о наличии у некоторых детей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, экзокринной панкреатической недостаточности. Показано, что применение заместительной ферментотерапии панкреатическими энзимами способствует ликвидации синдрома нарушенного переваривания пищи (мальдигестии) у данной группы детей. В статье также оценено значение определения фекальной эластазы 1 в качестве диагностического стандарта экзокринной панкреатической недостаточности у детей с сахарным диабетом 1-го типа.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, экзокринная панкреатическая недостаточность, фекальная эластаза, стеатокрит, панкреатин.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 181–185)

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая в свою очередь является результатом нарушения секреции или действия инсулина либо обоих этих факторов [1]. Выделяют СД 1-го типа (примерно 10% от общего числа больных СД), связанный с аутоиммунным повреждением β-клеток, продуцирующих инсулин, развитием его абсолютного дефицита,

и СД 2-го типа, обусловленный инсулинорезистентностью тканей организма и развитием относительного дефицита эффектов гормона. В детском возрасте абсолютно преобладающей нозологической единицей является СД 1-го типа (более 90% детей и подростков), меньшая часть детей (около 10%) заболевают СД 2-го типа [2] и другими вариантами болезни.

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой многофункциональный орган, состоящий из 3 тесно

А.А. Nijevitch¹, G.M. Yakupova², O.A. Malievsky¹, E.N. Akhmadeyeva¹, A.M. Farkhutdinova²

¹ Bashkir State Medical University, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation

² Children's Republican Hospital, Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Exocrine pancreatic insufficiency in children with type 1 diabetes mellitus: a new problem of pediatric gastroenterology

One of the complications of diabetes mellitus is the development of pancreatic exocrine insufficiency. Fecal elastase 1 is a good marker of pancreatic exocrine secretion. The aim of the study was to evaluate the pancreatic exocrine secretion in children with type 1 diabetes mellitus with fecal elastase 1 test to estimate the possible need for exogenous pancreatic enzyme replacement therapy. The exocrine pancreatic function was evaluated in 54 diabetic children on the basis of steatocrite test and a determination of fecal elastase 1 concentrations. Compared to the controls, the diabetic children had significantly lower levels of fecal elastase 1 concentration ($p < 0,001$). Steatorrhea was registered in all patients with fecal elastase 1 level $< 200 \mu\text{g/g}$ stool. All those patients were treated with pancreatin (creon) for 1 month. A reduction of fat excretion was observed in the pancreatin treated group at the end of the study. Pancreatin replacement therapy can be used safely in children with type 1 diabetes mellitus associated with exocrine pancreatic insufficiency.

Key words: children, diabetes, mellitus, exocrine pancreatic insufficiency, fecal elastase, steatocrit, pancreatin.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 181–185)

связанных между собой структурных и функциональных элементов: эндокринная часть, экзокринная ацинарная часть и экзокринная дуктулярная часть. Около 15% потребляемого поджелудочной железой количества крови используется островковой тканью, хотя в весовом отношении она составляет лишь 1–2% от веса самой железы. 75% островковой ткани анатомически тесно связано с дуктулярными клетками, демонстрируя взаимосвязь экзо- и эндокринной составляющих функциональных элементов поджелудочной железы. Равновесие этой сложной системы поддерживается гормонами инсулином и панкреатическим полипептидом, стимулирующими синтетические процессы в ацинарной ткани [1]. Другие гормональные субстанции, глюкагон и соматостатин в отличие от стимулирующего эффекта инсулина оказывают ингибирующий эффект на ацинарные клетки, а также на экзокринную функцию ПЖ. При развитии СД и снижении секреции инсулина баланс нарушается, и начинает превалировать действие глюкагона и соматостатина, которые угнетают панкреатическую секрецию (амилаза, химотрипсин) и вызывают атрофические изменения в ацинарной ткани [3, 4]. Развивающаяся аномальная гипергликемия в свою очередь вызывает снижение уровня секреции панкреатического полипептида и вслед за ним — трипсина, липазы, амилазы и бикарбонатов [5]. С течением времени за счет развития атрофических процессов вес ПЖ уменьшается, в связи с развитием ангиопатии развивается фиброз ацинарной ткани, прогрессирует мальабсорбция [3, 4].

Резкие метаболические сдвиги (в частности, дегидратация и др.) при диабетическом кетоацидозе в 10–15% случаев сопровождаются развитием острого панкреатита [6]. Возможно, важную роль посредника в развитии экзокринной патологии при СД у детей играет генетический дефект (мутация) гена *CEL* [7]. Этот крайне важный аспект проблемы развития осложнений СД в педиатрической практике малоизучен, в связи с чем проведение исследования в данной области представляется авторам статьи весьма актуальным.

Цель исследования: оценить частоту экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа и эффективность заместительной терапии препаратами панкреатических ферментов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Под наблюдением находились 2 группы пациентов в возрасте от 9 до 16 лет (средний возраст $13,7 \pm 0,2$ лет), сопоставимые по полу и возрасту. Первая (I) группа включала 54 пациента с СД 1-го типа. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у 11 (20,4%) детей был ниже 7,5% (оптимальная компенсация), у 14 (25,9%) — от 7,5 до 9% (субоптимальная компенсация), у 29 (53,7%) — более 9% (декомпенсация с высоким риском развития осложнений). Длительность заболевания варьировала от 1 до 13 лет (в среднем 4,9 года). Пациенты I группы были разделены на 2 подгруппы: имеющие экзокринную панкреатическую недостаточность и без таковой. Группа контроля (II группа) состояла из 22 пациентов, не страдающих патологией желудочно-кишечного тракта и СД. Все пациенты I группы

обращались в консультативно-диагностическую поликлинику Республиканской детской клинической больницы г. Уфы в связи с основным заболеванием — сахарным диабетом.

Методы исследования

Всем наблюдаемым проводилось обследование, включавшее клинические анализы крови и мочи (с определением глюкозурии и ацетонурии), определение содержания гликированного гемоглобина. Выполнялось копрологическое исследование, ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы и билиарного тракта с определением диаметра холедоха и вирсунгова протока, определение активности панкреатических ферментов в сочетании с определением липидного профиля, аминотрансфераз, билирубина, общего белка, маркеров холестаза, а также провокационный тест с прозеринном (амилаза мочи) и определение фекальной эластазы 1 иммуноферментным методом («Bioserv diagnostics», Германия). Тест на определение фекальной эластазы был использован в качестве «золотого стандарта» диагностики экзокринной недостаточности ПЖ [8, 9]. В качестве контрольного исследования проводился стандартный стеатокрит-тест с целью оценки экскреции фекального жира [10]. Тест выполняли 2 раза: при постановке диагноза экзокринной недостаточности и для оценки эффективности терапии. С целью верификации степени тяжести экзокринной недостаточности была использована градуировочная система M. Laass и соавт. [8]. За норматив суточной экскреции фекального жира была принята величина 7 г/сут [8, 11]. При подозрении на наличие у пациента хронического панкреатита проводили магнитно-резонансную холангио-панкреатографию («Philips», Германия). При обнаружении лабораторных признаков экзокринной недостаточности пациенту назначали панкреатин (Креон 10000 производства компании «Abbott», Германия). Дозу рассчитывали эмпирически, из расчета 1–2 капсулы препарата на каждый полноценный прием пищи и 1/2–1 капсула при легкой закуске, но не более 500 Ед липазы на 1 кг массы тела на прием [12]. Длительность применения лекарственного средства первоначально определяли по копрологическим показателям (устранение стеатореи и креатореи) с последующим контрольным использованием стеатокрит-теста.

Статистическая обработка данных

При проведении статистического анализа оценивали характер распределения каждого показателя по критерию Шапиро–Уилка. Если показатели имели нормальное распределение, то использовали методы параметрической статистики (среднее арифметическое и стандартное отклонение, *t*-критерий Стьюдента). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычисляли медиану, минимальные и максимальные значения. Статистическая значимость различий количественных показателей, не имеющих нормального распределения между двумя группами, оценивалась по *U*-критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экзокринная панкреатическая недостаточность (фекальная эластаза < 200 мкг/1 г кала) была диагностирована у 11 пациентов (20,3%) I группы и ни у одного из пациентов группы контроля. Показатели фекальной эластазы в подгруппе детей с СД, имеющих экзокринную панкреатическую недостаточность, колебались в пределах 24,4–169,6 мкг/г (медиана 134,5 мкг/г). Все дети этой подгруппы имели длительный анамнез болезни (свыше 5 лет). У остальных детей I группы показатели эластазы колебались в пределах 201,4–810,5 мкг/г (медиана 650,7 мкг/г). Различия между сравниваемыми группами были статистически значимы ($p < 0,001$). При сравнении показателей было отмечено, что у пациентов группы контроля концентрация эластазы в кале была существенно выше, чем у пациентов с СД с наличием экзокринной недостаточности (min–max 264,5–803,5 мкг/г; медиана 406,1 мкг/г; $p < 0,001$). Различия между детьми из группы контроля и пациентами с СД без признаков экзокринной недостаточности были не столь существенны ($p = 0,029$).

Ни у одного из обследованных пациентов I и II группы не было обнаружено признаков хронического панкреатита. Среднее содержание панкреатической амилазы у детей I группы составило $41,7 \pm 2,3$ Ед/л, что соответствует возрастным нормативным показателям. Средний уровень липазы среди пациентов с СД также не превысил границу нормальных значений: $27,3 \pm 1,31$ Ед/л. Среди детей в группе контроля среднее содержание панкреатиче-

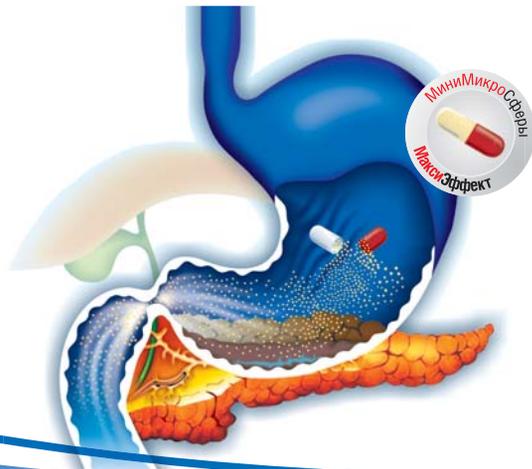
ской амилазы было равно $28,9 \pm 1,67$ Ед/л ($p < 0,001$ при сравнении с детьми I группы с СД), а уровень липазы — $21,3 \pm 2,3$ Ед/л ($p < 0,01$ при сравнении с детьми с СД).

Медиана суточной экскреции жира с фекалиями у пациентов с СД и присутствием экзокринной недостаточности составила 11,3 г/сут (min–max 7,8–13,2 г/сут), что достоверно выше, чем у детей той же группы без признаков экзокринной недостаточности (3,87 г/сут; min–max 2,97–6,3 г/сут; $p < 0,001$). При сравнении показателей суточной экскреции фекального жира у детей I группы с проявлениями экзокринной недостаточности и группы контроля (2,9 г/сут; min–max 2,3–5,7 г/сут) были установлены достоверные различия ($p < 0,01$). При сравнении показателя суточной экскреции жира в фекалиях детей I группы без признаков экзокринной недостаточности с детьми группы контроля достоверных различий установлено не было ($p > 0,05$).

Всем пациентам с СД с признаками панкреатической недостаточности был назначен панкреатин в соответствии с возрастной дозировкой сроком на 1 мес с последующим копрологическим контролем и повторным анализом кала на суточную экскрецию жира.

Контрольные показатели суточной экскреции жира с фекалиями после проведенного лечения продемонстрировали отчетливую положительную динамику. Так, медиана показателя экскреции жира в данной подгруппе детей снизилась до 4,9 г/сут (min–max 3,3–7,4 г/сут) и достоверно не отличалась от показателей у детей группы контроля ($p > 0,05$).

183



Креон®

эффективная терапия нарушений пищеварения¹

- Креон® – ферментный препарат № 1 в мире по числу назначений при ВСНПЖ²
- Креон® – более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут³
- Минимикросферы – технология защищенная патентом

РЕГИОНА 2012/05-652

1. Safdi M, et al. Pancreas 2006; 33: 156–162.
2. IMS Health. September 2010.
3. Lohr JM, et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024–1031.

Креон® 10000, Креон® 25000

МНН: панкреатин.

Регистрационный номер: П N015581/01; П N015582/01.

Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые. **Фармакологические свойства:** ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают расщепление белков, жиров, углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке. **Показания к применению:** заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у детей и взрослых. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы связана с разнообразными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и наиболее часто встречается при: муковисцидозе, хроническом панкреатите, после операции на поджелудочной железе, после гастрэктомии, раке поджелудочной железы, частичной резекции желудка (например, Бильрот II), обструкции протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (например, вследствие новообразования), синдроме Шахмана-Даймонда. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или к одному из вспомогательных веществ, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** беременность: клинические данные о лечении беременных женщин препаратами, содержащими ферменты поджелудочной железы, отсутствуют. Назначать препарат беременным женщинам следует с осторожностью, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: во время кормления грудью можно принимать ферменты поджелудочной железы. При необходимости приема во время беременности или кормления грудью, препарат следует принимать в дозах, достаточных для поддержания адекватного нутритивного статуса. **Способ применения и дозы:** внутрь. Капсулы следует принимать во время или сразу после каждого приема пищи (в т.ч. легкой закуски), проглатывать целиком, не разжевывать, заливая достаточным количеством жидкости. Важно обеспечить достаточный постоянный прием жидкости пациентом, особенно при повышенной потере жидкости. Неадекватное потребление жидкости может привести к возникновению или усилению запора. Доза для детей и взрослых при муковисцидозе: доза зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц/кг на каждый прием пищи для детей младше четырех лет, и 500 липазных единиц/кг во время приема пищи для детей старше четырех лет. Дозу следует определять в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стулом и поддержания адекватного нутритивного статуса. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10000 липазных единиц/кг массы тела в сутки или 4000 липазных единиц/г потребленного жира. Доза при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы: дозу следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в пище. Доза, которая требуется пациенту вместе с основным приемом пищи варьируется от 25000 до 80000 ЕД липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. **Побочные действия:** со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, запор, вздутие живота. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Передозировка:** симптомы: гиперурикозурия и гиперурикемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** исследований по взаимодействию не проводилось. **Особые указания:** в качестве меры предосторожности, при появлении необычных симптомов или изменений в брюшной полости необходимо медицинское обследование для исключения фиброзирующей колонопатии, особенно у пациентов, которые принимают препарат в дозе более 10000 липазных единиц/кг в сутки. **Полная информация об особых указаниях представлена в инструкции по применению. Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами:** применение препарата Креон® не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.**

ИМП от 30.05.2012, ИМП от 31.05.2012

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

www.abbot-russia.ru
www.gastro.ru
www.mucoviscidosis.ru

Abbott
A Promise for Life

Сохранение повышенной экскреции жира (свыше 7 г/сут) было отмечено у 2 пациентов (7,1 и 7,4 г/сут, соответственно). У них в копрограмме сохранялись признаки умеренной стеатореи и креатореи. Прием указанного препарата у этих детей был продлен еще на 1 мес, после чего данные копрограммы и суточной экскреции жира нормализовались.

Тесная анатомо-физиологическая связь эндо- и экзокринной структур ПЖ превращает любую из форм поражения клеток (как ацинарных, так и β -клеток) в единый патологический процесс. Ключевым моментом поражения системы экзокринной секреции является дефицит инсулина, являющегося основным трофогенным фактором в жизнедеятельности клеток ацинарной системы [3, 4, 13]. Дефицит инсулина с течением времени, как правило, приводит к атрофии клеток, отвечающих за экзокринную секрецию, вплоть до уменьшения размеров органа [4, 13]. Разрушающий эффект в клетках, секретирующих пищеварительные ферменты, у пациентов с СД усугубляется эпизодами кетоацидоза [6] и гипергликемии [5].

Большое значение в развитии экзокринной недостаточности в последние годы придают аутоиммунным механизмам, поскольку наряду с антителами к цитоплазме β -клеток островков Лангерганса у 73% пациентов с СД образуются антитела к панкреатической липазе, что, возможно, связано с гликозилированием продуктов жизнедеятельности клеток, секретирующих липазу [14].

Все вышеуказанные механизмы патогенеза реализуются в развитии экзокринной панкреатической недостаточности, выражающейся в мальдигестии жиров, белка и продуктов его гидролиза, а также сложных углеводов (крахмал). Истинная частота развития патологии экзокринной системы поджелудочной железы у детей с СД дискутабельна. Среди взрослых пациентов этот показатель достигает почти 60% [11]. Педиатры из Германии обнаружили умеренную экзокринную недостаточность у 35% детей с СД, тяжелую — у 10% [8]. В исследовании С. Sierra и соавт. [15], напротив, частота экзокринной недостаточности оказалась весьма невелика (4,2%).

Полученные нами данные (20,3%) несколько отличаются от результатов европейских коллег. Однако следует отметить, что как в 2 вышеупомянутых исследованиях [8, 15], так и в нашей работе был использован единый современный универсальный критерий, рассматриваемый сегодня как «золотой стандарт» диагностики экзокринной панкреатической недостаточности — определение фекальной эластазы 1 [9, 16]. Чувствительность и специфичность указанного метода в настоящее время в педиатрии определены как 100 и 96%, соответственно [17] (среди взрослых пациентов — 100 и 83% [18]). Содержание эластазы 1 в стуле выраженно коррелирует с интегральной экзокринной панкреатической функцией. К преимуществам данного способа диагностики следует отнести также независимость результатов теста от характера питания и проводимой заместительной терапии [9].

Кроме того, определение эластазы 1 в диагностике экзокринной панкреатической недостаточности при СД позволяет косвенно оценить резидуальную секрецию β -клеток и метаболический контроль, а также продолжительность болезни [19, 20]. В моделях на лабораторных животных было показано возможное участие эластазы

в формировании экзокринной панкреатической недостаточности при СД [21].

Установленная нами достаточно высокая частота наличия экзокринной панкреатической недостаточности при СД 1-го типа у детей диктует необходимость поиска эффективных средств коррекции синдрома мальдигестии у данной группы пациентов. Наиболее эффективным способом коррекции представляется применение современных средств заместительной терапии, которые отличаются нетоксичностью (что особенно актуально в педиатрической практике), устойчивостью к действию HCl и пепсина, одновременным пассажем препарата с пищевым комком в двенадцатиперстную кишку, где создается оптимум pH (5,0–7,0) для полной реализации ферментативной активности препарата. Исследования С. В. Бельмера и Т. В. Гасилиной [9] показали безопасность длительного приема высокоактивных препаратов панкреатических ферментов в аспекте их влияния на собственную экзокринную функцию ПЖ. Обладая способностью замещать сниженную функцию ацинарных клеток, современные микросферические препараты не блокируют ее необратимым образом, и после их отмены функция ПЖ быстро нормализуется. Эталонным средством коррекции экзокринных панкреатических расстройств, отвечающим всем современным требованиям к качеству ферментной терапии при патологии поджелудочной железы, является препарат Креон 10 000. 30 января 2009 г. препарат получил одобрение FDA США как единственное эффективное и безопасное средство для заместительной терапии при панкреатической недостаточности [22]. В недавно проведенном в Германии исследовании была продемонстрирована высокая эффективность данного препарата в коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы при СД у взрослых [23]. Наше исследование также подтверждает его высокую эффективность в коррекции экзокринной панкреатической недостаточности у детей, страдающих СД 1-го типа. Важным аспектом данной проблемы (которая нуждается в срочном решении) является отсутствие в мире согласованных рекомендаций, регламентирующих дозировку и продолжительность курса заместительной ферментной терапии у данной группы пациентов. Очевидно, что в России назрела необходимость проведения широкомасштабного мультицентрового исследования, посвященного решению данной актуальной проблемы педиатрии. По-видимому, первоначально следует ориентироваться на рекомендации по коррекции экзокринной панкреатической недостаточности у детей, предложенные нашими коллегами из США (от 500 до 2000 Ед липазы на 1 кг пищи либо от 500 до 4000 Ед липазы на 1 г жира) [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы коррекции не только эндо-, но и экзокринной недостаточности поджелудочной железы при СД 1-го типа у детей требуют принятия неотложного решения ввиду широкой распространенности и социальной значимости данной патологии среди детского населения.

Авторы выражают глубокую признательность проф. Р. Malfetheriner (Магдебург, Германия) за помощь в проведении данного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харлашина Е. А., Кононенко И. В., Смирнова О. М., Майоров А. Ю. Сахарный диабет, возникший вследствие билиарного рецидивирующего панкреатита. *Сах. диабет*. 2011; 2: 121–125.
2. Ширяева Л. В., Зелинская Д. И. Эндокринная патология и ее последствия в детском возрасте. *Детская больница*. 2011; 3: 50–55.
3. Andren-Sanberg A., Hardt P. Second Giessen international workshop on interactions of exocrine and endocrine pancreatic diseases (workshop report). *JOP*. 2008; 9 (4): 541–575.
4. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005; 54 (Suppl. VI): 1–28.
5. Lam W. F., Lindeboom M. E., Lamers C. B., Masclee A. Hyperglycemia reduces pancreaticobiliary secretion in response to modified sham feeding in humans. *Digestion*. 1999; 60 (2): 141–146.
6. Nair S., Yadav D., Pitchumoni C. S. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (10): 2795–2800.
7. Johansson B. B., Torsvik J., Bjorkhang L. et al. Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxylesterlipase gene — maturity onset diabetes of the young (CEL—MODY): a protein misfolding disease. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (40): 34593–34605.
8. Laass M., Henker J., Thamm K. et al. Exocrine pancreatic insufficiency and its consequences on physical development and metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Pediatr.* 2004; 163: 681–682.
9. Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы у детей: диагностика и пути коррекции. *Вопр. практ. педиатрии*. 2009; 4 (4): 60–66.
10. Bijoor A., Geetha S., Venkatesh T. Faecal fat content in healthy adults by the acid steatocrit method. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2004; 19 (2): 20–22.
11. Hardt P. D., Hauenschild A., Jaeger C. et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48 (9): 1688–1692.
12. Казак С. С. Причины, диагностика и ферментотерапия вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей и подростков. *Клин. эксперимент. патол.* 2008; 7 (3): 1–20.
13. Czako L., Hegyi P., Rakonczay Z. et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology*. 2009; 9 (4): 351–359.
14. Panicot L., Mas E., Thivolet C., Lombardo D. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48: 2316–2323.
15. Sierra C., Blasco J., Lopez-Siguero J. et al. Pancreatic fecal elastase in children with type 1 diabetes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39 (Suppl. 1): 370.
16. Luth S., Teyssen S., Forssmann K. et al. Fecal elastase 1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? *Scand. J. Gastroenterol.* 2001; 36 (10): 1092–1099.
17. Soldan W., Henker J., Sprossig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 24 (1): 53–55.
18. Dominguez-Munoz J., Hieronymus C., Sauerbruch T., Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90 (10): 1834–1837.
19. Cavalot F., Bonomo K., Perna P. et al. Pancreatic elastase 1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual β -cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic patients. *Diabetes care*. 2004; 27 (8): 2052–2054.
20. Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus. *Z. Gastroenterol.* 2001; 39 (10): 823–830.
21. Borysiuk M., Dosenko V., Byts I. V. Elastolytic system of the pancreas in modelling diabetes mellitus. *Fiziol. Zh.* 2002; 48 (5): 17–21.
22. Пархоменко Л. К., Ещенко А. В. Панкреатическая недостаточность у детей. *Совр. педиатрия*. 2010; 1 (29): 126–129.
23. Ewald N., Bretzel R., Fantus I. et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multicentre trial. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007; 23 (5): 386–391.
24. Lowe M. E. Pancreatitis. In: Pancreatic gastrointestinal and liver disease. R. Wyllie, J. Hyams, M. Kay (eds.). Elsevier Saunders, USA. 2011. P. 905–914.

Из истории медицины

Основоположник вирусологии Дмитрий Иосифович Ивановский (1864–1920)

Будучи студентом физико-математического факультета Петербургского университета, Д. И. Ивановский с увлечением работал в научном биологическом кружке и проводил опыты по анатомии и физиологии растений. По предложению академика А. Н. Бекетова, возглавлявшего общество естествоиспытателей, студенты Д. И. Ивановский и В. В. Половцев поехали на Украину и в Бессарабию для изучения заболевания табака, наносившего огромный ущерб сельскому хозяйству юга России. Листья табака покрывались сложным абстрактным рисунком, участки которого растекались, как чернила на промокашке, и распространялись с растения на растение.

Итогом этой поездки стало предположение, что болезнь табака, описанная голландцем А. Мауер (1886) как мозаичная, представляет не одно, а два совершенно различных заболевания одного и того же растения. Одно из них — рябуха, возбудителем которой является грибок, а другое — неизвестного происхождения.

Ивановский вплотную занялся вопросом, не вызывает ли табачную мозаику какая-нибудь бактерия, но рассматривая под оптическим микроскопом больные листья, никаких признаков бактерий не обнаружил. Гениальная суть открытия

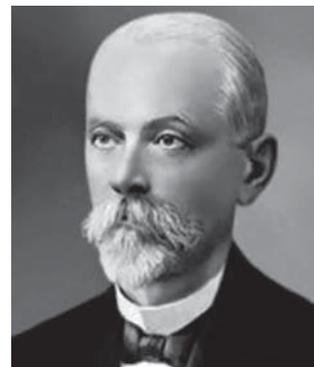
заклучалась в вопросе ученого: «А может быть, они такие маленькие, что их нельзя увидеть?» Если это так, то они должны пройти через фильтры, которые задерживают на своей поверхности обычные бактерии.

Мелко растертый лист больного табака Ивановский поместил в жидкость, которую затем отфильтровал. Бактерии при этом задерживались фильтром, а прошедшая фильтрацию жидкость так и не стала стерильной!

Вирусы мельче бактерий приблизительно в 100 раз, поэтому свободно проходят сквозь все фильтры. К тому же бактерии размножаются в искусственно созданных питательных средах, а открытые Ивановским в 1892 г. вирусы этого не делали. Возбудитель мозаичной болезни Ивановский называл то «фильтрующимися» бактериями, то микроорганизмами, поскольку сразу сформулировать существование особого мира вирусов было весьма трудно.

Так Д. И. Ивановским была открыта новая форма существования жизни — вирусы (от лат. *virus* — яд). Своими дальнейшими исследованиями он заложил основы ряда научных направлений в вирусологии.

Первая половина XX столетия ознаменовалась открытием вирусов желтой лихорадки, натуральной оспы, полиомиелита. Особо пристально изучались возбудители острых лихорадочных заболева-



Дмитрий Иосифович Ивановский

ний. Разрабатывалась методика борьбы с ними и меры предупреждения этих болезней. Стремление ученых как можно скорее обнаружить и выделить вирус при любом неизвестном и особо тяжелом заболевании было вполне оправдано, так как первый шаг в борьбе с болезнью — это выяснение ее причины.

Изучив свойства выделенного вируса, ученые приступали к приготовлению противоядия — вакцины, а затем непосредственно к лечению и профилактике заболевания. Так в борьбе за здоровье и жизнь человека становилась молодой наука о вирусах — вирусология.