

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

М.А. Куницына¹, М.В. Шестакова²

¹ ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов;

² ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва

Контакты: Марина Алексеевна Куницына kounitsyna@mail.ru

Цель исследования — комплексный анализ факторов риска сахарного диабета (СД) у больных хроническим панкреатитом (ХП). **Материалы и методы.** Все обследованные больные ХП были разделены на 2 группы. Первая группа — пациенты с развитием СД в первые 3 года существования ХП ($n = 38$), вторая — пациенты с отсутствием СД после 10 лет болезни ($n = 44$). Формирование этиологических групп ХП базировалось на обязательном наличии 1 из 2 факторов: злоупотребление алкоголем, наличие заболеваний желчевыводящей системы. Сочетание 2 этиологических факторов служило критерием исключения из исследования.

Результаты и заключение. Среди обследованных билиарная форма ХП зарегистрирована у 52 пациентов, алкогольная — у 30 больных. Установлено, что в первые 3 года после возникновения ХП риск развития СД практически не связан с наследственной отягощенностью, ожирением, количеством обострений, но при алкогольной форме ХП СД формируется практически в 2 раза чаще, чем при билиарной. При сочетании ХП с СД у больных значительно чаще наблюдаются деформации главного протока и структурные изменения в хвостовой части поджелудочной железы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет, риск развития

A COMPREHENSIVE ANALYSIS DIABETES OF RISK FACTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

M.A. Kunitsyna¹, M.V. Shestakova²

¹ V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health, Saratov;

² Endocrinology Research Center, Moscow

Aim — to perform comprehensive analysis of the risk factors of diabetes mellitus (DM) in patients with chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. All examined patients with chronic pancreatitis (CP) were divided into 2 groups. The first group — 38 patients with the progression of the diabetes in the first 3 years of the CP, the second — 44 people with no diabetes after 10 years of disease. Formation of CP etiologic groups based on the mandatory presence of one of two factors: alcohol abuse, the presence of disease of biliary system. The combination of two etiological factors was exclusion criteria.

Results and conclusion. Among the examined patients biliary form of CP occurred in 52 patients, alcohol — in 30 patients. It was found that in the first three years of CP risk of diabetes is not associated with family history, obesity, number of exacerbations, but in the form of alcoholic CP DM formed almost two times more often than in the biliary. When combined with CP in patients with diabetes were significantly more common strain of the main flow and structural changes in the tail of the pancreas.

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus, the risk of development

Введение

Согласно эпидемиологическим данным, сахарный диабет (СД) развивается далеко не у всех больных хроническим панкреатитом (ХП). У части больных ХП СД может развиться в 1-й год заболевания, в то время как у 30–40 % больных признаков СД не наблюдается даже после 10 лет болезни [1–5].

Патогенез панкреатогенного СД в настоящее время объясняют главным образом деструкцией и склерозом инкреторного аппарата по мере про-

грессирования заболевания [6–8]. По мнению некоторых авторов, у больных ХП не исключено аутоиммунное воздействие на островные клетки [9]. Можно предположить, что вероятность развития СД у конкретного больного ХП носит мультифакторный характер и определяется особенностями течения ХП, генетическими факторами, состоянием общей резистентности организма, а значение перечисленных факторов в формировании СД требует детального анализа.

Цель исследования — комплексный анализ факторов риска, способствующих развитию СД, у больных ХП в течение ближайших 3 лет.

Материалы и методы

В исследование включены 2 группы больных ХП, отобранных по следующему принципу. Первая группа — 38 пациентов с развитием СД в первые 3 года существования ХП, вторая — 44 человека с отсутствием СД после 10 лет болезни. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом и всеми больными подписано информированное согласие.

Диагноз ХП устанавливался на основании клинических признаков заболевания, а также с помощью инструментальных методов диагностики ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРХПГ), лабораторных методов исследования, включающих определение уровня α -амилазы крови и мочи, липазы крови. По результатам КТ и УЗИ оценивались следующие параметры поджелудочной железы (ПЖ): размеры, плотность ткани, наличие кист, микрокальцинатов, состояние главного протока. УЗИ ПЖ проводилось по стандартной методике на аппарате Siemens Sonoline SL—250 утром натощак, после предварительного вечернего очищения кишечника. Для КТ использовали аппарат фирмы Toshiba (США). Заключение по КТ и УЗИ давались одним специалистом. УЗИ выполнено у 100 % больных, КТ — в 34,8 % случаев, ЭРХПГ — у 19,0 % больных. При сопоставлении КТ и УЗИ результаты, полученные по таким параметрам, как размеры, контуры, наличие кист и кальцинатов, совпадали в 100 % случаев, расхождение заключений о состоянии главного протока не превысило 2,6 %. Формирование этиологических групп ХП базировалось на обязательном наличии одного из 2 факторов: злоупотребление алкоголем, наличие заболеваний желчевыводящей системы. Билиарная патология определялась на основании клинических симптомов хронического холецистита с наличием конкрементов или сладжа. Для уточнения длительности злоупотребления алкоголем при алкогольной форме ХП запрашивались карты наблюдения наркологом, а при их отсутствии проводился тщательный опрос родственников или принималась во внимание информация, полученная от самого больного, подтвержденная консультацией психиатра областной клинической больницы. Сочетание 2 этиологических факторов служило критерием исключения из исследования. Среди обследованных билиарная форма ХП зарегистрирована у 52 пациентов, алкогольная — у 30. Обследование включало также определение индекса массы тела, наличие наследственной отягощенности по СД.

Все пациенты, находившиеся под наблюдением, проходили обследование на наличие СД и нарушения

толерантности к глюкозе (НТГ), согласно рекомендациям ВОЗ (1999). Оценка степени компенсации углеводного обмена, а также гликозированного гемоглобина HbA1c осуществлялась на анализаторе IMX фирмы Abbot (США) стандартизированными наборами.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакеты программ Microsoft Excel, Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения значений в выборке проводилась с помощью теста Колмогорова—Смирнова. Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего арифметического (m), среднеквадратичное отклонение (σ). Показатель значимости различий (p) определялся с использованием критериев Стьюдента (t). Различия оценивались как значимые при вероятности $\geq 95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены особенности медико-социального статуса больных ХП с наличием и отсутствием СД.

Количество мужчин и женщин, наличие ожирения и наследственной отягощенности по СД в выделенных группах было сопоставимым. Таким образом, можно сделать заключение, что в первые 3 года существования ХП наличие наследственной отягощенности и ожирения нельзя рассматривать в качестве значимых причин развития СД. Однако этиологические факторы, лежащие в основе ХП, в большей степени влияли на развитие СД. Наиболее часто развитие СД в течение 3 лет наблюдалось при алкогольной форме ХП. В группе больных с быстрым развитием СД она присутствовала в 67,4 % случаев, в то время как билиарная — в 32,6 % случаев ($p < 0,05$). При отсутствии СД в течение 10 лет пациенты в большей степени были представлены билиарной формой заболевания (57,8 и 42,2 % соответственно). Указанный факт можно объ-

Таблица 1. Особенности медико-социального статуса больных ХП с учетом сроков развития СД

Анализируемые факторы (доля, %)	Наличие СД в первые 3 года болезни ($n = 38$)	Отсутствие СД после 10 лет болезни ($n = 44$)
Ожирение	4,6	6,1
Отягощенная наследственность по СД	3,4	2,8
Билиарная форма ХП	32,6	57,8*
Алкогольная форма ХП	67,4	42,2*

* $p < 0,05$.

яснить имеющимися в литературе данными, что смертность среди больных с алкогольной формой ХП значительно выше, и они просто не доживают до анализируемой стадии заболевания [5].

Учитывая, что патогенез панкреатогенного СД объясняют главным образом деструкцией и склерозом инкреторного аппарата, выраженность которых возрастает после каждого очередного обострения заболевания, нами было изучено, в какой мере частота обострений ХП влияет на риск развития панкреатогенного СД (табл. 2).

Таблица 2. Соотношение частоты обострений ХП с вероятностью развития СД за 2 года наблюдения при различных его этиологических вариантах

Количество обострений при различных вариантах ХП	Частота встречаемости СД (%)
<i>Количество рецидивов при алкогольной форме</i>	
0–1	43,1
2–3	30,2
> 3	26,7
<i>Количество рецидивов при билиарной форме</i>	
0–1	28,4
2–3	39,5
> 3	32,1

Установлено, что в группе больных с алкогольной формой ХП при 3 и более рецидивах число случаев развития СД составило 26,7 %, в то время как при 1 обострении за 3 года СД выявлен у 43,1 % больных. При билиарной форме заболевания на фоне отсутствия или 1 обострения зарегистрировано 28,4 % случаев, при 2–3 обострениях – 39,1 %, а в случае 3 и более обострений – 32,1 % случаев СД. Таким образом, количество обострений ХП на ранних стадиях заболевания также нельзя отнести к специфическим маркерам развития СД.

Было изучено, в какой мере структурные изменения в ПЖ у больных ХП ассоциированы с наличием СД. Необходимость данного анализа обусловлена тем, что, независимо от этиологических факторов, лежащих в основе ХП, в результате их действия структура ПЖ изменяется, развивается фиброз (скорость нарастания фиброза), что, согласно современным представлениям, определяет как тяжесть течения ХП, так и риск развития у данного контингента СД.

Соотношение между наличием различных структурных изменений в ткани ПЖ и развитием у больных ХП СД отражено в табл. 3. Изменение размеров ПЖ у больных с наличием и отсутствием СД регистрировалось приблизительно в равном числе случаев. При наличии СД изменение размеров ПЖ зарегистрирова-

Таблица 3. Соотношение частоты встречаемости различных структурных изменений в ткани ПЖ с наличием и отсутствием СД у больных ХП

Структурные изменения	Частота встречаемости в анализируемых группах по данным КТ и УЗИ (%)	
	СД есть	СД нет
Размеры:		
– не изменены	49,8	53,6
– увеличены	20,7	16,4
– уменьшены	29,5	30,0
Контуры ПЖ:		
– четкие	82,3	76,8
– нечеткие	17,3	23,2
Кисты	28,7*	14,3
Кальцинаты	21,4*	13,6
Главный проток:		
– расширен	82,4*	54,7
– деформирован	63,1*	48,3

* $p < 0,05$.

но у 49,8 % больных: увеличение – в 20,7 % случаев, а уменьшение размеров – в 29,5 % случаев. При отсутствии СД частота встречаемости анализируемых показателей составила 53,6, 16,4 и 30,0 % случаев соответственно ($p > 0,05$).

Различий в частоте встречаемости измененных контуров ПЖ у больных ХП с наличием и отсутствием СД не обнаруживалось. При наличии СД четкие контуры ПЖ зарегистрированы у 76,8 % обследованных, нечеткие – в 23,2 % случаев, при отсутствии СД – в 82,3 и 13,7 % случаев соответственно ($p > 0,05$). Структурные изменения ПЖ в виде кист, кальцинатов, расширения и деформации главного протока наблюдались чаще у больных ХП и СД. При отсутствии СД кисты выявлены у 14,3 % больных, кальцинаты – у 13,6 %, расширение главного протока – у 54,7 %, а его деформация – у 48,3 % больных. При наличии СД частота встречаемости перечисленных структурных изменений возрастала до 28,7, 21,4, 82,4 и 63,1 % соответственно ($p < 0,05$).

Проведенный нами в дальнейшем детальный анализ взаимосвязи между наличием СД у больных ХП и частотой встречаемости различных структурных нарушений в ткани ПЖ показал, что развитие СД в большей степени связано не с наличием кист, кальцинатов, фиброза и т. д., а с локализацией этих нарушений в различных отделах ПЖ.

Было установлено, что наличие СД у больных ХП в большей степени ассоциировано с поражением хво-

ста ПЖ, чем ее тела и головки. При локализации структурных изменений в ткани головки ПЖ зарегистрирован СД у 24,6 % больных, при изменениях структуры тела ПЖ частота встречаемости СД составила 31,6 %, при поражении хвостовой части возрастала до 43,8 %.

Причины выявленных различий в частоте развития СД с учетом локализации повреждений в ткани ПЖ можно, по-видимому, объяснить особенностями распределения островков Лангерганса. По данным литературы, в ПЖ взрослого человека насчитывается от 240–360 тыс. до 2 млн островков. Островки локализуются по всей площади железы, но в хвосте их концентрация на 25–40 % выше, чем в других отделах [10]. Можно предположить, что повреждение дорсальной части ПЖ, где сосредоточено большинство В-клеток, на фоне отсутствия нарушений структуры ткани в ее вентральной части, где находится большинство клеток, продуцирующих глюкагон, приводит к дисбалансу со-

отношений инсулин–глюкагон и развитию нарушений углеводного обмена у больных ХП. Необходимо отметить, что лечение, оценка риска развития панкреатогенного СД, в отличие от СД 2, до настоящего времени не унифицированы и носят преимущественно описательный характер, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области.

Заключение

В первые 3 года существования ХП риск развития СД практически не связан с ожирением, наследственной отягощенностью, частотой рецидивов, но в 2 раза выше при алкогольной форме заболевания, чем при билиарной. Наиболее значимым фактором риска развития СД у больных ХП в течение ближайших 3 лет, независимо от этиологической формы заболевания, является наличие деформации главного протока, кальцинатов в хвостовой части ПЖ на фоне отсутствия четких контуров тела на всем протяжении.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Винокурова Л.В., Астафьева О.В. Взаимосвязь экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы при хроническом алкогольном панкреатите. Экспер и клин гастроэнтерол 2002;(4):58–61.
2. Дробижев М.Ю., Суркова Е.В., Мельникова О.Г. Эпидемиология сахарного диабета у больных, наблюдающихся терапевтами, кардиологами, неврологами. Consilium medicum 2008;10(12):92–6.
3. Malka D., Hammel P. Can the natural history of diabetes be changed in chronic pancreatitis? Gastroenterol Clin Biol 2003;27:45–50.
4. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Pancreatology 2006;6:394.
5. Rothenbacher D., Löw M., Hardt P.D. et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: Results of a population-based study. Scand J Gastroenterol 2005;40:697–704.
6. Комаров Ф.И., Гидаев А.А. Поджелудочная железа как эндокринный орган (обзор литературы). Мед РЖ 1987;(1):24–38.
7. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. и др. Панкреатогенный сахарный диабет. Рос журн гастроэнтерол, гепатол и колопроктол 2007;(6):12–6.
8. Cui Y.F., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: Special considerations for management. Pancreatology 2011;11:279–94.
9. Onodera M., Okazaki K., Morita M. et al. Immune complex specific for the pancreatic duct antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren syndrome. Autoimmunity 1994;19:23–9.
10. Kloppel G., Solcia E., Longnecker D. et al. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. WHO International Histological Classification of Tumors. Second edition. Berlin, Heidelberg, New York: WHO; 1996.