

УДК 616.37-002-091:616.379-008.64

СООТНОШЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**М.А. Куницына, Е.И. Кашкина,**

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава»

Куницына Марина Алексеевна – e-mail: kounitsyna@mail.ru

Анализировалось соотношение между структурными изменениями ткани поджелудочной железы и риском развития сахарного диабета у больных хроническим панкреатитом. Обследовано 82 больных хроническим панкреатитом с наличием и отсутствием сахарного диабета. Структура изменений ткани поджелудочной железы определялась с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Установлено, что высокий риск развития сахарного диабета у больных хроническим панкреатитом в значительной мере ассоциирован с изменениями главного панкреатического протока, размеров тела поджелудочной железы с обязательным уменьшением хвостовой части и повышением плотности ее ткани, наличием в этом сегменте данного органа кист и микрокальцинатов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет, изменения структуры поджелудочной железы, прогнозирование.

We have analyzed the correlation of structural changes in pancreatic gland with risk of incidence of diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis. We have studied 82 patients with chronic pancreatitis with and without diabetes mellitus. The pancreatic structure was detected by the ultrasound and computed tomography. The high risk if diabetes incidence was found to be associated with main pancreatic duct changes, the changes of pancreatic body sizes with obligatory diminution of caudal part and elevation of its density, the presence of cysts and microconcrements in it.

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus, changes of pancreatic structure, prediction.

В настоящее время во всем мире наблюдается существенный рост сахарного диабета. Данные прогноза свидетельствуют, что в ближайшие два десятилетия число болеющих сахарным диабетом увеличится в полтора-два раза, что свидетельствует не только о медицинской, но и социальной значимости проблемы [1, 2].

В рамках существующей классификации отдельно выделяется панкреатогенный сахарный диабет. Патогенез панкреатогенного сахарного диабета объясняют главным образом развивающимися по мере прогрессирования хронического панкреатита (ХП) деструкцией и склерозом панкреатогенного аппарата [3, 4]. Однако, по данным литературы, сахарный диабет развивается далеко не у всех больных ХП. Приводятся данные, что в 10–12% случаев сахарный диабет регистрируется сразу после манифестации ХП, в то время

как у 40–50% больных его признаки не выявляются даже через 10–15 лет от начала болезни [5, 6, 7]. Можно предположить, что вероятность развития сахарного диабета у конкретного больного в значительной мере ассоциирована с особенностями структурных изменений ткани поджелудочной железы (ПЖ).

Цель исследования

Сопоставить особенности структурных изменений ткани ПЖ по данным инструментальных методов обследования с риском развития сахарного диабета у больных ХП.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследования были сформированы две группы наблюдения. В первую вошли 38 больных, у которых в течение первых двух лет после дебюта ХП был выявлен сахарный диабет. Вторая группа состояла из 44

больных ХП с отсутствием после десяти лет болезни признаков сахарного диабета.

Выделенные группы были рандомизированы по возрасту, индексу массы тела, наследственной отягощенности по сахарному диабету. Распределение больных по этиологическим факторам, лежащим в основе ХП, оказалось следующим: алкогольная форма – 46 больных, билиарная – 36. Критерием включения в определенную этиологическую форму ХП было обязательное наличие одного из факторов: злоупотребление алкоголем или заболевание желчевыводящей системы. Верификация ХП и определение выраженности структурных изменений ПЖ осуществляли с помощью комплекса инструментальных методов исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), ЭРХПГ [8, 9]. Диагноз сахарного диабета устанавливался согласно критериям ВОЗ (2007).

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью программы «Statgraphics 5.0». Для определения различий в частотах признаков использовался критерий χ^2 . Различия в частотах считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для ранжирования признаков и их сочетаний по их прогностической значимости использовался Байесовский подход. Согласно теореме Байеса, апостериорная вероятность pS/P , то есть вероятность развития болезни S при наличии фактора P , пропорциональна априорной вероятности данного фактора pS к отношению вероятности наличия фактора в обследуемой группе в целом pP , то есть:

$pS/P = pS \cdot pP / S / pP$ поскольку $pP = pSpP / S + pH \cdot pP / H$, то

$$pS / P = \frac{pS \cdot pP / S}{pSpP / S + pH \cdot pP / H}$$

С другой стороны, pP/S является чувствительностью, а pP/H неспецифичностью, т. е. $(1 - Sp)$ в окончательном виде можно записать:

$$pS / P = \frac{pS \cdot Se}{pS \cdot Se + pH(1 - Sp)}$$

Результаты и их обсуждение

По результатам исследования установлено, что наиболее часто быстрое развитие сахарного диабета (в течение первых двух лет болезни) наблюдалось при алкогольной форме ХП. В группе больных с быстрым развитием сахарного диабета она определялась в 37,6% случаев, в то время как билиарная – в 16,2%. Таким образом, можно сделать заключение, что наиболее часто в течение первых двух лет болезни сахарный диабет развивается при алкогольной форме ХП.

Однако, независимо от этиологических факторов, лежащих в основе ХП, в результате их действия структура ПЖ изменяется, развивается фиброз, а именно скорость нарастания фиброза, согласно современным представлениям, обуславливает как тяжесть течения ХП, так и риск развития сахарного диабета.

Анализ полученных данных показывает (таблица 1), что изменение размеров ПЖ у больных ХП с наличием и отсутствием сахарного диабета регистрировалось приблизительно в равном проценте случаев. При наличии сахарного диабета нормальные размеры зарегистрированы у 49,8% больных, увеличенные в 20,7% случаев, а уменьшение размеров ПЖ наблюдалось у 29,5% обследованных. При отсутствии сахарного диабета частота встречаемости анализируемых показателей составила 53,6%, 16,4% и 30,0% соответственно (различия статистически незначимы, $p > 0,05$).

ТАБЛИЦА 1.

Соотношение частоты встречаемости различных структурных изменений ткани поджелудочной железы с наличием и отсутствием сахарного диабета у больных хроническим панкреатитом

Структурные изменения	Частота встречаемости в анализируемых группах	
	Сахарный диабет есть (n=38)	Сахарного диабета нет (n=44)
Размеры:		
не изменены	49,8	53,6
увеличены	20,7	16,4
уменьшены	29,5	30
Плотность ткани:		
не изменена	47,8	57,4
понижена	14,6	20,2
повышена	37,6*	22,4
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

Примечание: * - достоверность различий между анализируемыми группами.

Важным показателем при оценке структурных изменений ткани ПЖ являются показатели ее плотности. Большинство авторов указывает, что снижение плотности ткани ПЖ указывает на «отечную» трансформацию органа, в то время как повышение плотности – на преобладание фиброзных изменений [10, 11].

Согласно данным, представленным в таблице 1, у больных ХП с наличием сахарного диабета значительно чаще встречались изменения плотности ткани ПЖ в виде ее повышения. Если во второй группе (больные ХП с отсутствием сахарного диабета) увеличение плотности ткани ПЖ зарегистрировано в 22,4% случаев, то у больных первой группы (наличие сахарного диабета) – у 37,6% обследованных ($p < 0,05$).

Различий в частоте встречаемости измененных контуров ПЖ у больных ХП с наличием и отсутствием сахарного диабета не обнаруживалось. При наличии сахарного диабета четкие контуры ПЖ зарегистрированы у 76,8% обследованных, нечеткие в 23,2% случаев, при отсутствии сахарного диабета в 82,3% и 13,7% случаев соответственно (различия статистически незначимы, $p > 0,05$). Структурные изменения ПЖ в виде кист,

кальцинатов, расширения и деформации главного протока наблюдались значительно чаще в тех случаях, когда у больных ХП имелся сахарный диабет. При отсутствии сахарного диабета кисты выявлены у 14,3% больных, кальцинаты – у 13,6% случаев, расширение главного протока – у 54,7% больных, а его деформация в 48,3% случаев. При наличии сахарного диабета частота встречаемости перечисленных структурных изменений возрастала до 28,7%, 21,4%, 82,4% и 63,1% соответственно (различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Проведенный в дальнейшем детальный анализ взаимосвязи между наличием сахарного диабета у больных ХП и частотой встречаемости различных структурных нарушений ткани ПЖ показал, что развитие сахарного диабета в большей степени связано не с наличием кист, кальцинатов, фиброза, а с локализацией этих нарушений в различных отделах ПЖ. Однако наличие кальцинатов, кист, изменения плотности, размеров и т. д. в головке, теле и хвосте ПЖ порождает более 500 различных сочетаний, что требует для решения поставленной задачи применения специальных методов математического анализа.

Для поиска специфических поражений ткани ПЖ, ассоциированных с наличием у больных ХП сахарного диабета, наиболее приемлемым математическим подходом может быть последовательный метод расчета условных вероятностей Байеса.

В таблице 2 представлены расчетные показатели условных вероятностей развития сахарного диабета при наиболее часто встречающихся сочетаниях изменений в структуре ткани ПЖ у больных ХП, определенные по методу Байеса.

Представленные в таблице 2 данные можно условно разделить на две группы признаков поражения ткани ПЖ. Для первой группы структурных изменений характерен высокий риск развития сахарного диабета ($>60\%$), для второй группы – средний и низкий ($<60\%$). Как видно из представленных в таблице 2 данных, для 78,3% риска развития сахарного диабета характерны следующие структурные изменения ткани ПЖ: деформация главного протока, изменение размеров тела ПЖ с обязательным уменьшением размеров хвостовой части, повышение ее плотности, наличие в этом сегменте кист и/или микрокальцинатов. По мере снижения вероятности развития сахарного диабета у больных ХП можно отметить следующие особенности в частоте встречаемости структурных изменений ткани ПЖ. Если при высоком риске развития сахарного диабета ($>60\%$) практически у всех больных регистрировалось изменение главного протока, то при вероятности наличия сахарного диабета ($<30\%$) данный показатель не регистрировался. Аналогичная тенденция прослеживалась в частоте встречаемости кист и/или микрокальцинатов в хвосте ПЖ. При снижении риска развития сахарного диабета до 46,7% наличие микрокальцинатов

ТАБЛИЦА 2.

Вероятностная оценка развития сахарного диабета по методу Байеса с учетом структурных изменений ткани поджелудочной железы при хроническом панкреатите

Структурные изменения различных отделов поджелудочной железы																Вероятность развития сахарного диабета (%)		
Главный проток изменен	Головка						Тело					Хвост						
	Размеры увеличены	Размеры уменьшены	Плотность повышена	Плотность понижена	Контуры четкие	Контуры нечеткие	Наличие кист	Наличие кальцинатов	Размеры увеличены	Размеры уменьшены	Плотность повышена	Плотность понижена	Контуры четкие	Контуры нечеткие	Наличие кист			Наличие кальцинатов
																	Высокий	78,3
																		74,3
																		70,2
																		68,7
																		61,4
																	Низкий и средний риск	59,2
																		57,6
																		51,3
																		46,7
																		40,6
																		36,4
																		30,2
																		26,7
																		25,1
																		24,1
																		22,6

- наличие структурных изменений

■ - наличие структурных изменений

не зарегистрировано ни у одного больного ХП. Важно отметить, что при низком и среднем риске развития сахарного диабета у больных также практически не встречалось изменений со стороны тела ПЖ. В целом, при низком риске развития сахарного диабета можно говорить о том, что структурные изменения ткани ПЖ носят случайный характер, за исключением наличия четких контуров на всем протяжении. Как следует из таблицы 2, при риске развития сахарного диабета у больных ХП менее 26,7% во всех случаях регистрировались четкие контуры различных отделов ПЖ.

Суммируя изложенное выше, низкий риск развития сахарного диабета при ХП в значительной мере ассоциирован с четкими контурами ПЖ и отсутствием структурных изменений со стороны главного протока. Особо следует отметить тот факт, что отсутствие изменений со стороны главного протока наблюдается у большинства больных ХП без сахарного диабета, а его деформация или расширение – при наличии сахарного диабета.

Существенное влияние структурных изменений главного протока на развитие сахарного диабета может найти объяснение в тесной взаимосвязи между панкреатическими протоками и островками ПЖ взрослого человека. В эмбриональном периоде эндокринные и экзокринные клетки образуются из стволовых клеток, то есть могут развиваться из протоков ПЖ, следовательно в постнатальном периоде возможно образование эндокринных клеток из клеток панкреатических протоков. Таким образом, повреждение вирсунгова протока и, как следствие, дольковых и более мелких отделов выводящей системы ПЖ может в значительной мере участвовать в формировании сахарного диабета у больных ХП.

Выводы

1. Частое развитие сахарного диабета у больных хроническим панкреатитом в первые два года после его манифестации наблюдается при алкогольной этиологии данного заболевания.
2. Развитие сахарного диабета у больных хроническим панкреатитом в наибольшей степени ассоциировано с деформацией главного панкреатического протока, наличием кальцинатов, повышением плотности хвостовой части на фоне нечетких контуров тела поджелудочной железы.



ЛИТЕРАТУРА

1. The UN Resolution on diabetes. UN General assembly 61. Dec. 20. 2006.
2. Общее руководство по лечению сахарного диабета 2-го типа. Международная диабетическая ассоциация. 2007.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М.: Универсум паблишинг. 2003. 455 с.
4. Губергриц Н.Б., Лукашевич О.Л., Голубова О.А. Панкреатогенный сахарный диабет. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 6. С. 11–16.
5. Amadife M.U. Chronic calcific pancreatitis presenting with stunting and diabetes mellitus. /M.U. Amadife, D.C. Muogbo. //Niger. J. Clin. Pract. 2008. V. 11. № 3. P. 254–246.
6. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. /P.D. Hardt, A. Killinger, J. Nalop et al. //Pancreatology. 2002. V. 2. № 1. P. 30–33.
7. Chronic pancreatitis. Main symptoms: chronic abdominal pain, weight loss in steatorrhea, secondary diabetes mellitus. /G. Schulthess, U.Kolyvanos Naumann, L. Käser, W. Vetter. //Praxis (Bern 1994). 2005. V. 94. P. 1139–1145.
8. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита. //Клиническая медицина. 2001. № 3. С. 15–20.
9. Hoffmeister A. Chronic pancreatitis. /A. Hoffmeister, J. Mössner. //Dtsch. Med. Wochenschr. 2008. V. 133. № 9. P. 415–426.
10. Loser C. Diagnosis of chronic pancreatitis. //Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1998. V. 11. P. 1542–1547.
11. Nair R.J. Chronic Pancreatitis. /R.J. Nair, L. Lawler, M.R. Miller. //Am. Fam. Physician. 2007. V. 76. № 11. P. 1679–1688.