

На правах рукописи

Никулин Игорь Юрьевич

**Подходы к диагностике и лечению сахарного диабета, развившегося
вследствие поражений поджелудочной железы**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Багрий Андрей Эдуардович.

Официальные оппоненты:

Занозина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и общей врачебной практики, профессор кафедры;

Ярцева Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии и профпатологии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 27 февраля 2026 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.01 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, e-mail: ds21.2.400.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и с авторефератом на сайте <http://dnmu.ru/>

Автореферат разослан _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.400.01
канд. мед. наук, доцент

Ракитская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (далее – ДЭП), является одним из вариантов обособленной формы диабета, входящей, в соответствии с отечественными и международными классификациями, в состав так называемых «других специфических типов сахарного диабета» (Дедов И.И. и соавт., 2023; Ивашкин В.Т. и соавт., 2022; Cho J. et al., 2021). ДЭП рассматривается как «уникальная форма» диабета, при которой к повреждению островкового аппарата поджелудочной железы (ПЖ) приводят первичные панкреатические поражения. Отличительными чертами являются сопутствующая экзокринная недостаточность ПЖ, изменения железы по данным инструментальных исследований, отсутствие аутоиммунных особенностей, характерных для сахарного диабета (СД) 1 типа. Нарушена секреция как инсулина, так и глюкагона; потребность в инсулине нередко выше ожидаемой.

ДЭП представляет собой актуальную мультидисциплинарную проблему. Доля лиц с ДЭП в общей структуре случаев СД может достигать 9-10 %, что делает ДЭП сопоставимым по частоте с СД 1 типа (по некоторым данным – даже более распространённым). По данным Petrov M.S., Basina M. (2021) распространённость ДЭП за последнее десятилетие увеличилась в 3 раза, ежегодный темп ее роста сейчас составляет 2,8 %. Lee N. et al. (2022) отмечают, что в настоящее время в мире ежегодно развивается примерно 6 случаев ДЭП на каждые 100 000 человек общей популяции. Прогнозируется, что к 2050 г. в общей популяции доля лиц с ДЭП может достигнуть 15,8 случаев на 100 000 человек (Cho J. et al., 2020).

Диагноз ДЭП нередко устанавливается с затруднениями, особенно часто случаи ДЭП ошибочно интерпретируются как СД 2 типа. Так, в крупном исследовании, выполненном в Великобритании, было показано, что врачами первичного звена в 87,8 % наблюдений ДЭП исходно ошибочно был установлен диагноз СД 2 типа, в 9,5 % – СД 1 типа и лишь в 2,7 % случаев был определен корректный диагноз ДЭП (Joen S. Et al., 2023). Высокую значимость проблеме ДЭП придают такие характеристики течения этого типа диабета, как широкая вариабельность гликемии и сложности с достижением ее адекватного контроля, особенно в течение первого года после установления диагноза, более высокие в сравнении с СД 2 типа уровни общей и онкологической смертности, отчетливые отличия в ответе на стандартные сахароснижающие препараты и целый ряд присущих ДЭП патофизиологических особенностей. ДЭП нередко протекает с развитием различных макро- и микрососудистых осложнений и коморбидных нарушений, это является весомым фактором, неблагоприятно влияющим на прогноз. Показано, что 5-летняя смертность больных с ДЭП в 1,74 раза

превышает таковую при СД 2 типа, что связывают с различными факторами, включая более высокую для ДЭП частоту эпизодов гипогликемии и мальнутритивного статуса, значительную распространенность и тяжесть хронических осложнений диабета, ассоциацию ДЭП с онкологическими поражениями ПЖ (Alexander-Neumann L. et al., 2019; Cho J. et al., 2019; Olesen S.S. et al., 2022).

Степень разработанности проблемы. Проблема ДЭП в силу различных причин в течение длительного времени оставалась относительно менее изученной в сравнении с СД 1 и 2 типов (Kattner N. et al., 2023). Это повлекло за собой формирование определенного дефицита проводимых по этой теме исследований и публикуемых научных работ, способствовало неоднозначности суждений по многим вопросам ДЭП, включая эпидемиологию, патофизиологию, диагностику и лечение (Vidyadhar T.U. et al., 2018). И хотя за последние годы количество сообщений в этой области в мире возросло, тем не менее, противоречивость взглядов на различные аспекты проблемы ДЭП сохраняется. С неоднозначных позиций оцениваются особенности патогенеза ДЭП в зависимости от причин, вызвавших его развитие, включая острый и хронический панкреатит, а также алкогольную этиологию и билиарнозависимый панкреатит (Cho J. et al., 2020; Stuart C.E. et al., 2020). Требуют уточнения вопросы активации провоспалительных механизмов при ДЭП, ее связи с особенностями метаболических нарушений, включая степень выраженности и вариабельность гипергликемии, инсулинорезистентность, гиперлипидемию, гиперурикемию (Lee S.H. et al., 2022; Tu X. et al., 2023). Сохраняют актуальность вопросы связи течения ДЭП с выраженностью экзокринной дисфункции ПЖ (Lee N. et al., 2022; Petrov M.S. et al., 2021). Недостаточно изучены особенности спектра макрососудистых и микрососудистых осложнений при ДЭП, не установлена их связь с характером первичного панкреатического поражения, степенью выраженности гипергликемии, ее давностью, эпизодами гипогликемии, другими метаболическими нарушениями (Abd El Aziz M. et al., 2020; Walker A. et al., 2022). Отсутствуют критерии прогнозирования течения диабета, развившегося на фоне эпизодов острого и хронического панкреатита. Заслуживают оптимизации вопросы выбора сахароснижающего лечения при ДЭП, с учетом его тяжести, давности, этиологических особенностей, характера имеющихся осложнений (Ломакина Е.Ю. и соавт., 2019; Petrov M.S. et al., 2021). Не установлены критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии при ДЭП.

С учетом этого, продолжение изучения клинико-лабораторных и клинико-инструментальных особенностей ДЭП, в сопоставлении с характером течения диабета, а также его макрососудистых и микрососудистых осложнений и коморбидных нарушений в проспективном наблюдении с выработкой критериев прогнозирования ухудшения течения ДЭП, а также

критериев прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения является актуальным, поскольку будет способствовать улучшению лечебно-диагностической тактики у этой категории больных.

Цель исследования – повысить качество прогнозирования течения СД, развившегося вследствие острого или хронического панкреатита, и улучшить подходы к выбору сахароснижающего лечения у больных с ДЭП.

Задачи исследования

1. У больных с ДЭП оценить демографические, анамнестические, клинико-лабораторные (включая наряду с общеклиническими и биохимическими показателями также уровни С-пептида и ряда биомаркеров, таких как высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (И-6), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), антиген фактора Виллебранда (Ag vWF) и цистатин С в крови, а также панкреатической фекальной эластазы) и инструментальные (включая ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ)) данные, сопоставить их с таковыми у лиц с СД 2 типа и практически здоровыми лицами.

2. Установить особенности провоспалительных и протромботических биомаркеров в зависимости от этиологии ДЭП, давности диабета, величин гликемии, метаболических индексов, статуса курения и употребления спиртного, эпизодов гипогликемии и наличия СД 2 типа в семейном анамнезе.

3. Изучить особенности ассоциированных с ДЭП макрососудистых и микрососудистых осложнений и коморбидных нарушений, выполнить клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления.

4. На основе данных проспективного наблюдения разработать и обосновать критерии прогнозирования ухудшения течения ДЭП, развившегося на фоне эпизодов острого и хронического панкреатита.

5. В рандомизированном проспективном исследовании определить безопасность применения, влияние на гликемию, метаболические параметры и состояние функции почек различных вариантов сахароснижающего лечения, включая как использование препаратов инсулина, так и применение метформина в сочетании с инсулинотерапией.

6. Базируясь на полученных данных и на выполненных сопоставлениях результатов лечения с исходными клинико-лабораторными показателями больных, разработать и обосновать критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения у больных с ДЭП.

Научная новизна исследования. В диссертационной работе у лиц с СД, развившимся вследствие острого или хронического панкреатита, впервые установлены взаимосвязи клинико-лабораторных и клинико-инструментальных особенностей ДЭП с его причиной (алкогольная этиология

или билиарнозависимый панкреатит), выраженностью гипергликемии, давностью диабета, значениями индекса глюкозотоксичности, уровнями провоспалительных, протромботических биомаркеров, и маркеров эндотелиальной дисфункции, а также особенностями макрососудистых и микрососудистых осложнений и коморбидных нарушений. Базируясь на результатах проведенных сопоставлений и данных проспективного наблюдения, впервые установлены критерии прогнозирования ухудшения течения ДЭП. Определена удовлетворительная переносимость у больных с ДЭП сахароснижающего лечения с применением метформина, установлена возможность достижения при его применении более значительных благоприятных эффектов на уровни гликемии и метаболических индексов, снижения дозы препаратов инсулина, уменьшения риска рецидивов панкреатита и снижения функции почек. На основании данных рандомизированного проспективного исследования впервые разработаны и обоснованы критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в работе данные о наличии взаимосвязей клинико-лабораторных параметров лиц с ДЭП с особенностями течения диабета, значениями гликемии, липидемии, урикемии, азотемии, уровнями изучавшихся биомаркеров, состоянием внешнесекреторной функции ПЖ, особенностями ее структуры по данным инструментальных исследований, а также с характером макрососудистых и микрососудистых осложнений и коморбидных нарушений позволили уточнить особенности формирования сахарного диабета у лиц, перенесших острый или имеющих хронический панкреатит, а также улучшить понимание механизмов прогрессирования метаболических нарушений у этой категории больных. Установленные эффекты включения метформина в качестве компонента лечебной программы при ДЭП позволили определить особенности его переносимости и благоприятных метаболических эффектов, что обосновывает возможность расширения его использования в комплексном лечении лиц с ДЭП. Проведенное рандомизированное проспективное исследование позволило разработать и обосновать критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП, которые могут быть использованы для повышения качества ведения подобных больных.

Методология и методы исследования. Проведено открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование (одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России протокол № 1 от 08 февраля 2024 г.), в которое вошли 133 больных с ДЭП, развившимся вследствие острого или хронического панкреатита, 30 больных с СД 2 типа без данных анамнеза о перенесенных ранее эпизодах острого или хронического панкреатита и 30 практически здоровых лиц в качестве

контрольных групп. Исходно и в динамике у больных осуществляли сбор жалоб и анамнеза, проводили объективный осмотр, общеклинические и биохимические исследования, оценивали уровни гликемии, липидного профиля, метаболических индексов, содержание вч-СРБ, TNF- α , И-6, VEGF, Ag vWF и цистатина С в крови, панкреатической фекальной эластазы, и инструментальные (абдоминальное УЗИ, МСКТ с внутривенным усилением, МРТ) исследования. Полученные данные вносили в специально разработанную формализованную карту, а затем – в электронные таблицы Microsoft Excel 2016, которые впоследствии использовались для статистической обработки результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие тесных взаимосвязей между особенностями течения ДЭП, значениями метаболических индексов, уровнями провоспалительных и протромботических биомаркеров и маркеров эндотелиальной дисфункции, а также уровнями панкреатической фекальной эластазы, свидетельствуют в пользу общности патофизиологических процессов, лежащих в основе нарушений эндокринной и экзокринной функции ПЖ у лиц с ДЭП.

2. Установленная при ДЭП высокая распространенность макрососудистых и микрососудистых осложнений и коморбидных нарушений, а также их многообразные связи с параметрами гликемии, урикемии, азотемии, уровнями изученных биомаркеров обосновывают комплексный характер патогенеза этих состояний и необходимость использования многокомпонентной стратегии органопroteкции для их профилактики и лечения.

3. Повышенный риск ухудшения течения ДЭП присущ больным с его алкогольной этиологией, имеющим высокие исходные уровни гликемии и глюкозотоксичности, тяжелые эпизоды гипогликемии в анамнезе, значительный стаж курения, с наличием микрососудистых осложнений, гиперурикемией, значительным нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы, высокими концентрациями вч-СРБ, Ag vWF и цистатина С.

4. Применение метформина в составе сахароснижающего лечения при ДЭП удовлетворительно переносится, ассоциировано с отчетливыми благоприятными эффектами на уровни гликемии, метаболических индексов, с более частым достижением целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1C), с возможностью уменьшения дозы инсулина, а также с менее высоким риском развития рецидивов панкреатита и ухудшения функции почек.

5. Сахароснижающее лечение у лиц с ДЭП более эффективно и безопасно при наличии билиарнозависимой этиологии ДЭП, а у лиц с его алкогольной этиологией – в отсутствие значительного повышения уровней аспаратаминотрансферазы, при отсутствии выраженного снижения индекса

НОМА-В и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), отсутствии гиперурикемии, высоких уровней цистатина С, вч-СРБ, TNF- α и VEGF, а также при выборе метформина в качестве компонента лечебной тактики.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа является составной частью межкафедральной научно-исследовательской работы № УН21.02.10 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России «Макро- и микрососудистые осложнения у больных с сахарным диабетом 2 типа: клинико-лабораторные и инструментальные особенности и лечебная тактика».

Личный вклад автора Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном активном его участии на всех этапах работы. Диссертант самостоятельно провел обзор и анализ современной литературы по теме работы, определил ее цели и задачи, разработал протокол и дизайн исследования. Автор самостоятельно проводил набор больных, оценку результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования, лечение и наблюдение за больными в динамике. Диссертант самостоятельно систематизировал полученные результаты, выполнил их статистическую обработку, провел сопоставление и интерпретацию результатов исследования. Автор самостоятельно написал текст диссертационной работы, сформулировал выводы и практические рекомендации. Основные результаты исследования были опубликованы в рецензируемых изданиях, а также представлены в виде докладов и лекций в рамках научно-образовательных мероприятий регионального, общероссийского и международного уровней.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационной работы обосновывается репрезентативным объемом входивших в нее больных с ДЭП и адекватных групп сравнения, применением достаточного спектра современных клинико-лабораторных и инструментальных методов, соответствующих поставленным цели и задачам, наличием в структуре работы рандомизированного проспективного исследования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП, а также необходимых методов анализа и статистической обработки материала. Полученные результаты имеют высокое теоретическое и практическое значение, они в полной мере обосновывают научную новизну исследования, а также положения, выносимые на защиту, из них логично вытекают выводы работы и практические рекомендации. Принимая все это во внимание, результаты данной работы следует считать достоверными.

Результаты диссертации были представлены на IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022), научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2023» (Санкт-Петербург, 2023), V Российской междисциплинарной научно-практической

конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2023: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2023), III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2023), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2023, 2024).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты представленной диссертационной работы (основные положения, выводы и практические рекомендации) внедрены в практику отделений эндокринологии и гастроэнтерологии ГБУЗ ДНР «Центральная клиническая больница с поликлиникой», отделений терапии, эндокринологии, гастроэнтерологии ГБУЗ ДНР «Центральная городская клиническая больница № 3 г. Донецк», а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, что подтверждено актами внедрений.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из которых соавторство в главе «Сахарный диабет, заболевания кишечника и поджелудочной железы» монографии «Сахарный диабет», 7 статей: 5 из которых в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки Российской Федерации, Донецкой Народной Республики и Луганской Народной Республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 1 статья в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 212 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 202 источника, иллюстрирована 24 рисунками и 27 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Проспективное наблюдение продолжительностью $11,4 \pm 3,6$ месяца проводили за 133 больными с ДЭП, среди которых были 98 мужчин и 35 женщин в возрасте $54,8 \pm 9,5$ лет. В 88 (66,2 %) случаях диабет развился после эпизода острого, и в 45 (33,8 %) наблюдениях – в результате течения хронического панкреатита. В качестве контрольных использовали группу больных с СД 2 типа ($n=30$) без эпизодов перенесенного панкреатита в анамнезе и группу практически здоровых лиц ($n=30$).

Диагноз панкреатита у лиц с ДЭП основывался на соответствующих отечественных и международных рекомендациях (Дедов И.И. и соавт., 2023; Cho J. et al., 2021). Билиарные нарушения, лежащие в основе развития панкреатита, констатировали на основании клинических проявлений калькулезного или некалькулезного хронического холецистита и холангита, а также данных инструментальных исследований (Ивашкин В.Т. и соавт., 2022; Gardner T.B. et al., 2020; Kothari S. et al., 2019). Особое внимание уделяли выявлению злоупотребления алкоголем (Cho J. et al., 2021; Petrov M.S. et al., 2021). ДЭП устанавливали у лиц, имевших в анамнезе эпизоды острого или обострений хронического панкреатита с давностью > 90 дней от начала эпизода в сочетании с отсутствием данных о наличии диабета или гипергликемии до этих эпизодов, с уровнями HbA1C > 6,5 % и/или глюкозы натощак > 7,0 ммоль/л, с отсутствием аутоантител к антигенам островкового аппарата поджелудочной железы, наличием снижения функции бета-клеток поджелудочной железы (индекс НОМА-В < 70), отсутствием значимой инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR < 4). Кроме того, у 52 больных для диагностики ДЭП использовали низкие уровни панкреатической фекальной эластазы. В качестве важного дополнительного, но не облигатного признака ДЭП, учитывали выявление нарушений структуры поджелудочной железы по данным ее инструментальных исследований (УЗИ, МСКТ или МРТ).

У всех больных с диабетом оценивали жалобы и анамнез, выполняли объективное обследование, проводили стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования. Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборы производства Россия и Молдова. У 54 больных с ДЭП, 20 больных с СД 2 типа и 20 здоровых лиц в сыворотке крови исследовали уровни биомаркеров, включая вч-СРБ, TNF- α , ИЛ-6, VEGF, Аг vWF и цистатин С (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия; Technozym vWF-Ab, ELISA, Австрия), для иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер, спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция. Индексы базальной инсулинорезистентности и функции бета-клеток ПЖ (глюкотоксичности) оценивали с помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-В. Для определения уровней панкреатической фекальной эластазы использовали наборы для полуавтоматического аппарата Sunrise производства Tecan, Австрия и Schebo-Biotech, Германия. По стандартным методикам выполняли абдоминальное УЗИ (у всех больных, аппараты SSA-580A Nemio XG, «TOSHIBA», Япония с конвексным датчиком 3-6 мГц; SonoScape S20 / S20Pro, Китай с датчиком 2-6 мГц), МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным усилением (у 97 больных, аппарат «Philips Brilliance 64x»),

Нидерланды) и МРТ (27 случаев, аппарат «Philips Achieva 3T», Нидерланды). Для установления особенностей макрососудистых и микрососудистых осложнений, а также коморбидных нарушений использовали консультации смежных специалистов.

У всех вошедших в исследование 133 больных с ДЭП предполагалось выполнение исследования эффективности и безопасности различных режимов сахароснижающей терапии, протокол которого был одобрен локальной комиссией по биоэтике (см. рисунок 1).

Однако, после учета заранее разработанных критериев включения и исключения, в исследование вошли лишь 96 больных из 133. В процессе наблюдения, продолжавшегося в среднем $10,6 \pm 2,7$ месяца, из него выбыло еще 15 больных по причине низкой приверженности к лечению (ни в одном из этих случаев причиной выведения больных из исследования не являлось развитие его побочных эффектов).



Рисунок 1 – Схема протокола исследования

В итоге исследование эффективности и безопасности сахароснижающего лечения завершил 81 из 133 больных (60,9 %), среди которых было 65 мужчин и 16 женщин в возрасте $54,7 \pm 9,3$ лет. Из них в 53 случаях СД сформировался после эпизода острого, и в 28 наблюдениях – в результате течения хронического панкреатита.

Средний уровень HbA1C в начале наблюдения у обследованных больных с ДЭП составил $9,5 \pm 2,3$ %, уровни гликемии натощак – $13,5 \pm 3,5$ ммоль/л.

В процессе наблюдения всем больным рекомендовали соблюдение стандартных изменений образа жизни и прием панкреатических ферментных препаратов, при необходимости назначали адекватные вазо- и кардиопротекторные лекарственные средства. Ранее сахароснижающие препараты больные не принимали.

В зависимости от особенностей проводимого сахароснижающего лечения больные были рандомизированы (метод конвертов) на две группы. В группе А (завершили исследование 37 больных) применялись препараты инсулина в индивидуально подобранных дозах. В группе Б (завершили исследование 44 человека) всем назначали метформин в начальной дозе 1000 мг/сут, а при уровнях HbA1C > 8 % и гликемии натощак > 10 ммоль/л к нему также добавляли препараты инсулина с последующим подбором дозировок. Целевой HbA1C в обеих группах составлял от 6,5 до 7-7,5 %. Во всех случаях настойчиво нацеливали больных на тщательное регулярное (6-8 раз в течение суток) определение значений гликемии с использованием глюкометра и с ведением дневника; разъясняли им особенности пищевого рациона, режима питания и физических нагрузок; инструктировали в отношении возможных клинических проявлений гипогликемии с целью самоконтроля и более раннего их выявления. С учетом опасности развития лактатацидоза при использовании метформина при уровнях СКФ < 30 мл/мин, тщательно контролировали уровни креатинина сыворотки крови.

Представленные в работе данные обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Использовали программу Microsoft Excel 2016. При нормальном распределении описательные характеристики представлены в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$); при распределении, отличающемся от нормального – как медиана с верхним и нижним квартилями ($Me[LQ;UQ]$). Категориальные данные представлены в виде процентов (%). С целью оценки степени статистической достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для определения критериев прогнозирования и критериев эффективности применяли критерий ϕ – угловое преобразование Фишера с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности, а также критерий χ^2 Пирсона. Достоверность различий устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Алкогольная этиология ДЭП была представлена в 62,4 % наблюдений, билиарнозависимый панкреатит – в 37,6 %. В 66,2 % случаях ДЭП развился после эпизода острого, и в 33,8 % – в результате течения хронического панкреатита. У 88,7 % больных с ДЭП имели место различные ассоциированные с диабетом макро- и микрососудистые нарушения и коморбидность, причем у большинства – в виде различных комбинаций.

Среди больных с ДЭП в сравнении с лицами с СД 2 типа и здоровыми достоверно более высокими оказались доли мужчин, лиц с низким индексом массы тела (ИМТ), уровнем $\text{HbA1C} > 8\%$, гликемией натощак > 10 ммоль/л, эпизодами гипогликемии за последние 2 недели, использующих > 30 единиц инсулина в сутки, курящих, употребляющих > 2 доз этанола в сутки течение последнего года, а также переносивших ранее хирургическое вмешательство на ПЖ, все $p < 0,05$. Среди лиц с ДЭП статистически значимо ниже, чем в группе с СД 2 типа были доли больных в возрасте > 60 лет, с давностью диабета > 4 лет, с микрососудистыми осложнениями диабета, а также с наличием СД 2 типа в семейном анамнезе, все $p < 0,05$. Среди лиц с алкогольной этиологией ДЭП доминировали мужчины, чаще были представлены лица с низким ИМТ, уровнем $\text{HbA1C} > 8\%$, гликемией натощак > 10 ммоль/л, с высокой потребностью в инсулине, со значительным стажем курения, употребляющих много спиртного, а также переносивших ранее хирургическое вмешательство на ПЖ, все $p < 0,05$.

У больных с ДЭП (см. табл. 1) средние значения возраста были ниже, чем у лиц с СД 2 типа и здоровых, уровни ИМТ и давность диабета ниже, чем при СД 2 типа, $p < 0,05$. Среди больных с ДЭП статистически значимо более высокими в сравнении как со здоровыми, так и с лицами с СД 2 типа были средние значения гликемии, HbA1C , креатинина, мочевой кислоты, триглицеридов, аминотрансфераз, все $p < 0,05$. При ДЭП отчетливо ниже в сравнении с лицами с СД 2 типа, но достоверно выше, чем у здоровых, оказались уровни индекса НОМА-IR, $p < 0,05$. Уровни С-пептида у лиц с ДЭП ($0,94 \pm 0,21$ нг/мл) оказались отчетливо ниже, чем у лиц как с СД 2 типа ($4,6 \pm 1,9$ нг/мл), так и у здоровых лиц ($2,7 \pm 1,4$ нг/мл), все $p < 0,05$. У больных с алкогольной этиологией ДЭП в сравнении с билиарнозависимым панкреатитом достоверно ниже оказались средние значения возраста, ИМТ, давности диабета, уровней артериального давления (АД), значения индексов НОМА-IR и НОМА-В, но существенно выше – содержание глюкозы крови, HbA1C , креатинина, триглицеридов и аминотрансфераз, все $p < 0,05$.

Установлено наличие взаимосвязей концентраций изучавшихся биомаркеров с этиологией ДЭП, особенностями течения диабета, а также статусом курения и употреблением алкоголя.

Среди больных с ДЭП уровни панкреатической фекальной эластазы ($148,2 \pm 31,5$ мкг/г кала) оказались статистически значимо ниже его содержания как у здоровых лиц ($314,3 \pm 52,7$ мкг/г), так и у больных с СД 2 типа ($279,6 \pm 40,3$ мкг/г), $p < 0,05$. Величина этого показателя среди больных с алкогольной этиологией ДЭП ($125,4 \pm 29,7$ мкг/г) оказалась отчетливо ниже таковой у лиц с билиарнозависимым панкреатитом ($167,7 \pm 27,6$ мкг/г), $p < 0,05$, что отражает различия между ними в степени нарушения экзокринной функции ПЖ.

Таблица 1 – Значения клинико-лабораторных показателей у обследованных лиц, М ± стандартное отклонение

Показатели	ДЭП			СД 2 типа (n = 30)	Здоровые (n = 30)
	Алкогольная этиология (n=83)	Билиарнозави- симый (n = 50)	Всего (n = 133)		
Возраст, лет	51,5 ± 9,6 ^{1 2 3}	60,4 ± 8,8 ^{1 3}	54,8 ± 9,5 ^{1 3}	65,2 ± 14,1	66,8 ± 12,4
Индекс массы тела, кг/м ²	24,6 ± 2,2 ^{1 2 3}	31,8 ± 2,7 ³	27,3 ± 3,4 ¹	32,4 ± 2,5 ³	28,4 ± 2,7
Давность диабета, лет	3,05 ± 0,83 ^{1 2}	4,72 ± 1,73 ¹	3,68 ± 1,14 ¹	6,71 ± 2,32	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	151,1 ± 23,5 ^{2 3}	160,7 ± 24,8 ^{1 3}	154,7 ± 25,8 ³	151,3 ± 26,2 ³	136,5 ± 15,7
Диастолическое АД, мм рт.ст.	89,4 ± 13,1 ^{2 3}	98,4 ± 14,2 ^{1 3}	92,8 ± 14,7 ³	93,6 ± 13,5 ³	83,1 ± 11,2
Глюкоза, ммоль/л	14,7 ± 4,8 ^{1 2 3}	11,7 ± 3,4 ^{1 3}	13,6 ± 3,6 ^{1 3}	8,61 ± 1,24 ³	4,91 ± 0,43
НьА1С, %	9,74 ± 2,14 ^{1 2 3}	9,39 ± 1,79 ^{1 3}	9,61 ± 2,27 ^{1 3}	7,86 ± 1,44 ³	6,08 ± 0,29
НОМА-IR	3,77 ± 0,72 ^{1 2 3}	3,89 ± 0,69 ^{1 3}	3,82 ± 0,76 ^{1 3}	5,44 ± 1,41 ³	2,14 ± 0,83
НОМА-В	59,3 ± 18,5 ^{2 3}	67,8 ± 17,6 ^{1 3}	62,5 ± 17,8 ³	57,9 ± 18,6 ³	89,5 ± 20,1
Креатинин, мкмоль/л	138,4 ± 29,1 ^{1 2 3}	120,6 ± 26,5 ^{1 3}	131,7 ± 26,5 ^{1 3}	120,4 ± 22,5 ³	113,8 ± 25,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	378,6 ± 45,7 ^{1 3}	386,3 ± 47,1 ^{1 3}	381,5 ± 49,4 ^{1 3}	364,6 ± 50,4 ³	318,7 ± 43,5
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,19 ± 0,32 ^{1 2}	3,45 ± 0,36 ^{1 3}	3,39 ± 0,30 ^{1 3}	3,72 ± 0,44 ³	3,21 ± 0,23
Триглицериды, ммоль/л	2,05 ± 0,36 ^{1 2 3}	1,81 ± 0,40 ³	1,96 ± 0,34 ^{1 3}	1,89 ± 0,28 ³	1,64 ± 0,25
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	43,3 ± 6,1 ^{1 2 3}	33,9 ± 5,7 ³	39,8 ± 6,3 ^{1 3}	30,7 ± 5,2 ³	25,4 ± 5,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	40,4 ± 6,0 ^{1 2 3}	28,9 ± 5,1	36,1 ± 5,9 ^{1 3}	32,3 ± 4,4 ³	26,5 ± 4,7

Примечания: ¹ – различия в сравнении с группой СД 2 типа достоверны, $p < 0,05$; ² – различия между группами с алкогольной этиологией ДЭП и билиарнозависимым панкреатитом в качестве причины ДЭП достоверны, $p < 0,05$; ³ – различия с группой здоровых лиц достоверны, $p < 0,05$.

При ДЭП в ходе абдоминального УЗИ увеличение размера ПЖ было отмечено в 38,3 % наблюдений, уменьшение ее размера – в 36,1 %, повышение ее эхогенности – в 7,5 % случаев, снижение эхогенности – в 61,7 %, неровность контура железы – в 78,2 %, неоднородность ее структуры – в 69,9 %, расширение вирсунгова протока – в 39,8 %, кисты / псевдокисты – в 19,5 %, кальцификаты паренхимы железы – в 23,3 %, ее липоматоз – в 14,3 %. Явления псевдотуморозного панкреатита отмечены в 6,8 % случаев, свободная жидкость в брюшной полости / сальниковой сумке регистрировалась в 14,3 % наблюдений, расширение холедоха было в 35,3 %, конкременты желчного пузыря – в 30,8 %, ультразвуковые признаки стеатоза печени имелись в 36,8 % наблюдений.

По данным МСКТ те или иные изменения структуры ПЖ имели место у всех обследованных лиц с ДЭП, в том числе увеличение ее размера в 44,3 %, уменьшение – в 46,3 %, ее уплотнение – в 85,6 %, неоднородность структуры – в 50,5 %, кисты / псевдокисты – в 20,6 %, и кальцификаты – в 23,7 %. Средние значения плотности ткани ПЖ при МСКТ среди больных с ДЭП оказалась статистически значимо более высокими в сравнении как со здоровыми, так и с лицами с СД 2 типа, а у лиц с алкогольной этиологией ДЭП они оказались выше, чем у лиц с билиарнозависимым панкреатитом, все $p < 0,05$. Изменения на МРТ были представлены увеличением объема ПЖ в 51,6 %, его уменьшением (атрофией паренхимы) – в 40,7 %, диффузным снижением интенсивности сигнала – в 18,5 %, расширением вирсунгова протока – в 37,0 %, кистами / псевдокистами – в 33,3 %, кальцификатами – в 48,1 %, изменениями в перипанкреатическом жире – в 55,5 %.

У лиц с ДЭП установлено наличие ассоциации между степенью гипергликемии и уровнями индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, с одной стороны, и содержанием панкреатической фекальной эластазы и значениями плотности ткани ПЖ при оценке с помощью МСКТ, с другой стороны (см. табл. 2).

Таблица 2 – Значения HbA1C, индексов НОМА-IR и НОМА-В в зависимости от уровней панкреатической фекальной эластазы и плотности ткани ПЖ, оцениваемой при МСКТ, $M \pm$ стандартное отклонение

Показатели	Панкреатическая фекальная эластаза (n = 52, медиана – Me = 145 мкг/г кала)		Плотность ткани ПЖ по данным МСКТ (n = 97, Me = 75 Ну)	
	< Me (n = 26)	\geq Me (n = 26)	< Me (n = 49)	\geq Me (n = 48)
HbA1C, %	9,78 \pm 2,12 *	9,52 \pm 2,03	9,42 \pm 2,06 **	9,83 \pm 1,89
НОМА-IR	3,92 \pm 0,72 *	3,76 \pm 0,68	3,80 \pm 0,71	3,86 \pm 0,73
НОМА-В	59,4 \pm 14,3 *	66,8 \pm 15,9	65,6 \pm 17,1 **	60,1 \pm 15,4

Примечания: * – различия между группами с величинами панкреатической фекальной эластазы < и \geq медианы (Me) достоверны, $p < 0,05$; ** – различия между группами с уровнями плотности ткани ПЖ < и \geq Me достоверны, $p < 0,05$.

В ходе работы определены связи наличия эпизодов гипогликемии, микро- и макрососудистых осложнений, а также артериальной гипертензии, с демографическими и анамнестическими характеристиками, факторами риска и особенностями течения диабета. Рисунок 2 демонстрирует сравнение долей лиц с различными особенностями ДЭП с наличием и отсутствием эпизодов гипогликемии 3 степени за последние 2 недели.

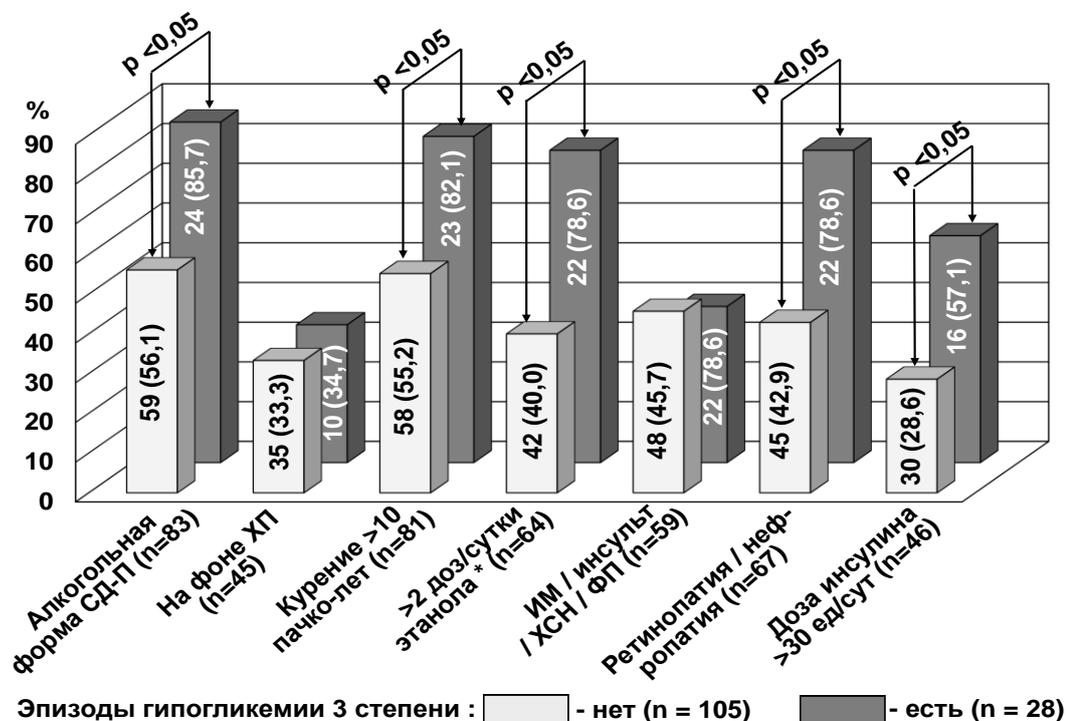


Рисунок 2 – Доли лиц с различными особенностями ДЭП среди больных с наличием и отсутствием эпизодов гипогликемии 3 степени за последние 2 недели

Примечания: ХП – хронический панкреатит; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; * – в течение последнего 1 года; достоверность различий указана стрелками, $p < 0,05$.

Полученные результаты в сочетании с данными проспективного наблюдения позволили разработать и обосновать критерии прогнозирования ухудшения течения ДЭП, которые могут быть использованы для улучшения диагностических и лечебных подходов у этих больных. С этой целью были отобраны больные, у которых в течение периода наблюдения имело место ухудшение течения ДЭП, включая абсолютное нарастание уровней HbA1C на $> 1\%$ и / или снижение индекса НОМА-В на ≥ 5 и/или устойчивое увеличение потребности в инсулине на ≥ 10 единиц в сутки и / или необходимость в госпитализации в эндокринологическое отделение по поводу декомпенсации диабета или его осложнений.

За период наблюдения хотя бы 1 из вариантов ухудшения течения ДЭП, из представленных выше, был отмечен у 95 (71,4%) больных. Проведенный анализ позволил отнести к критериям прогнозирования ухудшения течения

ДЭП его алкогольную этиологию ($\varphi^* = 2,819$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,84$, $p < 0,01$), исходные уровни HbA1C $> 9,5\%$ ($\varphi^* = 2,694$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,41$, $p < 0,05$), индекса НОМА-В < 60 ($\varphi^* = 2,906$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,51$, $p < 0,01$), наличие эпизодов гипогликемии 3 степени ($\varphi^* = 2,794$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,87$, $p < 0,05$), курение > 10 пачко-лет ($\varphi^* = 2,572$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,38$, $p < 0,05$), наличие микрососудистых осложнений ($\varphi^* = 2,871$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,53$, $p < 0,05$), содержание мочевой кислоты в крови > 380 мкмоль/л ($\varphi^* = 2,746$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,27$, $p < 0,05$), величину панкреатической фекальной эластазы < 145 мкг/г кала ($\varphi^* = 2,528$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,43$, $p < 0,05$), концентрации вч-СРБ $> 9,2$ мг/мл ($\varphi^* = 2,851$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,63$, $p < 0,01$), Ag vWF $> 265\%$ ($\varphi^* = 2,658$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,84$, $p < 0,05$) и цистатина С $> 1,4$ мкг/мл ($\varphi^* = 2,539$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,53$, $p < 0,05$).

Запланированное проспективное рандомизированное исследование безопасности и эффективности сахароснижающего лечения завершил 81 больной с ДЭП (37 больных в группе А и 44 – в группе Б). Переносимость лечения в обеих группах была удовлетворительной, без необходимости отмены назначенных сахароснижающих средств по причине развития их побочных эффектов. Развитие эпизодов гипогликемии 1-2 степени отмечалось в ходе исследования в 54,0 % и 40,9 % случаях в группах А и Б, соответственно; 3 степени – в 16,2 % и 13,6 % наблюдениях, соответственно, $p > 0,05$. Несколько более низкая частота гипогликемии в группе Б может быть объяснена тем, что в этой группе не у всех больных использовались инсулины, кроме того, для ряда больных (с учетом сочетанного использования с метформином) требовалась их более низкая доза. Госпитализация в эндокринологический стационар за это время потребовалась у 43,2 % больных группы А и у 29,5 % – группы Б, $p > 0,05$. Преимущественно такая потребность возникала при декомпенсации диабета, реже – при ухудшении течения ассоциированных с ним микрососудистых осложнений. Менее высокая доля лиц с декомпенсацией диабета на фоне применения метформина согласуется и с данными о более частом достижении в группе Б целевых уровней HbA1C. Развитие желудочно-кишечных эффектов метформина (включая тошноту, диарею, снижение аппетита, эпигастральную боль) отмечалось преимущественно в начале лечения у 13 из 44 больных (29,5 %). Во всех случаях эти явления носили умеренный и транзиторный характер, преодолевались при снижении дозы метформина, упорядочивании его приема во время или после еды и/или переводе на прием его пролонгированных форм. Следует отметить, что использованные у обсуждаемых больных дозы метформина были довольно значительными: при завершении периода наблюдения его средняя доза составила 1622 ± 214 мг/сут.

В обеих группах в процессе лечения отмечалось отчетливое улучшение уровней гликемии, индексов НОМА-IR и НОМА-В, а также уровней АД.

Последний эффект, вероятно, отражает эффект адекватной гипотензивной терапии, которая была неотъемлемым компонентом лечебных режимов. Более значительными благоприятными метаболическими эффектами на уровни HbA1C, НОМА-IR и НОМА-В оказались в группе Б в сравнении с группой А (см. рисунок 3).

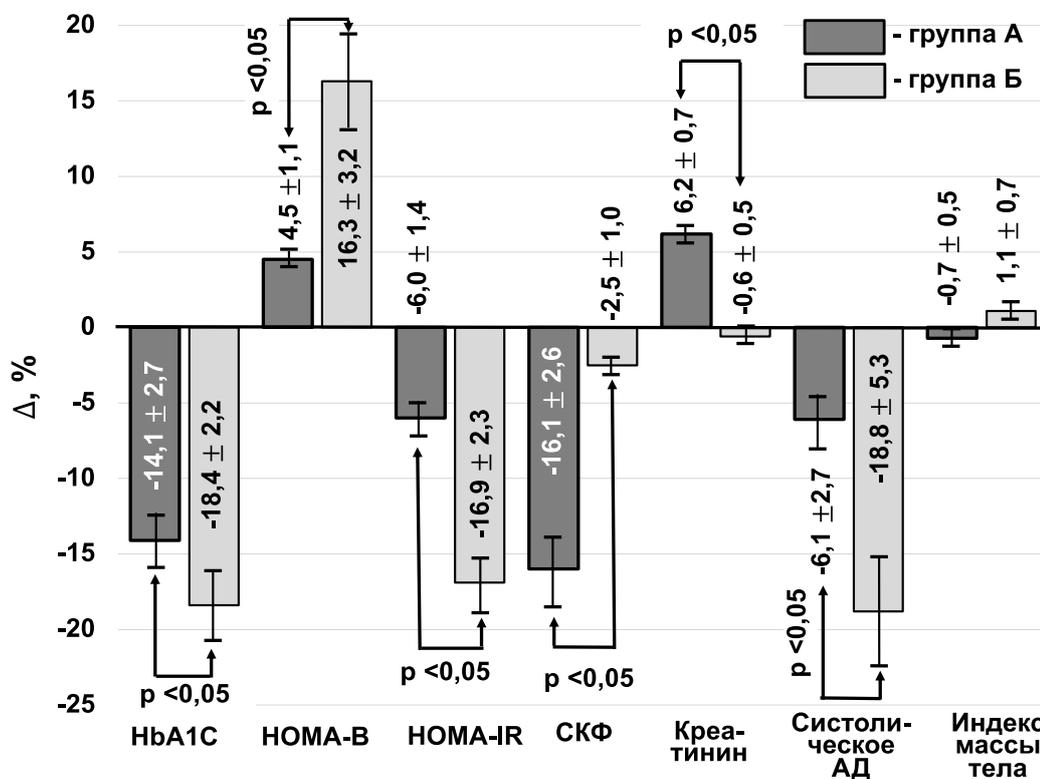


Рисунок 3 – Значения относительной величины показателя Δ (%), отражающего динамику некоторых клинико-лабораторных параметров в сравнении с их исходными значениями у больных групп А и Б в процессе лечения, $M \pm$ стандартное отклонение

Примечание. Достоверные различия указаны стрелками, $p < 0,05$.

В процессе исследования также выявлен ряд особенностей результатов лечения в зависимости от этиологии ДЭП (алкогольная или билиарнозависимый панкреатит), особенностей анамнеза (с развитием ДЭП после острого панкреатита и в результате течения хронического панкреатита), исходных уровней HbA1C.

В течение периода наблюдения целевые уровни HbA1C были достигнуты в целом у 40 (49,4 %) больных, за это время рецидивы панкреатита наблюдались в 14 (17,3 %) случаях, снижение СКФ на > 30 % от исходной величины имело место в 13 (16,0 %) наблюдениях. Доли лиц со всеми этими особенностями демонстрировали статистически значимые отличия в зависимости от проводимого сахароснижающего лечения, что демонстрирует таблица 3.

Таблица 3 – Результаты наблюдения за больными в группах А и Б, абсолютное количество (% от общего количества больных в группе)

Показатели	Группа А (n = 37)	Группа Б (n = 44)
Достижение целевого уровня HbA1C	13 (35,1%)	27 (61,3%) *
Рецидивы панкреатита #	10 (27,0%)	4 (9,1%) *
Снижение СКФ на > 30% от исходной величины	9 (24,3%)	4 (9,1%) *

Примечания: * – различия между группами А и Б по всем представленным в таблице показателям достоверны, $p < 0,05$; # – потребовавшие госпитализации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Исходно сахароснижающее лечение в виде монотерапии было назначено 19 из 44 (43,1 %) больных этой группы, имевших умеренную гипергликемию; этот подход обеспечил адекватный контроль гликемии в ходе наблюдения в 12 случаях, а в 7 потребовалось добавление к нему препаратов инсулина. В группе Б в сравнении с группой А доля лиц, у которых были достигнуты целевые уровни HbA1C, оказалась достоверно выше (61,3 %), чем в группе А (35,1 %), $p < 0,05$. Кроме того, добавление метформина к препаратам инсулина в группе Б дало возможность в процессе подбора дозировок этих лекарственных средств уменьшить дозу инсулина на ≥ 20 % в сравнении с исходной у 9 из 25 больных (36,0 %).

В течение периода наблюдения у 4 (9,1 %) больных группы Б и у 10 (27,0 %) лиц группы А имели место рецидивы панкреатита, различия достоверны, $p < 0,05$. Кроме того, лица из группы Б существенно реже демонстрировали снижение СКФ более чем на 30 % в сравнении с ее исходной величиной (9,1 % против 24,3 % в группе А), $p < 0,05$.

Среди 81 больного в течение периода наблюдения лечение оказалось более эффективным и безопасным (с сочетанием достижения целевого HbA1C, отсутствия рецидивов панкреатита и значимого снижения СКФ) в 28 (34,6 %) случаях. На основании данных проведенного анализа, к критериям прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП отнесены наличие билиарнозависимой этиологии ДЭП ($\varphi^* = 2,788$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,71$, $p < 0,01$); при алкогольной этиологии ДЭП – отсутствие повышения уровней АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы ($\varphi^* = 2,753$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,68$, $p < 0,01$); величина индекса НОМА-В > 50 ($\varphi^* = 2,518$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,23$, $p < 0,05$); уровень СКФ > 50 мл/мин/1,73 м² ($\varphi^* = 2,668$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,76$, $p < 0,05$); концентрации цистатина С $< 1,4$ мкг/мл ($\varphi^* = 2,619$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,21$, $p < 0,05$); вч-СРБ $< 9,2$ МЕ/л ($\varphi^* = 2,772$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,65$, $p < 0,01$); TNF- α $< 8,6$ пг/мл ($\varphi^* = 2,765$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,57$, $p < 0,05$); VEGF < 390 МЕ/мл ($\varphi^* = 2,592$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,84$, $p < 0,05$); мочевой кислоты < 380 мкмоль/л ($\varphi^* = 2,543$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,78$, $p < 0,05$); а также выбор метформина при добавлении к препаратам инсулина (при значениях HbA1C

$> 8,0\%$ - $\varphi^* = 2,537$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,89$, $p < 0,05$) или в качестве сахароснижающей монотерапии (при $HbA1C \leq 8,0\%$ - $\varphi^* = 2,682$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,27$, $p < 0,05$). Использование предлагаемых критериев прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии при ДЭП может способствовать улучшению результатов лечения этой категории больных.

ВЫВОДЫ

1. В структуре случаев ДЭП – 66,2 % развились после перенесенных эпизодов острого панкреатита, 33,8 % – в результате течения хронического панкреатита; алкогольная этиология ДЭП имела в 62,4 % наблюдений, билиарнозависимая – в 37,6 %. Различные макрососудистые осложнения ДЭП отмечались у 61,7 % больных, микрососудистые – у 54,9 %, артериальная гипертония была у 64,7 %.

2. В сравнении с СД 2 типа у больных с ДЭП был более высоким удельный вес мужчин, у них были меньшими значения возраста и давности диабета, уровни С-пептида и панкреатической фекальной эластазы, отмечались более высокие уровни гликемии и более значительная потребность в инсулине, более часто присутствовали эпизоды гипогликемии. При алкогольной этиологии ДЭП в сравнении с билиарнозависимой отчетливо ниже были значения возраста, индекса массы тела, давности диабета, уровни артериального давления, значения индексов НОМА-IR и НОМА-B, но у них выше были значения гликемии, азотемии, триглицеридемии и уровни аминотрансфераз.

3. Уровни вч-СРБ, TNF- α , IL-6, VEGF, цистатина С и Ag vWF у больных с ДЭП оказались статистически значимо более высокими в сравнении не только с контрольной группой здоровых лиц, но также с группой больных с СД 2 типа. Установлено наличие взаимосвязей концентраций изучавшихся биомаркеров с этиологией ДЭП, особенностями течения диабета (давность, уровни гликемии, уровни метаболических индексов, используемые дозы инсулина, наличие эпизодов гипогликемии), а также статусом курения и употреблением алкоголя.

4. Критериями прогнозирования ухудшения течения ДЭП явились его алкогольная этиология, исходные уровни $HbA1C > 9,5\%$, индекса НОМА-B < 60 , наличие эпизодов гипогликемии 3 степени, курение > 10 пачко-лет, наличие микрососудистых осложнений, содержание мочевой кислоты в крови > 380 мкмоль/л, величина панкреатической фекальной эластазы < 145 мкг/г кала, концентрации вч-СРБ $> 9,2$ мг/мл, Ag vWF $> 265\%$ и цистатина С $> 1,4$ мкг/мл.

5. Сахароснижающее лечение при ДЭП, включавшее метформин, в сравнении с отсутствием его применения, удовлетворительно переносилось, ассоциировалось с более значимыми благоприятными эффектами на уровни гликемии, величины метаболических индексов НОМА-IR и НОМА-B,

сопровождалось достоверно более частым достижением целевых показателей HbA1C (61,3% против 35,1%), а также менее высокой частотой развития в ходе наблюдения рецидивов панкреатита (9,1% против 27,0%) и случаев снижения скорости клубочковой фильтрации на $> 30\%$ от исходной величины (9,1% против 24,3%). На фоне применения метформина 36,0% случаев удалось отчетливо уменьшить используемую дозу препаратов инсулина.

6. К критериям прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП отнесены наличие билиарнозависимой этиологии ДЭП; при алкогольной этиологии ДЭП – отсутствие повышения уровней аспаратаминотрансферазы в 3 раза выше верхней границы нормы; величина индекса НОМА-В > 50 ; уровень скорости клубочковой фильтрации > 50 мл/мин/1,73 м²; концентрации цистатина С $< 1,4$ мкг/мл; вч-СРБ $< 9,2$ МЕ/л; TNF- α $< 8,6$ пг/мл; VEGF < 390 МЕ/мл; мочевой кислоты < 380 мкмоль/л; а также выбор метформина при добавлении к препаратам инсулина (при значениях HbA1C $> 8,0\%$) или в качестве сахароснижающей монотерапии (при HbA1C $\leq 8,0\%$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности прогнозирования течения ДЭП, развившегося вследствие острого или хронического панкреатита, в условиях амбулаторных и стационарных лечебных учреждений для врачей-терапевтов, семейных врачей, эндокринологов и гастроэнтерологов рекомендуется применение разработанных и обоснованных критериев прогнозирования ухудшения течения ДЭП. При этом наряду со стандартным клинико-лабораторным и инструментальным обследованием с целью повышения этого прогнозирования в комплекс диагностических мероприятий рекомендуется включать определение индекса глюкозотоксичности НОМА-В, устанавливать наличие и особенности эпизодов гипогликемии, статус курения, наличие микрососудистых осложнений, уровни урикемии, величину панкреатической фекальной эластазы, а также концентрации вч-СРБ, Ag vWF и цистатина С.

2. В структуру сахароснижающего лечения больных с ДЭП, наряду с общепринятыми предписаниями по изменению образа жизни, рекомендуется включать метформин, который при уровнях HbA1C $\leq 8\%$ может использоваться в режиме сахароснижающей монотерапии, а при его величинах $> 8\%$ – в сочетании с препаратами инсулина. Этот подход повышает эффективность сахароснижающей терапии, дает возможность уменьшить используемые дозы инсулина, позволяет снизить риск развития рецидивов панкреатита и ухудшения функции почек.

3. У больных с ДЭП для улучшения результатов лечения может быть рекомендовано применение разработанных и обоснованных критериев прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения. С этой целью рекомендуется принимать во внимание форму ДЭП, уровни

аспартатаминотрансферазы, величину индекса НОМА-В, уровень скорости клубочковой фильтрации, концентрации цистатина С, вч-СРБ, TNF- α , VEGF, мочевой кислоты, а также отдавать предпочтение включению в состав лечебной программы метформина (который может как использоваться в виде сахароснижающей монотерапии, так и являться компонентом комбинированной лечебной тактики, в добавление к инсулинотерапии).

4. Учитывая имеющиеся у ряда больных с ДЭП, особенно с его алкогольной этиологией, ряда личностных и социальных особенностей, снижающих приверженность к выполнению врачебных предписаний, для повышения эффективности лечения медицинскому персоналу рекомендуется проводить комплекс мер, направленных на всемерное повышение такой приверженности. Лечение больных с мультидисциплинарной проблемой ДЭП рекомендуется проводить при тесном взаимодействии врачей различных специальностей, включая эндокринолога, гастроэнтеролога, хирурга, терапевта, семейного врача, а при необходимости – также кардиолога, нефролога, офтальмолога и невролога.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сахарный диабет, заболевания кишечника и поджелудочной железы / О.В. Томаш., Л.А. Томаш, Б.А. Пивнев, О.Е. Супрун, **И.Ю. Никулин** // Сахарный диабет: руководство для врачей; под ред. Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – Глава 19. – С. 420-452.

2. Возможности применения метформина у больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита / А. Э. Багрий, Е. В. Щукина, **И.Ю. Никулин**, Е.С. Михайличенко, Е.А. Субботина, Я.А. Совпель // Университетская клиника. – 2022. – №4 (45) – С. 5-11 [**ВАК ДНР, РИНЦ**].

3. Сахарный диабет, обусловленный заболеваниями поджелудочной железы: патогенез, диагностика, лечение / А. Э. Багрий, К. Э. Могилевская, Е.А. Пылаева, **И.Ю. Никулин** // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Вып. 4 (172) – С. 94-109 [**ВАК ЛНР**].

4. Тактика сахароснижающего лечения больных сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита: проспективное исследование / **И.Ю. Никулин**, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, А.Е. Кутья, Я.А. Совпель // Фарматека. – 2023. – Т.30, №12 – С. 84-90 [**ВАК РФ, РИНЦ**].

5. Сахарный диабет, развившийся на фоне панкреатита: клинико-лабораторные и инструментальные особенности / **И.Ю. Никулин**, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, Е.А. Пылаева, Я.А. Совпель // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2 – С. 23-29 [**ВАК РФ, РИНЦ**].

6. Эффективность и безопасность применения метформина у больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита / **И. Ю. Никулин**, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, Е.А. Пылаева, Я.А. Совпель // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 1. – С. 47-52 [**ВАК РФ, РИНЦ**].

7. Клинико-лабораторные особенности больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита / А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, **И.Ю. Никулин**, Е.С. Михайличенко, Е.А. Пылаева, Я.А. Совпель, Е.А. Стефано // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2023. – Т.8, № 3 – С. 6-15.

8. Эффективность и безопасность применения метформина у больных с панкреатогенным сахарным диабетом / А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, **И.Ю. Никулин**, Е.С. Михайличенко, Е.А. Пылаева, Я.А. Совпель // Материалы V Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2023: от мониторинга к управлению. – Новосибирск, 2023. – С. 26-30 [**РИНЦ**].

9. Режимы сахароснижающей терапии у больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита / **И.Ю. Никулин**, Е.А. Пылаева, Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий // Сборник тезисов IX (XXVIII) национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века». – Москва, 2022. – С. 147 [**РИНЦ**].

10. Применение метформина у больных с панкреатогенным сахарным диабетом / А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, **И.Ю. Никулин**, Е.С. Михаличенко, Я.А. Совпель // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения»; под ред. акад.РАН В.И. Мазурова, проф. Е.А. Трофимова. – Санкт-Петербург, 2023 года. – С. 27 [**РИНЦ**].

11. Особенности течения сахарного диабета, развившегося на фоне панкреатита / Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий, **И.Ю. Никулин**, Е.В. Щукина, Я.С. Сабельникова, В.В. Рачкелюк / Сборник тезисов III конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике». – Москва, 2023. – С. 65 [**РИНЦ**].

12. Сравнительная характеристика провоспалительных и протромботических биомаркеров у больных с панкреатогенным сахарным диабетом и сахарным диабетом 2 типа / А.Э. Багрий, **И.Ю. Никулин**, В.А. Ефременко, В.В. Рачкелюк, Я.А. Совпель // Сборник тезисов Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». – Санкт-Петербург, 2024. –С. 24 [**РИНЦ**].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
Аг vWF	– антиген фактора Виллебранда
ВЧ-СРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ДЭП	– диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы
ИМТ	– индекс массы тела
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ПЖ	– поджелудочная железа
СД	– сахарный диабет
УЗИ	– ультразвуковое исследование
НbA1C	– гликозилированный гемоглобин
НОМА-В	– индекс глюкозотоксичности
НОМА-IR	– индекс инсулинорезистентности
ИЛ-6	– интерлейкин-6
TNF- α	– фактор некроза опухоли-альфа
VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста