

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Никулин Игорь Юрьевич

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

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

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

Донецк – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТА В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы) .....	14
1.1 Состояние проблемы диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы .....	14
1.2 Эпидемиология, патофизиология, клиническая картина, диагностика и общие подходы к лечению диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы .....	18
1.3 Выбор сахароснижающих препаратов у лиц с диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы .....	36
1.4 Особенности сахарного диабета, развившегося вследствие острого панкреатита .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1 Методы исследования.....	47
2.2 Характеристика больных.....	57
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ БИОМАРКЕРОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ .....	73
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	97
4.1 Клинико-лабораторные сопоставления в зависимости от выраженности экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы.....	98
4.2 Клинико-лабораторные и инструментальные сопоставления в зависимости от выраженности микрососудистых осложнений.....	102
4.3 Клинический случай.....	116

ГЛАВА 5. ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	122
5.1 Протокол исследования .....	123
5.2 Влияние сахароснижающей терапии на лабораторные показатели и метаболические индексы .....	127
5.3 Критерии эффективности сахароснижающей терапии .....	141
5.4 Клинический случай .....	143
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	151
ВЫВОДЫ.....	182
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	184
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	186
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	188

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

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» [3; 7; 51; 54]. 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., Vasina M. [155], распространённость ДЭП за последнее десятилетие увеличилась в 3 раза, ежегодный темп ее роста сейчас составляет 2,8 %. Lee N. et al. [50] 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 [54; 58].

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 [75]. 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 [55; 140; 176].

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблема ДЭП в силу различных причин в течение длительного времени оставалась относительно менее изученной в сравнении с СД 1 и 2 типов [118]. 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 [195]. 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 [51; 53; 112; 170]. Требуют

уточнения вопросы активации провоспалительных механизмов при ДЭП, ее связи с особенностями метаболических нарушений, включая степень выраженности и вариабельность гипергликемии, инсулинорезистентность, гиперлипидемию, гиперурикемию [50; 137; 158]. Сохраняют актуальность вопросы связи течения ДЭП с выраженностью экзокринной дисфункции ПЖ [50; 54; 56; 122]. 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 [113; 114]. 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 [22; 54; 78]. 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- $\alpha$ ), 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 уровне 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- $\alpha$ , IL-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- $\alpha$  и VEGF, а также при выборе метформина в качестве компонента лечебной тактики.

### **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 «Городская клиническая больница № 7 г.Донецка», отделений терапии, эндокринологии, гастроэнтерологии Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, что подтверждено актами внедрений.

### **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.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых соавторство в главе «Сахарный диабет, заболевания кишечника и поджелудочной железы» монографии «Сахарный диабет», 6 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

## ГЛАВА 1

**ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТА В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)****1.1 Состояние проблемы диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы**

Понятием сахарный диабет (СД) отечественные и международные эксперты обозначают гетерогенную группу хронических метаболических заболеваний, характеризующихся повышением уровня гликемии вследствие нарушения секреции инсулина и/или дефекта ответа тканей на образованный инсулин, повышением риска развития острых (гипогликемия, диабетический кетоацидоз) и хронических (микро- и макрососудистых) осложнений, требующее постоянной медицинской помощи, включающей наряду с коррекцией гликемии также использование лечебных подходов, направленных на защиту органов-мишеней [3; 5; 35; 54; 155]. СД – одна из серьезнейших проблем современной медицины. Его распространенность в мире (не менее 9,3 % всего населения в 2019 году) с ожидаемым неуклонным ростом, высокая частота развития различных тяжелых осложнений, колоссальные финансовые затраты на лечение, масштабные общемедицинские и социальные последствия – позволяют обозначать ситуацию с СД в мире как пандемию [55; 71; 126; 166].

Классификацией предусмотрено выделение следующих основных типов диабета: СД 1 типа (обусловленный аутоиммунной деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, обычно приводящей к абсолютному дефициту инсулина); СД 2 типа (связанный с прогрессирующим снижением секреции инсулина  $\beta$ -клетками, обычно на фоне имеющейся инсулинорезистентности); другие специфические типы СД, обусловленные иными причинами, например, моногенные диабетические синдромы – такие, как неонатальный диабет,

диабет взрослого типа у молодых, диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (например, при кистозном фиброзе, панкреатите), СД, обусловленный приемом лекарственных препаратов или химических веществ; и наконец, гестационный СД (диабет, выявленный во 2 или 3 триместрах беременности у женщин, не имевших СД до гестации) [3; 192]. Среди этих типов преобладающим в мире является СД 2 типа, который составляет до 90 % всех случаев диабета. Вторым по распространенности считают СД 1 типа [35; 80]. Однако в последнее время целым рядом специалистов констатируется увеличение доли лиц со специфическим типом Диабета в исходе заболеваний Экзокринной части Поджелудочной железы (далее – ДЭП) [12; 16; 117; 155]. Основываясь на представленной выше классификации, его также обозначают как СД 3с типа. Менее употребимыми и довольно устаревшими для определения этого состояния являются понятия «панкреатогенный диабет», «панкреатический диабет» и «панкреопривный диабет» [153; 194]. Следует отметить условность термина «панкреатогенный» СД, поскольку все типы диабета связаны с дисфункцией островков Лангерганса, расположенных в поджелудочной железе, и, как следствие, все они являются в той или иной степени «панкреатогенными». В развитии ДЭП ключевую роль играет избыточное накопление жира в структурах поджелудочной железы, что существенно отличает патофизиологию ДЭП от механизмов развития СД 1 и СД 2 типов [59; 80; 85]. Подчеркивается, что и понятие ДЭП может рассматриваться как собирательное, поскольку патогенез развития диабета при остром панкреатите умеренной степени тяжести, при финальной стадии хронического панкреатита, при раке поджелудочной железы и при кистозном фиброзе может весьма существенно различаться [4; 52; 67; 72]. В этой связи обсуждается целесообразность выделения целого семейства новых терминов, более четко отражающих этиологическую характеристику ДЭП, например, «пост-панкреатитный СД», «СД вследствие кистозного фиброза», «СД вследствие рака поджелудочной железы» [31; 56;

196]. Термин «пост-панкреатитный СД» («postpancreatitis diabetes mellitus» – PPDM) сейчас введен в официальное употребление экспертами Американской Ассоциации Диабета [35; 36]. Далее в настоящем обзоре литературы и в самой работе будет продолжаться использоваться обозначение ДЭП.

ДЭП рассматривается как «уникальная форма» диабета, при которой к повреждению островкового аппарата поджелудочной железы приводят первичные панкреатические поражения. Среди его причин – панкреатиты (острый и хронический), травма, панкреатэктомия, опухолевые поражения, кистозный фиброз, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреатопатия, некоторые редкие генетические нарушения и идиопатические формы [39; 53; 56; 64; 105]. Отличительными чертами являются сопутствующая экзокринная недостаточность поджелудочной железы (по данным теста с фекальной эластазой или иных тестов), изменения железы по данным инструментальных исследований (эндоскопического ультразвукового, магнитно-резонансно-томографического, компьютерно-томографического), отсутствие аутоиммунных особенностей, характерных для СД 1 типа [8; 70; 201]. Нарушена секреция как инсулина, так и глюкагона; потребность в инсулине нередко выше ожидаемой. У таких больных могут применяться различные препараты и аналоги инсулина; имеются сообщения об использовании комбинации инсулина с метформином [17; 57; 65]. Риск микрососудистых и макрососудистых осложнений считается подобным таковому при других формах СД, по другим данным значения риска этих осложнений могут быть как выше, чем при СД 2 типа, так и несколько ниже [87; 164]. Исследования ДЭП за последнее время активизировались, что связано с улучшением понимания механизмов его развития, а также с осознанием более высокой, чем считалось ранее, значимости в структуре диабета в целом [63; 75; 155; 190]. Актуальность проблемы изучения ДЭП обосновывается достаточно высокой распространенностью, сложностями диагностики, необходимостью

мультидисциплинарного подхода к выработке лечебной тактики, серьезностью прогноза [53; 61; 75].

ДЭП представляет собой проблему, которая длительное время находилась в определенной тени других, возможно более насущных, вопросов как эндокринологии, так гастроэнтерологии и хирургии. Например, обсуждая вопросы классификации ДЭП, эксперты подчеркивают, что в течение более чем 50 лет, а именно, с 1965 г., когда специалистами Всемирной Организации Здравоохранения впервые было предложено обозначение «другие специфические типы СД», в их определении практически никаких изменений не происходило [35]. Кроме того, указывают, что среди крупных профессиональных гастроэнтерологических рекомендаций впервые вопросы ДЭП начали отчасти прорабатываться лишь с 2017 г. [7; 30; 36]. Все это позволяет для характеристики ДЭП авторитетным авторам использовать термин «заброшенность проблемы» («derelict»). В особенности это считают важным для такой полидисциплинарной нозологии, которой является ДЭП, где для достижения адекватного качества диагностики и лечения требуются совместные усилия врачей самого разного профиля, включая эндокринологов, гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, врачей общей практики, диетологов, радиологов, организаторов здравоохранения [12; 22; 55]. Имеющаяся неопределенность терминологии и дефицит серьезных исследований создают для ДЭП ситуацию, которая некоторым западным специалистам напоминает парадокс, известный в англоязычной литературе как «уловка 22» («catch 22», когда попытка соблюдения какого-то правила сама по себе означает его нарушение) [63; 75; 79]. Поясняя это мнение, авторы отмечают, что с одной стороны, подходы к выбору оптимальной лечебной тактики при ДЭП не могут быть разработаны без проведения крупных рандомизированных исследований, а с другой стороны, фармацевтические компании не считают возможным планировать выполнение таких исследований для клинических

состояний без четко очерченной номенклатуры и при недостаточно изученной патофизиологии [124; 136].

## **1.2 Эпидемиология, патофизиология, клиническая картина, диагностика и общие подходы к лечению диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы**

Эпидемиологические данные, касающиеся ДЭП, являются предметом противоречий. Недавние исследования показали, что истинная распространённость ДЭП, возможно, выше, чем было принято считать, и в западной популяции может составлять до 9-10 % всех случаев СД [58; 156]. Для её оценки используются два принципиально разных подхода. Первый подход экстраполирует данные, полученные в когортных исследованиях о распространённости СД при заболеваниях поджелудочной железы, на более широкую популяцию. При этом ДЭП составляет 0,5-1,0 % среди СД всех типов [187]. Второй подход – оценка распространённости заболеваний поджелудочной железы среди больных СД с последующим применением этой оценки к «диабетической популяции» в целом [32; 101]. Самое масштабное исследование такого формата выявило ДЭП у 9,2 % лиц с диабетом, что делает ДЭП сопоставимым по частоте с СД 1 типа (по некоторым данным – даже более распространённым) [133; 156]. Диагноз ДЭП нередко устанавливается с затруднениями, особенно часто случаи ДЭП ошибочно интерпретируются как СД 2 типа [55; 66; 68]. 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 [82; 136].

По данным Petrov M.S., Basina M. [155], распространённость ДЭП за последнее десятилетие увеличилась в 3 раза, ежегодный темп ее роста сейчас составляет 2,8 %. Прогнозируется, что к 2050 г. в общей популяции доля лиц с

ДЭП может достигнуть 15,8 случаев на 100 000 человек [190]. По данным Lee N. et al. [50], в мире ежегодно развивается примерно 6 случаев ДЭП на каждые 100 000 человек общей популяции. Наряду с этими довольно существенными величинами, самостоятельную высокую значимость проблеме ДЭП придают такие характеристики течения этого типа диабета, как широкая вариабельность гликемии и известные сложности с достижением её 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 [31; 37; 51; 71; 74].

Целый ряд специалистов отмечает умеренное преобладание мужчин в сравнении с женщинами среди лиц с ДЭП, что связывают как со значительной долей алкогольного панкреатита в развитии ДЭП, так и с более высокой традиционной распространенностью чрезмерного употребления спиртного в мужской популяции во многих странах [112; 152; 170].

Наиболее частыми заболеваниями поджелудочной железы, сопровождающимися развитием ДЭП, являются хронический и острый панкреатит (до 79 % всех причин ДЭП), рак поджелудочной железы (8 %), наследственный гемохроматоз (7 %), муковисцидоз (4 %), оперативные вмешательства на железе (2 %) [39; 46; 65; 128]. Таким образом, ДЭП патофизиологически связан с достаточно разнородной группой различных заболеваний поджелудочной железы, объединённых под одним диагностическим термином исключительно для удобства классификации.

Несмотря на то, что темой настоящего исследования являются случаи ДЭП, развившиеся вследствие панкреатита, полагаем важным кратко представить данные литературы о различных причинах возникновения ДЭП.

Наиболее частой причиной ДЭП признается хронический панкреатит, его доля в структуре панкреатогенного диабета достигает 79 % [26; 60; 62].

У больных с хроническим панкреатитом характерной чертой являются дисгликемия (нарушение толерантности к глюкозе), а в 60-70 % случаев в течение 5 лет от момента установления диагноза панкреатита развивается манифестный ДЭП [115; 133; 140]. Наряду с этими метаболическими нарушениями в структуре клинической картины хронического панкреатита представлены хронический абдоминальный болевой синдром и проявления панкреатической внешнесекреторной недостаточности; у этих больных отчетливо повышен риск развития рака поджелудочной железы [61; 88; 133]. Распространенность хронического панкреатита может составлять 5-10 случаев на 100 000 взрослого населения [26; 36; 76]. Наиболее частыми причинами хронического панкреатита являются значительное употребление алкоголя, заболевания билиарного тракта, реже представлены травматические поражения, аутоиммунные нарушения, а также наследственные причины (например, «расщепленная поджелудочная железа» – pancreas divisum) [83; 91; 115]. Последнее время обращается внимание на особенности ДЭП, которые могут быть связаны с алкогольной или билиарнозависимой этиологией панкреатита, однако имеющиеся данные неоднозначны, противоречивы и требуют дальнейшего исследования [56; 97; 112]. Среди причин ДЭП также упоминают острый панкреатит, при этом часть исследователей отмечает, что это состояние при рекуррентном течении и повторяющихся эпизодах травматизации паренхимы поджелудочной железы трансформируется в хронический панкреатит и уже на этой основе происходит формирование ДЭП; при этом острый панкреатит эти авторы в качестве самостоятельной причины диабета не рассматривают [27; 34; 79; 91]. Другие специалисты подчеркивают целесообразность выделения острого панкреатита как отдельного этиологического фактора развития ДЭП, указывают на его немаловажную роль в структуре причин ДЭП (где, по их мнению, он может составлять до 20-25 % всех случаев) [33; 92; 125].

Доля больных с опухолями поджелудочной железы в структуре ДЭП достигает примерно 8 % [51; 174; 187]. Наиболее частым видом этих поражений является аденокарцинома панкреатического протока, она характеризуется высокой смертностью (5-летняя выживаемость лишь менее 10 %) [49; 68]. Взаимосвязь новообразований поджелудочной железы и диабета требует уточнения (наряду с ДЭП также обсуждается сочетание с СД 2 типа). Показано, например, что длительное течение СД 2 типа, особенно в связи с ожирением, является фактором риска аденокарциномы панкреатического протока [28; 47]. Также представлены данные о том, что в большинстве случаев в течение 2 лет перед установлением наличия этого онкологического поражения у больных уже присутствует диабет, характер которого нуждается в уточнении [65; 174]. Отмечаются случаи устранения развившегося диабета после резекции опухоли [1; 46].

Муковисцидоз (кистозный фиброз) составляет около 4 % случаев ДЭП [72; 128; 186]. Муковисцидоз – тяжелое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, протекающее с поражением желез внутренней секреции, дефектами потообразования, ферментной активности желудочно-кишечного тракта и частыми дыхательными нарушениями вследствие высокой вязкости бронхиального секрета, мукостаза, обструкции мелких бронхов и бронхиол [128]. Считается, что около 50 % среди взрослых лиц с муковисцидозом имеют ДЭП, генез которого в этом случае считается многофакторным и недостаточно изученным [72]. Развитие диабета является независимым неблагоприятным прогностическим фактором.

Около 7 % всех случаев ДЭП приходится на долю гемохроматоза [39; 119]. Это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с нарушением обмена железа и накоплением его в органах и тканях, характеризуется частым развитием клинической триады, включающей цирроз печени, бронзовую пигментацию кожи и ДЭП. Доля лиц с развитием диабета среди больных с гемохроматозом может составлять 7-40 % [39].

Патогенез ДЭП при этом состоянии недостаточно ясен, обсуждается роль как сидероза паренхимы поджелудочной железы, так инсулинорезистентности и дефицита продукции инсулина [10; 119].

Хирургические вмешательства на поджелудочной железе являются одной из наиболее известных в широкой практике причин развития ДЭП, однако их доля в его общей структуре составляет лишь около 2 % случаев [71; 110; 134; 147; 161]. Показаниями для этих операций обычно являются различные опухолевые поражения панкреатодуоденальной зоны, реже – другие причины. Сообщается, что вероятность развития ДЭП при этом зависит от объема проведенного вмешательства [161; 167]. Так, доля лиц с развитием диабета после панкреатодуоденальной резекции / эктомии может составлять от 20 % до 50 % в зависимости от объема операции, после дистальной панкреатэктомии – достигать 60 % [1; 110; 173].

Сложности диагностики, приводящие к гиподиагностике ДЭП, связаны с тем, что последний имеет черты СД как 1, так и 2 типа. При ДЭП, как и при СД 1 типа, часто возникает гипогликемия, а печёночная и особенно периферическая чувствительность к инсулину могут быть нормальными, в то время как при СД 2 типа эпизоды гипогликемии относительно редки, а чувствительность к инсулину, как правило, снижена [80; 87; 118]. Однако для ДЭП, как и для СД 2 типа, нехарактерен кетоацидоз. В результате пациентам с ДЭП, в том числе и в отечественной практике, нередко устанавливается ошибочный диагноз СД 2, а иногда – 1 типа [3; 87].

Европейскими экспертами предложены диагностические критерии ДЭП [3; 35]. Большие критерии включают в себя: (1) экзокринную панкреатическую недостаточность (подтверждается моноклональными тестами на фекальную эластазу 1 или прямыми функциональными панкреатическими тестами [секретин-панкреозиминный тест]); (2) визуализацию нарушенной структуры поджелудочной железы посредством эндоскопического УЗИ, компьютерной или магниторезонансной томографии;

(3) отсутствие аутоиммунных маркеров СД 1 типа (антитела к декарбоксилазе глютаминовой кислоты, островковым клеткам или инсулину). К малым критериям относятся: (1) нарушенная функция  $\beta$ -клеток (определяется по концентрации глюкозы или С-пептида); (2) отсутствие инсулинорезистентности (по данным индекса НОМА-IR [Homeostasis model assessment of insulin resistance – гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности]); (3) нарушенная инкретиновая секреция (глюкагонподобного пептида 1 и/или панкреатического полипептида); (4) низкая сывороточная концентрация жирорастворимых витаминов А, D, Е, К. Для постановки диагноза ДЭП необходимо присутствие всех больших критериев и двух (из четырёх) малых критериев [3; 35]. Однако их использование может быть ограничено сходными клинико-лабораторными характеристиками ДЭП и длительно существующего СД 1 и 2 типа, слабой стандартизацией методик, используемых для оценки нарушенной функции  $\beta$ -клеток и инсулинорезистентности, наличием у многих пациентов сопутствующей инсулинорезистентности, низкой доступностью адекватных инструментальных (радиологических) и лабораторных ресурсов, а также отсутствием опубликованных высококачественных данных о гомеостазе глюкозы при ДЭП [97; 123; 191]. В связи с этим требуется дальнейшее совершенствование диагностических критериев с учётом клинических характеристик пациентов.

На практике в отсутствие безусловного маркера ДЭП его диагноз, подтверждающий причинную связь с предсуществовавшей патологией экзокринной паренхимы, устанавливается при наличии подтверждённой выраженной деструкции поджелудочной железы, при хирургическом вмешательстве (резекции) в анамнезе либо при недавнем дебюте СД на фоне протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [46; 51; 107].

Перед рассмотрением особенностей течения ДЭП при разных вариантах панкреатических поражений, считаем необходимым остановиться на

рассмотрении вопросов анатомо-физиологической взаимосвязи экзо- и эндокринной частей поджелудочной железы. Поджелудочная железа является органом, структура и функции которого влияют на состояние углеводного обмена гораздо больше, чем любые другие органы желудочно-кишечного тракта [43; 109; 127]. Механизмы взаимодействия между экзо- и эндокринными структурами поджелудочной железы (как в норме, так и при различных вариантах патологии последней) на сегодняшний день до конца не выяснены и продолжают оставаться объектом активного изучения [8; 198].

Поджелудочная железа состоит из экзокринной (внешнесекреторной) и эндокринной (внутрисекреторной) частей. В состав экзокринной части входят ацинарные и протоковые эпителиальные клетки, которые находятся в тесной связи с соединительной тканью, сосудами и нервными волокнами. Функцией этой части является синтез и секреция пищеварительных ферментов в просвет 12-перстной кишки. Она составляет около 98 % панкреатической паренхимы взрослого человека [84; 93; 127]. Эндокринная часть представлена так называемыми островками Лангерганса. В поджелудочной железе содержится от 1 до 2 миллионов островков Лангерганса, которые варьируют по размеру от 50 до 500 мкм и содержат от 50 до 300 (всего примерно 3 миллиона) эндокринных клеток. Суммарно, островки составляют 1-2 % от всей массы (около 3 % объема) поджелудочной железы. Они богато васкуляризированы и иннервированы симпатическими и парасимпатическими волокнами. Гистологически островки содержат три основных и по меньшей мере два дополнительных типа эндокринных клеток.  $\beta$ -клетки, синтезирующие и секретирующие инсулин, составляют около 60 % ткани типичного островка. На долю  $\alpha$ -клеток, являющихся источником глюкагона, приходится примерно 30 % ткани островка. В значительно меньших количествах представлены:  $\delta$ -клетки, образующие соматостатин; F- (PP-) клетки, синтезирующие панкреатический полипептид (антагонист холецистокинина) и  $\epsilon$ -клетки, секретирующие грелин (гормон голода) [9; 28; 68; 98].

Ведущими из этих гормонов являются инсулин и глюкагон. Их противоположные эффекты на печень регулируют процессы сохранения, продукции и высвобождения высокоэнергетических соединений, необходимых для обеспечения метаболических потребностей организма. Инсулин является анаболическим и анти-катаболическим гормоном, способствует накоплению и сохранению углеводов, жиров и белков в различных депо всего организма. Ведущими являются эффекты инсулина на скелетные мышцы, печень и жировую ткань. Глюкагон – катаболический гормон, стимулирует образование и высвобождение из депо высокоэнергетических водорастворимых субстанций, главным образом, глюкозы, его влияние в значительной степени ограничено печенью. Основные эффекты глюкагона на печень включают увеличение высвобождения глюкозы из депо путем расщепления гликогена (гликогенолиз); повышение синтеза глюкозы (глюконеогенез); увеличение образования кетоновых тел (кетогенез) и жирных кислот (липогенез). Наиболее важным фактором, регулирующим секрецию глюкагона, является концентрация глюкозы в крови. Чем она выше – тем более значительно ингибируется секреция глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы (она минимальная при уровнях гликемии  $> 11,0$  ммоль/л, максимальная – при ее величинах  $< 2,8$  ммоль/л). У лиц с диабетом (особенно 1 типа, а также при ДЭП) регуляция секреции глюкагона нарушена: она в достаточной мере не снижается при значительной гипергликемии и адекватно не нарастает при гипогликемии [9; 116].

Инсулин также относится к семейству пептидных гормонов, он состоит из двух отдельных пептидных цепей (А и В), соединенных двумя дисульфидными мостиками. Синтезируется в саркоплазматическом ретикулуме  $\beta$ -клеток как пре-проинсулин, затем там же преобразуется в проинсулин (при этом отщепляется так называемая сигнальная последовательность Leader). Далее проинсулин в аппарате Гольджи  $\beta$ -клеток собирается в секреторные гранулы, где соединяется с цинком и в таком виде

сохраняется. В секреторных гранулах  $\beta$ -клеток под действием фермента карбоксипептидазы одноцепочечная молекула проинсулина подвергается конформационным изменениям и расщепляется с высвобождением двухцепочечного инсулина (суммарно включает 51 аминокислоту) и соединительного пептида (С-пептида, 31 аминокислота). Инсулин и С-пептид затем сохраняются в инсулиновых гранулах и совместно секретируются в системную циркуляцию при деполяризации  $\beta$ -клеток. Около 3 % интактного проинсулина также может высвобождаться в циркуляцию [27; 44; 86].

С-пептид оказывает ряд самостоятельных биологических эффектов (регуляция функции нервной системы и почек, противовоспалительное действие), многие из которых пока изучены недостаточно. С практической точки зрения важно, что С-пептид образуется и секретируется в кровь в количествах, эквивалентных образуемому инсулину; поэтому лабораторное определение уровней С-пептида используется для косвенной оценки количества образующегося инсулина. Это – достаточно удобный маркер, поскольку на него (в отличие от концентрации инсулина в крови) не оказывают влияние такие факторы, как метаболизм в печени, а также инъекции инсулина, применяемые с лечебной целью. Очень низкие уровни С-пептида рассматриваются как маркер СД 1 типа (этот тест менее показателен у лиц с ожирением и наличием инсулинорезистентности) [71; 149].

Помимо островков Лангерганса, изолированные островковые клетки обнаруживаются в ацинарных дольках и в протоковом эпителии. Несмотря на то, что островки Лангерганса составляют не более 3 % панкреатической паренхимы, они имеют очень высокую степень васкуляризации. Их капиллярная сеть в 5-10 раз плотнее, чем в экзокринной части поджелудочной железы. Островки получают 15 % объёма всего панкреатического кровотока посредством так называемой панкреатической инсуло-ацинарной портальной системы, причём артериальную кровь они получают первыми. Артериолы, достигнув островков Лангерганса, распадаются на капилляры, которые, в

свою очередь, образуют внутриостровковые клубочки. Кровоток в них постоянно направлен от  $\beta$ -клеток к  $\alpha$ -клеткам, а от последних – к  $\delta$ -клеткам. В дальнейшем капилляры выходят из островков, обеспечивая кровоснабжение экзокринных структур поджелудочной железы. Таким образом, кровоток осуществляется в направлении от островков к ацинарной ткани, т.е. к экзокринной части поджелудочной железы. Оттекающая от островков кровь содержит высокий уровень эндокринных гормонов – инсулина, глюкагона, амилина, соматостатина, панкреатического полипептида. Поскольку она поступает не в панкреатические вены, а в капиллярную сеть ацинарных структур, это создаёт возможность регуляторного влияния выделяемых островковых гормонов на морфофункциональное состояние экзокринной части паренхимы. Таким образом, инсуло-ацинарная портальная система обеспечивает функциональное взаимодействие между эндокринной и экзокринной частями поджелудочной железы [138; 145; 172].

Результаты исследований влияния островковых гормонов на внешнесекреторную часть поджелудочной железы противоречивы и зависят от вида изучаемой модели и условий эксперимента [61; 184]. Принято считать, что инсулин и панкреатический полипептид оказывают трофическое влияние на экзокринную паренхиму посредством связи с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 типа, что приводит к стимуляции синтеза белков, росту и дифференцировке ацинарных клеток. Также инсулин, очевидно, является стимулятором синтеза и секреции амилазы и других панкреатических ферментов. Примечательно, что максимально выраженный трофический и стимулирующий эффект развивается в периинсулярных ацинусах, которые расположены ближе всего к островкам Лангерганса и имеют большие размеры и содержание зимогенных гранул [86; 124]. Глюкагон в исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировал способность угнетать холецистокинин-стимулированную внешнепанкреатическую секрецию. Соматостатин снижает базальную и стимулированную секрецию,

подавляя функцию ацинарных клеток непосредственно и опосредованно (через угнетение синтеза холецистокинина) [116]. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что панкреатический полипептид, глюкагон и соматостатин подавляют экзокринную функцию. Таким образом, имеющиеся данные позволяют говорить о важном обоюдном влиянии друг на друга экзо- и эндокринной частей панкреатической паренхимы [118].

Рассмотрим далее данные литературы об особенностях ДЭП при различных вариантах заболеваний поджелудочной железы. ДЭП является частым осложнением хронического панкреатита. Распространённость диабета при хроническом панкреатите варьирует от 5 до 80 % и зависит от этиологии панкреатита, географического положения и продолжительности наблюдения [36; 59; 61]. Так, более высокая распространённость ДЭП ассоциирована с большей продолжительностью хронического панкреатита (кумулятивный риск от 50 % при 10-летней его продолжительности до 83 % при 25-летней и 90 % при 50-летней), ранним развитием панкреатических кальцификатов (повышают риск более, чем в 3 раза) и выше при алкогольной этиологии панкреатита [62; 64; 75]. Большинство случаев панкреатогенного СД возникает на пятом десятилетии жизни [78; 90]. При наследственном панкреатите у четверти пациентов отмечено развитие СД; средний возраст его начала составляет от 38 до 53 лет [88; 115; 132].

Табакокурение («дозозависимо», особенно 10 и более пачко-лет) и оперативные вмешательства на поджелудочной железе (в частности, дистальная панкреатэктомия) – являются доказанными независимыми факторами риска диабета при хроническом панкреатите [170; 179]. Мужской пол также ассоциируется с повышенным риском ДЭП [26; 187]. Нет доказательств, что диета с высоким содержанием жиров у больных с хроническим панкреатитом обладает диабетогенным эффектом [47; 58; 146].

Генетические детерминанты, определяющие риск возникновения и прогрессирования хронического панкреатита, идентифицированы и

достаточно хорошо изучены [95; 96; 105]. Однако до настоящего времени нет систематических исследований по изучению потенциальных генетических различий между ДЭП, ассоциированным с хроническим панкреатитом (или раком поджелудочной железы) и другими типами диабета (прежде всего, СД 2 типа) [52]. Кроме того, в большинстве исследований, изучавших факторы риска, способствующие возникновению ДЭП при хроническом панкреатите, тип диабета не указывался [51; 75]. Несомненно, что такие факторы риска СД 2 типа, как его семейный анамнез и избыточная масса тела, влияют и на возникновение ДЭП при хроническом панкреатите.

Особенности патогенеза при сочетании сахарного диабета и хронического панкреатита связаны с наличием тесной морфофункциональной связи между эндо- и экзокринной частями поджелудочной железы. Так, «экзокринный» трипсин влияет на синтез как инсулина, так и глюкагона. С другой стороны, глюкоза и инсулин оказывают влияние на внешнесекреторную панкреатическую функцию. В эксперименте было продемонстрировано, что ацинарные клетки имеют инсулиновые рецепторы, участвующие в регуляции процессов синтеза пищеварительных ферментов экзокринной частью поджелудочной железы [98; 141].

В основе патогенеза ДЭП при хроническом панкреатите лежит хроническое воспаление поджелудочной железы, закономерно сопровождающееся её фиброзом вплоть до полной потери островковых клеток. В эксперименте было продемонстрировано, что характерная для хронического панкреатита внутрипротоковая и внутритканевая гипертензия приводит к гипоксии вследствие нарушений микроциркуляции [10; 76]. В условиях гипоксии происходит активация и пролиферация звёздчатых клеток, которые стимулируют образование коллагена 1 типа и тем самым способствуют фиброзированию поджелудочной железы. Ещё одним фактором, активирующим звёздчатые клетки, является хроническая гипергликемия [132].

При этом уже на ранних стадиях ДЭП повреждаются не только  $\beta$ -, но и РР-клетки, что приводит к нарушению секреции панкреатического полипептида. На более поздних стадиях заболевания происходит повреждение островковых  $\alpha$ -клеток и как следствие – снижение уровня глюкагона [122; 124]. В этом заключается принципиальное отличие ДЭП от СД 1 и 2 типов, при которых нарушена функция только  $\beta$ -клеток. Наиболее значимыми патофизиологическими механизмами при ДЭП, вторичном по отношению к хроническому панкреатиту, являются дефицит инсулина, печёночная инсулинорезистентность, иммунное (цитокин-опосредованное) воспаление поджелудочной железы, снижение инкретинового эффекта и, возможно, генетическая предрасположенность к ДЭП [73; 96; 118].

Дисфункция  $\beta$ -клеток может возникнуть уже на ранних стадиях хронического панкреатита под действием провоспалительных цитокинов. Интерлейкин IL-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$  стимулируют апоптоз  $\beta$ -клеток, а интерферон IF- $\gamma$  опосредованно подавляет их дифференцировку. Это приводит к снижению секреции инсулина и нарушениям углеводного обмена различной степени выраженности [108; 141; 177; 182].

Печёночная инсулинорезистентность считается характерным признаком ДЭП. Она продемонстрирована при ДЭП, возникшем не только вследствие хронического панкреатита, но и на фоне муковисцидоза, резекции и рака поджелудочной железы [42; 46; 186]. В норме панкреатический полипептид, секретлируемый островковыми РР-клетками в ответ на приём пищи, потенцирует эффекты инсулина на печёночный метаболизм глюкозы путём регуляции экспрессии инсулиновых рецепторов и степени их сродства к инсулину. Дефицит панкреатического полипептида вследствие поражения РР-клеток уже в дебюте ДЭП приводит к стойкому печёночному глюконеогенезу и гликогенолизу, вносящих свой вклад в развитие хронической гипергликемии [42; 86].

Инкретины являются пептидными гормонами, которые быстро вырабатываются в кишечнике в ответ на приём пищи и являются важными стимуляторами секреции инсулина в постпрандиальный период (так называемая энтероинсулярная ось). Первичные инкретиновые гормоны представлены глюкозозависимым инсулиноотропным полипептидом (GIP), секретируемым К-клетками тонкого кишечника и глюкагоноподобным пептидом-1 (GLP-1), секретируемым в основном L-клетками подвздошной и толстой кишки. В норме при попадании в кишечник нутриентов (особенно жирных кислот) происходит быстрое высвобождение GIP и GLP-1 с последующей их быстрой инактивацией дипептидилпептидазой 4, что приводит к усилению секреции инсулина глюкозозависимым образом [98; 141]. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы и, как следствие, нарушение гидролиза жиров могут привести к потере инкретинового ответа, нарушению высвобождения инсулина и дисгликемии [66; 71]. Примечательно, что в недавно опубликованном масштабном когортном исследовании, включавшем 9124 больных с хроническим (и острым) панкреатитом из Новой Зеландии, была показана отчетливая связь между риском развития ДЭП и наличием внешнесекреторной экзокринной дисфункции поджелудочной железы, ассоциированной с панкреатитом. Констатируя, что у лиц с такой экзокринной дисфункцией вероятность формирования ДЭП примерно в 3,8 раза выше, чем у тех, кто также имел панкреатит, но без внешнесекреторных нарушений поджелудочной железы, авторы приходят к выводу о том, что степень имеющихся у больных с панкреатитом экзокринных нарушений является мощным фактором, который определяет риск развития ДЭП [199].

Генетическая ассоциация с ДЭП одновременно связана с генетической предрасположенностью к хроническому панкреатиту и раку поджелудочной железы. Для объяснения патогенеза ДЭП предложена модель полигенного риска, в которой каждая отдельная генетическая мутация имеет небольшой

эффект, однако их сочетание способно потенцировать риск [95; 96]. Кроме того, вероятность развития СД увеличивается у пациентов с общими факторами риска (семейный анамнез заболевания, возраст, пол, клинические особенности). Показано, что эти факторы риска, а также курение и употребление алкоголя могут взаимодействовать с генетическими факторами [112; 170].

Патогенетические отличия ДЭП от СД 1 и 2 типов обуславливают клинические особенности первого. На момент диагностики средний возраст пациентов составляет примерно 59 лет, а индекс массы тела – 29 кг/м<sup>2</sup>, что делает ДЭП похожим на СД 2 типа и объясняет сложности дифференциальной диагностики между ними в клинической практике [52; 68]. Однако для ДЭП характерно лабильное течение. У более чем 25 % пациентов возникают быстрые значительные колебания уровня сахара крови, при которых гипергликемические состояния различной степени выраженности (от лёгкой до тяжёлой) чередуются с эпизодами гипогликемии (в том числе и жизнеугрожающей) [176]. Особенно часто это отмечается у больных, получающих инсулинотерапию [57]. В связи с этим данный тип СД иногда называют «хрупкой болезнью», или «хрупким диабетом» [58]. Потребность в инсулинотерапии у пациентов с ДЭП через 5 лет болезни возникает в 7 раз чаще, чем при СД 2 типа; при этом риск неадекватного гликемического контроля в 1,7 раза выше [76; 102]. Так, по данным крупного ретроспективного анализа, переход на инсулинотерапию оказался необходим через 1 год после установления диагноза диабета при ДЭП в 15 % случаев против 9 % при СД 2 типа, через 3 года – соответственно в 25 % и 14 %, через 5 лет – соответственно в 35 % и 22 % наблюдений [104; 126]. Больным с ДЭП нередко требуются и более высокие суточные дозы препаратов и аналогов инсулина, чем лицам с СД 2 и 1 типов [126; 163].

Главными причинами более высокой частоты перевода больных на лечение инсулинами считают дефицит контринсулярных гормонов (глюкагон,

соматостатин), наличие мальдигестии и мальабсорбции из-за внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а также низкую приверженность к лечению (особенно у лиц с алкогольным генезом хронического панкреатита) [112; 116]. При ДЭП, в отличие от СД 1 и 2 типов, нарушена гормональная функция всех типов клеток из состава островков Лангерганса. Отмечается, что нарушение образования глюкагона вследствие деструкции  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы при ДЭП увеличивает риск тяжелой гипогликемии посредством нарушения печеночного глюконеогенеза, кроме того, этим же феноменом объясняют наблюдаемое снижение риска развития кетоацидотических состояний при ДЭП в сравнении с СД 1 типа [40; 42; 62; 80]. С другой стороны, уменьшение образования панкреатического полипептида РР-клетками островков Лангерганса повышает печеночную инсулинорезистентность и способствует поддержанию гипергликемии. Также при ДЭП снижено образование инкретиновых гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1, что приводит к снижению глюкозо-зависимой секреции инсулина [98; 149]. В дополнение к эндокринным нарушениям, при ДЭП имеется обычно отчетливый экзокринный дефицит, вызывающий мальнутрицию, нарушения кишечной микробиоты, дополнительную дисрегуляцию секреции инкретинов [69; 143; 144]. Дефицит жирорастворимых витаминов (в частности, витамина D) повышает при ДЭП риск остеопороза и перелома костей [45; 106].

Как уже отмечалось, для ДЭП вследствие остаточной секреции инсулина не характерны кетоацидотические состояния. В отношении риска развития хронических диабетических осложнений при ДЭП данные литературы довольно неоднородны [88; 160]. По мнению одних специалистов, частота микроваскулярных осложнений при ДЭП сопоставима с таковой при СД 1 и 2 типов [164; 190]. Другие авторы в огромном ретроспективном когортном анализе, проведенном у 3629 больных с ДЭП и 153 тысяч лиц с СД 2 типа из Южной Кореи отметили, что у лиц с ДЭП в сравнении с больными с

СД 2 типа распространенность диабетической нейропатии выше в 1,85 раза, нефропатии – в 1,38 раза, ретинопатии – в 1,1 раза (все эти различия были достоверными) [53; 54]. Третьи исследователи отмечают даже возможность менее высокой частоты микрососудистых осложнений при ДЭП (особенно при его алкогольной форме) в сравнении с другими типами диабета [48; 176]. Обсуждая проблему микрососудистых осложнений при ДЭП и отмечая высокую их распространенность при этом типе диабета, полагаем важным обратить внимание и на результаты проведения крупной программы DISCOVER, которая охватывала данные 38 стран – в ней было показано, что у лиц с СД 2 типа уже на момент диагностики диабета в 30 % случаев имело место, по крайней мере, одно из хронических осложнений диабета, а при средней давности СД 2 типа 4,1 года распространенность этих поражений была весьма значительной [190]. Если частота микрососудистых нарушений при ДЭП оказывается даже выше, чем при СД 2 типа (либо сравнима с ней), этот факт сам по себе требует пристального внимания специалистов различного профиля.

Разночтения, подобные приведенным выше, присутствуют в литературных данных и по поводу распространенности макрососудистых осложнений при ДЭП. Так, в более ранних работах отмечалось, что частота их возникновения при этом типе диабета ниже, чем при СД 2 типа, что объясняли меньшей распространенностью среди лиц с ДЭП таких стандартных факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение и гиподинамия, а также их более низким нутритивным статусом в результате внешнесекреторной недостаточности ферментов поджелудочной железы [49; 114; 149; 176]. Напротив, в уже упоминавшемся выше крупном южнокорейском анализе было показано, что при ДЭП по сравнению с СД 2 типа риск развития ишемической болезни сердца был выше в 1,59 раза, цереброваскулярных поражений – выше в 1,38 раза, периферических сосудистых поражений – в 1,34 раза (все достоверно) [51; 53]. Авторы отметили недостаточную ясность

вопроса о распространенности макрососудистых осложнений ДЭП, подчеркнув при этом, что повышать вероятность их развития могут в числе прочих факторов (дислипидемия, активация провоспалительных механизмов и др.) и присущие этому типу диабета частые эпизоды гипогликемии (которая индуцирует гиперпродукцию реактивных кислородных радикалов, усиливает привлечение в ткани моноцитов / макрофагов, а все это представляет важные патофизиологические механизмы развития атеросклеротических сосудистых поражений). Также полагают, что сам мальнутритивный статус, создавая гипоальбуминемию и дефицит жирорастворимых витаминов (в частности, витамина D) может создавать дополнительные условия для ускоренного при ДЭП развития атеросклероза [114; 176]. Заслуживают внимания и данные этого же исследования о статистически значимо более высокой общей смертности (в течение 5-летнего наблюдения), которая при ДЭП оказалась выше, чем при СД 2 типа в 1,74 раза; объясняют это более высокими при ДЭП частотами гипогликемии, хронических осложнений диабета, а также другими факторами (в том числе известной ассоциацией с онкологическими поражениями поджелудочной железы) [51; 52]. В нескольких анализах приводят и данные об относительно более высоком риске инфекционных осложнений, ассоциированном с ДЭП [58; 59].

Диагноз ДЭП устанавливается на основании стандартных критериев диагностики диабета: (1) глюкоза крови натощак ( $\geq 8$  ч без еды)  $\geq 7$  ммоль/л; (2) глюкоза крови через 2 часа после нагрузочного теста (прием 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде)  $\geq 11,1$  ммоль/л; (3) HbA1C  $\geq 6,5\%$ ; (4) у больного с классическими симптомами гипергликемии глюкоза в случайном анализе крови  $\geq 11,1$  ммоль/л. Важно, что если нет явной гипергликемии, то для тестов 1, 2 и 3 требуется подтверждение при повторном исследовании [3; 26].

Пероральный нагрузочный тест с 75 г глюкозы считается золотым стандартом для диагностики ДЭП [3; 5]. Однако в настоящее время нет

единства мнений относительно того, следует ли считать панкреатогенными все случаи СД на фоне заболеваний поджелудочной железы (в частности, хронического панкреатита) или для этого необходимы более строгие диагностические стандарты. Это связано с тем, что у пациентов с хроническим панкреатитом или эпизодами острого панкреатита в анамнезе может развиваться не только ДЭП, но и СД 1 или 2 типа, патогенетически не связанный с предшествующими заболеваниями поджелудочной железы [41; 77]. В плане дифференциальной диагностики с последними предложено определение уровня панкреатического полипептида после теста со смешанной (жиры + углеводы) пищей. Для СД 1 и 2 типа при этом характерно повышение уровня панкреатического полипептида, при ДЭП (СД 3с типа) он остаётся неизменным [28; 68]. Однако низкая доступность этого исследования ограничивает его рутинное применение.

### **1.3 Выбор сахароснижающих препаратов у лиц с диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы**

Комплексное лечение ДЭП предполагает медикаментозную терапию хронического панкреатита и подбор сахароснижающих средств, способных обеспечить адекватный гликемический контроль.

С целью предотвращения прогрессирования хронического панкреатита традиционно рекомендовано устранение его главных факторов риска: алкоголя и табакокурения [170; 179]. Следует помнить, что при СД алкоголь сам по себе может быть причиной гипогликемических состояний, так как он значительно подавляет печёночный глюконеогенез. Хотя повышение количества употребляемого алкоголя увеличивает риск хронического панкреатита в геометрической прогрессии, умеренное его потребление (не более двух доз в день) снижает вероятность острого рецидивирующего и хронического панкреатита [112]. 1 доза составляет примерно 45 мл крепких алкогольных напитков или 150 мл сухого вина или 100 мл креплёного вина или 350 мл пива

[152]. Предполагается, что в реализации алкоголь-зависимого повреждения поджелудочной железы ключевую роль играют курение и генетическая предрасположенность [112; 170]. Таким образом, в плане возникновения и прогрессирования хронического панкреатита табакокурение может оказаться более значимым фактором риска, чем собственно алкоголь (по крайней мере, при умеренном употреблении последнего) [170].

Экзокринная дисфункция поджелудочной железы, приводящая к мальабсорбции и другим метаболическим нарушениям, при ДЭП на фоне хронического панкреатита является закономерной и ожидаемой, и присутствует у большинства пациентов [50; 102]. Коррекция внешнесекреторной панкреатической недостаточности нужна не только для поддержания адекватного нутритивного статуса пациента и купирования клинических проявления мальдигестии (при их наличии), но и для улучшения гликемического контроля. В условиях дефицита пищеварительных ферментов (прежде всего, липаз) нарушается расщепление жиров и других нутриентов. Это приводит к снижению уровня энтеральной секреции инкретинов (GIP и GLP-1), вследствие чего уменьшается глюкозозависимая секреция инсулина [138; 154]. Заместительная терапия панкреатическими ферментами, напротив, повышает сниженную постпрандиальную инкретиновую секрецию, а также улучшает ответ на инсулин. Такая заместительная терапия требует назначения адекватных доз ферментных препаратов с каждым приёмом пищи и постоянного контроля их терапевтической эффективности [76; 102]. Следует помнить, что у большинства пациентов с ДЭП явления мальдигестии и мальабсорбции носят латентный характер. Клинически манифестная мальабсорбция белков и жиров и стеаторея возникают только тогда, когда внешнесекреторная функция поджелудочной железы утрачена более чем на 90 % [104; 163]. В связи с этим ориентиром для начала заместительного лечения может служить фекальная эластаза 1. Её уровень ниже 200 мкг/г

свидетельствует об экзокринной панкреатической недостаточности [8; 172; 194].

Выбор сахароснижающей терапии при ДЭП является серьёзной проблемой. В связи с отсутствием общепринятых рекомендаций он, как правило, носит эмпирический характер. Основной целью терапии ДЭП, как и других типов диабета, является достижение уровня  $HbA1C < 7\%$  [3; 35]. Однако в связи с лабильным течением и более высокой частотой гипогликемических состояний при этом типе СД обсуждается целесообразность поддержания чуть более высокого целевого уровня гликемии [48].

С учётом дефицита инсулина как одного из ведущих патогенетических механизмов ДЭП, инсулинотерапия до недавнего времени рассматривалась в качестве обязательного компонента гипогликемической терапии у всех больных с панкреатогенным СД [57]. Однако современная парадигма предполагает индивидуальный подход, оценивающий степень выраженности нарушений углеводного обмена у конкретного пациента [99; 121]. При нетяжёлой гипергликемии ( $HbA1C < 8\%$ ) целый ряд специалистов указывает на возможность использования метформина [171; 178]. Он способен уменьшить количество инсулина, ежедневно необходимого для снижения уровня гликемии. В эксперименте метформин повышал экспрессию инкретиновых рецепторов и уровень GLP-1 [48]. Известно, что наличие хронического панкреатита увеличивает риск рака поджелудочной железы в 9 раз, СД – в 7 раз, а сочетание хронического панкреатита с диабетом – в 33 раза [52; 174]. В связи с этим особый интерес представляет способность метформина снижать этот риск, а также повышать выживаемость у лиц с СД и неметастатическим раком поджелудочной железы [37; 89]. Одним из побочных эффектов препарата (потенциально жизнеугрожающих для больных с ДЭП) является лактацидоз, в связи с чем при злоупотреблении алкоголем и предрасположенности к метаболическому ацидозу метформин

противопоказан. Традиционные побочные эффекты препарата в виде тошноты, рвоты и диареи обычно возникают при длительном его приеме. Будучи дозозависимыми, они требуют соответствующей корректировки (титрования) дозы. При отсутствии противопоказаний и приемлемой переносимости не исключается возможность использования метформина в качестве стартового препарата в сахароснижающей терапии при ДЭП [37; 114].

При недостаточном гликемическом контроле ДЭП на фоне монотерапии метформин, к нему можно добавлять другие пероральные сахароснижающие средства, однако выбор их может представлять сложности. Так, побочные эффекты тиазолидиндионов (прежде всего, остеопороз, а также отёки и застойная сердечная недостаточность) делают их использование при ДЭП нерациональным из-за высокого риска перелома костей [106; 149]. Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, как и метформин, могут снижать суточную потребность в инсулине, однако данные об их применении у этой категории больных весьма ограничены [17]. Препараты сульфонилмочевины могут использоваться для достижения гликемического контроля при раннем ДЭП, но они, стимулируя секрецию инсулина, повышают риск гипогликемии [178]. С учётом характерного для лиц с хроническим панкреатитом нерегулярного приёма пищи предпочтительны препараты короткого действия. Данные о взаимосвязи препаратов сульфонилмочевины с риском рака, в том числе и панкреатического, противоречивы [171].

Целесообразность использования инкретиномиметиков (ингибиторов дипептидил-пептидазы-4, агонистов рецепторов GLP-1) при ДЭП также не является бесспорной [48]. Хотя инкретиновый путь и является привлекательной лекарственной мишенью при панкреатогенном СД, требует дальнейшего изучения возможность влияния этих препаратов на риск лекарственно-индуцированного панкреатита и рака поджелудочной железы [65; 89].

В инсулинотерапии нуждаются лица, у которых применение пероральных сахароснижающих препаратов не позволило достичь целевых показателей углеводного обмена. Инсулинотерапия вне зависимости от давности СД рассматривается как стандарт у больных с уровнем глюкозы крови натощак более 10 ммоль/л и HbA1C более 8,5 %, особенно в сочетании с низкой массой тела и глюкозурией, что свидетельствует о тяжёлом (декомпенсированном) течении ДЭП [35; 37; 114]. Инсулинотерапия при панкреатогенном СД может быть временной (при эпизодах острого панкреатита, когда пероральные сахароснижающие средства неэффективны и/или потенциально опасны; при острых заболеваниях/состояниях; при тяжёлой недостаточности питания, когда важны анаболические эффекты инсулина) или постоянной; комбинируемой с пероральными препаратами или в виде монотерапии [104; 153]. Расчёт дозы инсулина при этом аналогичен таковому при СД 1 типа вследствие сохранённой периферической чувствительности к инсулину и, возможно, его остаточной секреции [167; 183]. Некоторые исследователи считают целесообразной стартовую терапию дозами, меньшими, чем 0,2 ЕД/кг, с их последующей коррекцией раз в 3 дня в соответствии с гликемическим профилем [159]. Более высокие дозы могут потребоваться больным с избыточной массой тела/ожирением и инсулинорезистентностью [97]. Особую сложность представляет подбор доз и режима инсулинотерапии у лиц с «хрупким диабетом». Последние склонны как к гипо- (вследствие сниженной секреции глюкагона и сохранённой периферической чувствительности к инсулину, а также его остаточной секреции), так и к гипергликемии (вследствие недостаточной секреции эндогенного инсулина и панкреатического полипептида, а также из-за печёночного глюконеогенеза). У таких больных гликемический контроль обычно хуже, чем у лиц, получающих инсулинотерапию по поводу СД 2 типа [69; 169]. Для мотивированных и обученных больных с тяжёлым течением ДЭП рекомендуется подсчёт углеводов для «гибкого» приёма пищи, 6-10-

кратный самоконтроль уровня глюкозы крови в течение дня (перед любым приемом пищи, периодически после еды, перед физической нагрузкой и перед сном, перед вождением автомобиля или использованием опасной техники, при подозрении на гипогликемию, а также после ее устранения до стабилизации уровня глюкозы) и/или, возможно, помповая инсулинотерапия [163; 167].

Таким образом, из-за отсутствия адекватных исследований эффективности и безопасности большинства противодиабетических препаратов (исключая метформин и инсулин) их использование при ДЭП типа возможно только при строгом мониторинговании побочных эффектов, которые являются основной проблемой в оптимизации гипогликемической терапии у данной категории пациентов.

#### **1.4 Особенности сахарного диабета, развившегося вследствие острого панкреатита**

В многочисленных исследованиях последних лет СД всё чаще ассоциируется с перенесённым острым панкреатитом [27; 29; 33; 77]. При этом вопрос относительно того, какой именно тип СД возникает в каждом конкретном случае, нередко остаётся открытым, однако чаще всего указывается ДЭП [34; 53; 79; ,85].

Общеизвестен феномен возникновения гипергликемии у лиц, находящихся в критических состояниях. В организме, пребывающем в состоянии стресса, особенно в условиях острого заболевания, происходит высвобождение кортизола, который стимулирует печёночный глюконеогенез и ограничивает поглощение глюкозы периферическими тканями, что приводит к относительной инсулинорезистентности. Эта стресс-индуцированная гипергликемия, как правило, носит транзиторный характер, и только у небольшой части лиц в дальнейшем возникают стойкие нарушения углеводного обмена [111; 189].

Острый панкреатит, являясь по сути таким же острым состоянием, способен вызывать как кратковременные, так и хронические нарушения метаболизма глюкозы. Снижение толерантности к глюкозе выявляется у 40-60 % больных с острым панкреатитом, у 15-18 % после эпизода острого панкреатита отмечается гипергликемия, которая самопроизвольно разрешается через 4-6 месяцев [111; 197]. Одной из причин транзиторной гипергликемии при остром панкреатите является повышение уровня трипсина, который оказывает ингибирующее влияние на инсулин. Однако у части пациентов через определённое время формируется ДЭП [137]. Предполагается, что любой эпизод острого панкреатита может сопровождаться преходящей гипергликемией; для стойкого же нарушения углеводного обмена необходима, как минимум, частичная утрата функционирующих островков Лангерганса [191]. С практической точки зрения наибольший интерес представляют факторы риска, предрасполагающие к возникновению ДЭП после острого панкреатита, сроки развития устойчивых нарушений углеводного обмена и их взаимосвязь с этиологией и тяжестью панкреатита.

Риск развития ДЭП во многом определяется степенью тяжести острого панкреатита. Тяжёлые его формы (включая некротизирующие) сопровождаются не только значительной по объёму потерей экзокринной паренхимы, но и приводят к более значимому повреждению островковых клеток, что повышает риск развития метаболических нарушений и диабета. Эта теория подтверждается данными исследований, продемонстрировавших, что риск возникновения ДЭП при тяжёлых и нетяжёлых формах острого панкреатита составляет 39 % и 14 % соответственно [160; 175]. Однако такая зависимость прослеживается не всегда, и это означает, что тяжесть некроза и степень потери островковых клеток являются хотя и важными, но не единственными предикторами и факторами риска ДЭП [140; 146].

За последние годы в целом ряде популяционных и проспективных когортных исследований, а также мета-анализов были представлены данные о том, что у лиц, которые переносили умеренный по тяжести, не некротизирующий, острый панкреатит, также имеется достаточно высокий риск развития ДЭП (возможно – до 25-30 %) [77; 85; 94; 130]. При этом также констатируется примечательная особенность таких лиц, которая создает дополнительные диагностические сложности: вследствие относительно невысокой тяжести перенесенного острого панкреатита у них обычно не удается визуализировать каких-либо отклонений от нормы в структуре поджелудочной железы при проведении таких высокоинформативных инструментальных исследований, как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и эндоскопическое ультразвуковое исследование [33; 70; 90; 131; 201].

Известно, что наиболее значимыми этиологическими факторами острого панкреатита являются холелитиаз, алкоголь и гипертриглицеридемия [112; 137]. Острый панкреатит алкогольного генеза имеет максимальный риск последующего развития ДЭП [77; 103; 197]. Воздействие алкоголя и его метаболитов на поджелудочную железу инициирует разнообразные механизмы её повреждения, приводящие в конечном итоге к патологической активации ферментов и к атрофии и фиброзу паренхимы. Кроме того, метаболиты алкоголя индуцируют специфическую активацию звёздчатых клеток, в результате чего воспаление, повреждение и фиброз паренхимы продолжают и после клинического завершения эпизода острого панкреатита [111; 129].

Среди других факторов риска эндокринной дисфункции после острого панкреатита названы индекс массы тела, возраст, а также уровни глюкозы, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности на момент госпитализации [55; 110; 181]. В целом распространённость ДЭП через 1 год после эпизода острого панкреатита составляет примерно 15 %, а через 5 лет – 20-23 %, что

указывает на тенденцию к росту эндокринной дисфункции с течением времени [34; 193].

Кроме того, рецидивирующий острый панкреатит в 4-24 % случаев трансформируется в хронический, в рамках которого в последующем может возникнуть ДЭП; независимыми факторами риска при этом являются табакокурение и злоупотребление алкоголем [112; 142].

Установлено, что в ряде случаев (3-40 %) после эпизода острого панкреатита развиваются одновременно как экзокринные, так и эндокринные нарушения [130]. Следует помнить, что лёгкие формы острого панкреатита могут протекать субклинически и не всегда диагностируются, что затрудняет и отдалает верификацию панкреатогенных метаболических нарушений [46; 51].

Общепринятых рекомендаций по поводу скрининга на выявление нарушений углеводного обмена после эпизода острого панкреатита на сегодняшний день не существует [136]. С учётом экстраполяции аналогичных рекомендаций по хроническому панкреатиту предложен ежегодный контроль уровня глюкозы натощак и/или HbA1C [97]. Это особенно актуально для пациентов с тяжёлым и рецидивирующим острым панкреатитом, а также для больных с факторами риска ДЭП.

Особый интерес представляет изучение возможной обратной взаимосвязи, т. е. влияния СД на развитие острого панкреатита. Наличие СД повышает риск острого панкреатита в 1,5-1,7 раза [94; 103]. Указываются следующие возможные механизмы этой взаимосвязи: (1) хроническая гипергликемия сопровождается увеличением количества активных форм кислорода и повышением уровня липидпероксидазы, что может привести к эпизодам острого панкреатита; (2) связь с сопутствующими заболеваниями (ожирение, гиперлипидемия, холелитиаз), которые могут вызывать острый панкреатит; (3) сходные клеточные механизмы, ведущие к формированию СД и острого панкреатита (в частности, усиленная функция рецептора рианодина,

ведущая к изменениям клеточного метаболизма кальция) [113; 130; 197]. Примечательно, что риск острого панкреатита у больных с СД является более высоким, чем у лиц без диабета, даже с учетом общих факторов риска (возраст, пол, ожирение, курение, заболевания жёлчного пузыря) [49; 56; 112]. Посмертное морфологическое исследование поджелудочной железы у больных с диабетом выявляет уменьшение её объёма вследствие фиброза; при этом воспалительные процессы минимальны, а патологические изменения протоков отсутствуют. Эти изменения поджелудочной железы, названные эндокринной панкреатопатией, с одной стороны, повышают риск острого панкреатита, а, с другой, не связаны с хроническим панкреатитом; вероятнее всего, они индуцированы самим СД (в данном случае 1 типа). Наконец, морфологические изменения панкреатической паренхимы (как экзо-, так и эндокринной) могут быть вызваны трофическими нарушениями, вызванными, в том числе, и диабетической микроангиопатией [88].

В завершение данного обзора литературы еще раз отметим высокую актуальность проблемы ДЭП. Это состояние, определяемое авторитетными специалистами как «уникальный тип диабета», имеет значительную распространенность, характеризуется целым рядом особенностей патофизиологии и клинической картины, весомыми сложностями диагностики и лечения, высокой частотой развития острых и хронических диабетических осложнений, неблагоприятным воздействием на качество жизни больных и отдаленный прогноз. Многие из перечисленных разделов изучены недостаточно, что позволяет констатировать определенную «заброшенность проблемы» ДЭП. Имеющиеся в литературе данные по вопросам ДЭП преимущественно представлены эпидемиологическими и когортными исследованиями, а серьезные рандомизированные контролируемые исследования весьма дефицитны. С противоречивых позиций оцениваются особенности патогенеза ДЭП в зависимости от причин, вызвавших его развитие, включая острый и хронический панкреатит, а также

билиарнозависимую и алкогольную этиологию. Требуют уточнения вопросы активации провоспалительных механизмов при ДЭП, ее связи с особенностями метаболических нарушений, включая степень выраженности и вариабельность гипергликемии, инсулинорезистентность, гиперлипидемию, гиперурикемию. Сохраняют актуальность вопросы связи течения ДЭП с выраженностью экзокринной дисфункции поджелудочной железы. 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. 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. Не установлены критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии при ДЭП. В совокупности, все сказанное выше обосновывает целесообразность продолжения исследований вопросов патофизиологии, диагностики и лечебной тактики у обсуждаемой категории больных.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Развитие сахарного диабета в исходе острого или хронического панкреатита представляет серьезную междисциплинарную проблему [12; 16; 78; 118]. Достаточно высокая распространенность таких больных в общей структуре случаев диабета (до 9-10 %), постоянный рост распространенности ДЭП в общей популяции, значительный риск развития различных осложнений, а также недостаточная изученность многих аспектов проблемы ДЭП, включая вопросы патофизиологии, диагностики и лечения, обосновывают актуальность проведения дальнейших исследований этой патологии [20; 41; 132; 157]. Данная глава посвящена рассмотрению использованных методов исследования, также представлена характеристика наблюдавшихся больных с ДЭП и лиц контрольных групп.

#### 2.1 Методы исследования

Проспективное наблюдение проводили за 133 больными с ДЭП, развившимся в исходе острого или хронического панкреатита, среди которых были 98 мужчин и 35 женщин в возрасте  $54,8 \pm 9,5$  лет (от 31 до 74 лет). В 88 (66,2 %) случаях диабет развился после эпизода острого, и в 45 (33,8 %) наблюдениях – в результате течения хронического панкреатита. Длительность наблюдения за больными ДЭП составила в среднем  $11,4 \pm 3,6$  месяца. В качестве контрольных использовали группу лиц с СД 2 типа (30 человек) без данных анамнеза о перенесенных ранее эпизодах острого или хронического панкреатита и группу практически здоровых лиц (также 30 человек).

Диагноз диабета во всех случаях ДЭП и СД 2 типа базировался на рекомендациях Российской Ассоциации Эндокринологов [3], эти

рекомендации использовались и для констатации наличия его макро- и микрососудистых осложнений; также с этой целью применяли профессиональные рекомендации других отечественных и зарубежных ассоциаций [35; 126; 180]. Диагноз панкреатита у лиц с ДЭП основывался на соответствующих отечественных и международных рекомендациях [7; 30; 93]. Билиарные нарушения, лежащие в основе развития панкреатита, констатировали на основании клинических проявлений калькулезного или некалькулезного хронического холецистита и холангита, а также данных ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной или магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ соответственно) [70; 90; 201]. Особое внимание уделяли выявлению злоупотребления алкоголем, для чего оценивали данные о наблюдении больных наркологом / психиатром, выполняли детальный опрос родственников больных, также учитывали информацию от самих пациентов. В диагностике ДЭП алкогольной этиологии наряду с данными анамнеза учитывали результаты физикального исследования, лабораторные (оценка нутритивного статуса, экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы) и инструментальные данные (трансабдоминальное УЗИ, КТ с внутривенным болюсным контрастированием, МРТ) [7; 30; 93].

В соответствии с диагностическими критериями ДЭП [71; 88], его наличие 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 гликированного гемоглобина (HbA1C)  $> 6,5$  % и/или глюкозы натощак  $> 7,0$  ммоль/л, с отсутствием аутоантител к антигенам островкового аппарата поджелудочной железы, наличием снижения функции  $\beta$ -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, основываясь на мнении Petrov M.S. [155], учитывали выявление нарушений структуры поджелудочной железы по данным ее инструментальных исследований (ультразвукового, компьютерной или магнитно-резонансной томографии).

У всех больных с диабетом оценивали жалобы и анамнез, по общепринятым рекомендациям выполняли объективное исследование. Особое внимание обращали на выявление симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта, включая наличие и характер болевого синдрома, нарушения стула, клинические проявления мальабсорбции; при сборе анамнеза, как уже отмечалось выше, специально фиксировали информацию, касающуюся особенностей имевшихся ранее у части больных нарушений со стороны билиарного тракта, а также данные о злоупотреблении спиртным.

У всех обследованных проводили стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования. Забор венозной крови для исследований производили натощак ( $\geq 12$  ч без приема пищи), больных инструктировали воздерживаться от физического и эмоционального перенапряжения в течение 12 ч и от курения – в течение 3 часов до 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 высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (И-6), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и цистатин С; применяли сэндвич-вариант твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Содержание антигена фактора Виллебранда (Аг vWF) у этих же лиц определяли в плазме крови иммуноферментным методом (наборы

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  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (глюкотоксичности) оценивали с помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-B. При этом использовали формулы [3; 35]: (1) индекс НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/л) / 22,5; (2) индекс НОМА-B = 20 x инсулин натощак (мкЕд/л) / (глюкоза натощак (ммоль/л) - 3,5).

Определение уровней панкреатической фекальной эластазы проводили у 52 больных с использованием наборов на полуавтоматическом аппарате Sunrise производства Tecan, Австрия и Schebo-Biotech, Германия. Для этого брали 100 мг кала, затем определяли содержание сухого вещества кала в исследуемом образце, далее по формуле определяли содержание эластазы-1 в водянистом кале и/или запорных каловых массах:  $Cd = (Ca \cdot M1) / Md1$ , где Cd – концентрация фекальной эластазы в 1 грамме сухого вещества кала; Ca – концентрация фекальной эластазы в 1 грамме кала, полученное с помощью иммуноферментного анализа; M1 – любая масса кала, используемая для определения сухого вещества кала; Md1 – масса сухого вещества кала, содержащаяся в M1. Полученное значение сравнивали с нормальным значением концентрации фекальной эластазы от 1000 до 2500 и более мкг в 1 грамме сухого вещества кала.

У всех больных, во многих случаях в динамике, проводили УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства [90; 201]. Это исследование выполняли натощак, использовали ультразвуковые аппараты SSA-580A Nemio XG («TOSHIBA», Япония) с конвексным датчиком 3-6 мГц, SonoScape S20/S20Pro (Китай) с датчиком 2-6 мГц. При проведении исследования по общепринятой методике оценивали состояние желчного пузыря, поджелудочной железы, печени, вне- и внутривеночных желчных протоков,

почек. Исследование проводилось натощак, пациент воздерживался от приема пищи в течение шести часов или в течение ночи перед исследованием. Пациент принимал положение «лежа на спине», а также исследование проводилось в положении стоя. Железа исследовалась в поперечной и продольной плоскостях. Для лучшей визуализации хвоста поджелудочной железы пациент выпивал 200 мл воды.

Кроме того, 97 больным было проведено мультиспиральное компьютерно-томографическое (МСКТ) исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным усилением, для чего использовали аппарат Philips Brilliance 64х, производство Philips, Нидерланды. Состояние поджелудочной железы и органов гепато-билиарной системы оценивали по стандартным рекомендациям [70], в положении пациента лежа на спине. Перед исследованием выполнялось пероральное заполнение желудка, двенадцатиперстной кишки и проксимальных петель тощей кишки 600-800 мл воды для обеспечения «негативного контрастирования». Стандартное сканирование проводилось в кранио-каудальном направлении с толщиной среза 5 мм и шагом реконструкции 4 мм. Затем с помощью автоматического иньектора со скоростью 3,5 мл в секунду вводилось контрастное вещество — Omnipaque или Ultravist с концентрацией йода 350-370 мг/мл, из расчета 1 мл на 1 кг массы тела. Постконтрастное сканирование проводилось в позднюю артериальную (на 30 секунде) и портальную (на 60-70 секундах) фазы. В артериальную фазу уменьшали толщину слоя до 2,5 мм и шаг реконструкции до 2,0 мм, зону сканирования ограничивали областью поджелудочной железы, так как для оптимизации соотношения сигнал / шум скорость подачи стола оставляли 3,75 мм за один оборот рентгеновской трубки. В портальную фазу зона сканирования захватывала всю печень и двенадцатиперстную кишку, а толщина среза устанавливалась – 3,75 мм при шаге реконструкции – 2,5 мм. Последующая обработка данных МСКТ включала в себя обязательное построение

многоплоскостных и объемных реформаций на основе изображений, полученных как в артериальную, так и в портальную фазы.

В 27 случаях с диагностической и дифференциально-диагностической целью также выполняли магнитно-резонансно-томографическое (МРТ) исследование, при этом применяли аппарат Philips Achieva 3T производство Philips, Нидерланды. Положение пациента было лежа на спине головой по направлению к магниту (на спине головой вперед). Пациент размещался над катушкой для позвоночника, а катушка для туловища устанавливалась над верхней половиной живота (охватывая область от соска до гребня подвздошной ости). Пациент проходил инструктаж о методике задержки дыхания на протяжении сбора пакетов изображений. Первично для планирования последовательности выполнялись снимки в 3 плоскостях TrueFISP. Это быстрые единичные короткие снимки, с 25 секундной выдержкой. Блок располагался, пересекая печень. Срезы полностью покрывали всю поджелудочную железу, распространяясь от верхушки сердца до нижнего изгиба двенадцатиперстной кишки.

С целью установления наличия и особенностей сопутствующих ДЭП состояний и осложнений в наряду с указанными выше исследованиями проводили осмотры больных специалистами смежного профиля (кардиолог, невролог, нефролог, офтальмолог). Учитывая важную роль хирургических осложнений панкреатита в развитии ДЭП [21; 56; 110], у всех больных проводили осмотры хирурга. При необходимости по общепринятым методикам выполняли соответствующие дополнительные клинико-лабораторные и инструментальные исследования (определение альбуминурии, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, оценка разных видов чувствительности и др.); стадии коморбидных поражений устанавливались на основании общепринятых классификаций.

Как упоминалось выше, исходно под проспективным наблюдением находились 133 больных, у которых диагноз панкреатита и развившегося на

его фоне ДЭП соответствовал действующим отечественным и международным Рекомендациям [3; 7; 35; 36; 168]. У этих больных предполагалось выполнение исследования эффективности и безопасности различных режимов сахароснижающей терапии, протокол которого был одобрен локальной комиссией по биоэтике (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Схема протокола исследования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения у больных с ДЭП и распределение больных по его этапам

Примечания: ПЖ – поджелудочная железа, УЗИ – ультразвуковое исследование, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Однако, после учета представленных ниже 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).

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 ДЭП 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.

Критериями включения в исследование явились: возраст от 30 до 70 лет, наличие клинических проявлений ДЭП, соответствующих рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов [3], наличие СД с уровнями HbA1C  $\geq 7\%$ , наличие панкреатита, установленного на основании отечественных и международных рекомендаций [7; 30; 168], использование стандартных немедикаментозных и медикаментозных лечебных подходов, направленных на контроль клинических проявлений панкреатита и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а также немедикаментозных подходов для контроля СД, отсутствие общепринятых противопоказаний к назначению применяемых сахароснижающих средств, отсутствие низкой приверженности к врачебным рекомендациям на предыдущем этапе, наличие информированного согласия больных.

Критериями исключения из исследования были: тяжелое течение диабетических макро- и микрососудистых осложнений (включая нефропатию с уровнями скорости клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин, хроническую сердечную недостаточность III-IV функциональных классов, перенесенный в течение последних 2 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, неконтролируемую артериальную гипертонию, тяжелые нарушения ритма или проводимости), злокачественные новообразования, невозможность регулярных посещений врача.

В процессе наблюдения всем больным рекомендовали соблюдение стандартных изменений образа жизни и прием заместительных панкреатических ферментных препаратов (капсулированный панкреатин до 40-50 тысяч единиц на основной прием пищи – 3 раза в день и половинная доза на промежуточные приемы пищи, всего не менее 5 раз в сутки), анальгетики по показаниям, в случаях развития синдрома избыточного бактериального роста – антибиотики, при необходимости также назначали адекватные вазо- и кардиопротекторные лекарственные средства [14; 25; 163]. Ранее сахароснижающие препараты больные не принимали.

В зависимости от особенностей проводимого сахароснижающего лечения больные были рандомизированы (метод конвертов) на две группы (см. рисунок 2.1). В группе А (завершили исследование 37 больных) в качестве сахароснижающих применялись препараты инсулина в индивидуально подобранных дозах. В группе Б (завершили 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. У всех больных отсутствовали общепринятые противопоказания к назначению этих препаратов. Группы А и Б были сравнимы по демографическим, клинико-лабораторным и инструментальным особенностям, за исключением исходных уровней гликемии. Целевой HbA1C в обеих группах составлял от 6,5 до 7-7,5 % [3; 35].

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 [163; 185]. С учетом опасности развития лактатацидоза при использовании метформина в процессе лечения тщательно контролировали уровни креатинина сыворотки

крови. Продолжительность наблюдения была  $10,6 \pm 2,7$  мес.

Для удобства учета и обработки данных, получаемых в процессе наблюдения за лицами с ДЭП (включая как вошедших в рандомизированное исследование эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов, так и не включенных в это исследование) была разработана формализованная карта больного (см. рисунок 2.2).

**Формализованная карта истории болезни N \_\_\_\_**

<b>Анкета, демография</b> Паспортные данные, пол, возраст, ИМТ	<b>Характеристика особенностей панкреатита</b> Острый / рецидивирующий / давность Хронический панкреатит / давность Алкогольная / билиарнозависимая этио Болевой синдром / диарея / мальабсорция	<b>ДЭП:</b> Давность / HbA1C / гипогликемия / коморбидность		
<b>Общеклинические и биохимические:</b> Гемоглобин / глюкоза / креатинин / СКФ / билирубин/ аминотрансферазы / липиды	<b>НОМА-IR</b> НОМА-В	<b>Панкреатическая фекальная эластаза</b>	<b>УЗИ / КТ / МРТ</b>	<b>В4-СРБ / ФНО- / ИЛ-6 / VEGF / цис- татин С</b>
<b>Исследование эффективности и безопасности сахароснижающего лечения больных с ДЭП</b>				<b>Приверженность</b>
<b>Критерии включения</b> _____	<b>Критерии исключения</b> _____	<b>Препараты инсулинов</b> дозы / режим применения / переносимость	<b>Метформин</b> дозы / режим применения / переносимость	<b>Лечение панкреатита</b> ИОЖ / ферменты / ...
<b>Оценка эффективности лечения:</b> HbA1C / дозы сахароснижающих средств / госпитализация в эндокринологию		<b>Оценка безопасности лечения</b> эпизоды гипогликемии / желудочно-кишечные побочные эффекты / рецидивы панкреатита / снижение СКФ на >30% от исходной величины		

Рисунок 2.2 – Схема формализованной карты истории болезни лиц с ДЭП

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В нее входили анкетные и демографические данные, характеристики особенностей панкреатита и ДЭП, данные общеклинических, биохимических исследований, значения метаболических индексов, концентрации изучавшихся биомаркеров, характеристика использованных лечебных режимов, данные об их эффективности и безопасности. Затем данные из формализованных карт переносились в электронные таблицы Microsoft Excel

2007, которые в дальнейшем использовались для математической обработки результатов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007 [11; 13]. Статистическую обработку материала проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программе Microsoft Excel 2007.

Описательные характеристики представляли в виде средних  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении. Категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для изучения статистической значимости различий непрерывных значений при парных сравнениях применяли (в том числе для выборок с различной численностью наблюдений): в случае нормального распределения признаков – t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для установления критериев прогнозирования течения ДЭП, развившегося на фоне эпизодов острого и хронического панкреатита, а также критериев эффективности и безопасности выбора оптимальных сахароснижающих лекарственных средств у лиц с ДЭП применяли критерий  $\phi$  – угловое преобразование Фишера с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности, а также критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат Пирсона). В качестве независимых переменных использовали исходные демографические и клинические особенности больных с ДЭП, а также данные их лабораторного и инструментального обследования. Различия считали статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## **2.2 Характеристика больных**

В исследование вошли 133 больных с ДЭП; контрольные группы составили 30 больных с СД 2 типа и 30 практически здоровых лиц. Как в

основную, так и в обе контрольные группы входили соответствующие лица, последовательно обращавшиеся в лечебные учреждения (ГБУ ДНР Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина и ГБУЗ ДНР «Городская клиническая больница № 7 г. Донецка») с целью обследования и лечения. Обе контрольные группы были сравнимы между собой по полу и возрасту.

На рисунке 2.3 показано подразделение лиц с ДЭП, вошедших в основную группу, в зависимости от особенностей их анамнеза.

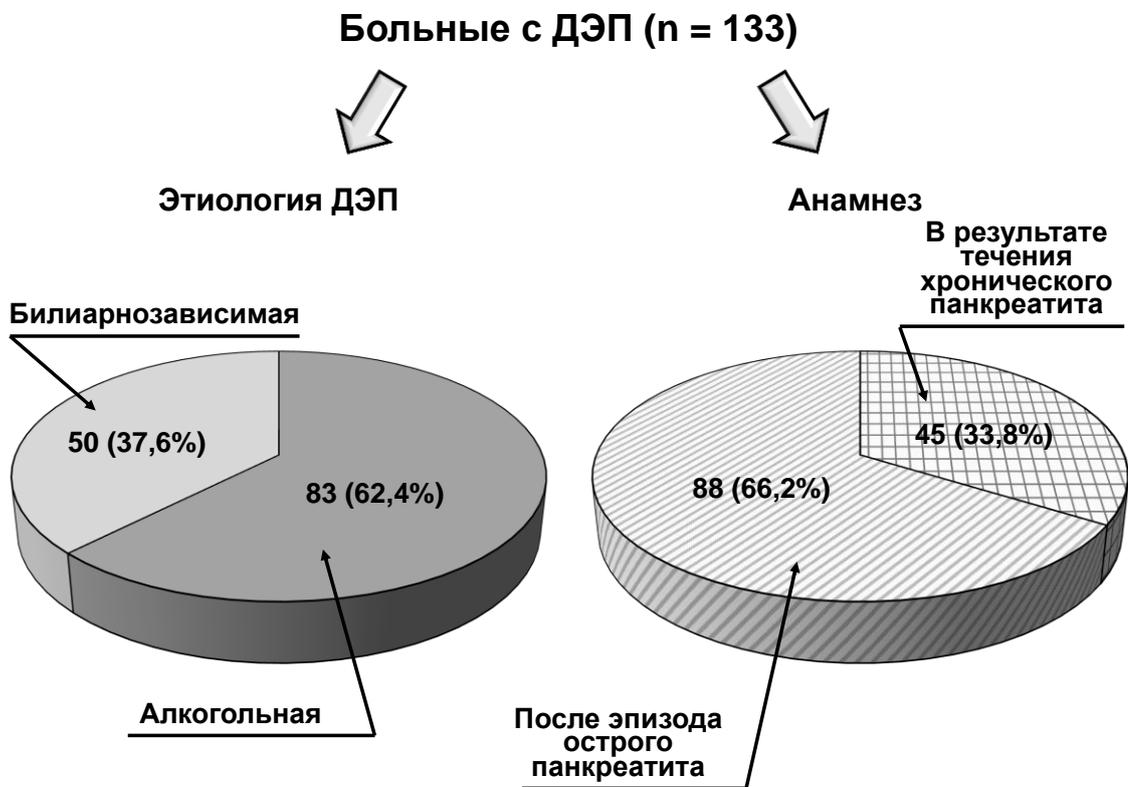


Рисунок 2.3 – Подразделение больных с ДЭП в зависимости от его формы и особенностей анамнеза, абсолютное количество (% от общего количества)

Алкогольная этиология ДЭП была представлена в 62,4% наблюдений, билиарнозависимая – в 37,6%. В 66,2% случаях диабет развился после эпизода острого, и в 33,8% – в результате течения хронического панкреатита.

У многих из наблюдавшихся в данном исследовании больных с ДЭП

имели место различные, ассоциированные с диабетом макро- и микрососудистые нарушения и коморбидность (Рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Доли лиц с различными ассоциированными с ДЭП макро- и микрососудистыми нарушениями и коморбидными состояниями среди 133 лиц с ДЭП, абсолютное количество (% от общего количества)

Анализируя эти данные, автор отдает себе отчет в сложности выделения связанных с диабетом нарушений у такого многогранного контингента больных, как лица с ДЭП, где целый ряд нарушений (в частности, сердечно-сосудистые, полинейропатия, стеатоз печени) могут иметь сочетанную природу, например, быть с одной стороны следствием сопряженных с диабетом метаболических нарушений и с другой стороны результатом комплекса негативных патофизиологических факторов, зависящих от злоупотребления алкоголем и курения.

В целом, среди больных с ДЭП различные связанные с диабетом макро- и микрососудистые нарушения и коморбидность были в 88,7 % наблюдений,

причем у большинства этих лиц такие нарушения были представлены в виде различных комбинаций. Среди макрососудистых осложнений имелись перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе в 27,8 % случаев, мозговой инсульт в анамнезе – в 19,5 %, поражения периферических артерий – в 50,3 %, клинические проявления хронической сердечной недостаточности были в 16,5 % наблюдений, различные варианты фибрилляции предсердий – в 14,3 %. Микрососудистые нарушения были представлены в целом в 54,9 % наблюдений, в том числе нефропатией – в 29,3 %, ретинопатией – в 39,8 %, полинейропатией – в 41,4 % случаев. Среди сопутствующих коморбидных состояний отмечались артериальная гипертония в 64,7 % случаев, гипотиреоз – в 14,3 % и стеатоз печени – в 36,8 % случаев.

Таблица 2.1 демонстрирует сравнение долей лиц с различными демографическими, анамнестическими и некоторыми клинико-лабораторными особенностями среди больных с ДЭП (как в целом, так и с выделением его алкогольной и билиарной форм), с СД 2 типа, а также здоровых лиц. Как показано, лица из группы ДЭП демонстрировали статистически значимые отличия от лиц с СД 2 типа и от группы здоровых по всем проанализированным в ней показателям. При этом среди больных с ДЭП в сравнении с лицами с СД 2 типа и здоровыми достоверно более высокими оказались доли мужчин (соответственно 72,1 % против 46,6 % и 46,6 %,  $p=0,03$ ), людей с низким индексом массы тела (27,8 % против 6,7 % и 3,3 %,  $p=0,02$ ), с уровнем HbA1C  $>8$  % (69,9 % против 36,7 % и 0 %,  $p=0,02$ ), гликемией натощак  $>10$  ммоль/л (49,6 % против 20,0 % и 0 %,  $p=0,01$ ), эпизодами гипогликемии за последние 2 недели – как 1-2 типов (40,6 % против 23,3 % и 0 %,  $p=0,02$ ), так и 3 типа (21,1 % против 10,0 % и 0 %,  $p=0,03$ ), использующих  $> 30$  единиц инсулина в сутки (34,6 % против 6,7 % и 0 %,  $p = 0,02$ ), курящих (69,9 % против 23,3 % и 26,7 %), в т.ч. со стажем

Таблица 2.1 – Характеристика лиц с ДЭП и контрольных групп, абсолютное количество больных (%)

Показатели	ДЭП			СД 2 типа (n = 30)	Здоровые (n = 30)
	Алкогольная (n = 83)	Билиарнозависимая (n = 50)	Всего (n = 133)		
Количество мужчин	72 (86,7) * ** †	24 (48,0)	96 (72,1) * †	14 (46,6)	14 (46,6)
Возраст > 60 лет	33 (39,8) * ** †	31 (62,0)	64 (48,1) * †	22 (73,3)	20 (66,7)
Давность диабета > 4 лет	27 (32,5) * **	26 (52,0) *	53 (39,8) *	22 (73,3)	0
ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	32 (38,6) * ** †	5 (10,0)	37 (27,8) * †	2 (6,7)	1 (3,3)
НbA1C > 8%	65 (78,3) * **	28 (56,0) *	93 (69,9) *	11 (36,7)	0
Гликемия натощак > 10 ммоль/л	48 (57,8) * **	18 (36,0) *	66 (49,6) *	6 (20,0)	0
Гипогликемия за последние 2 недели: 1-2 типов 3 типа	37 (44,6) *	17 (34,0) *	54 (40,6) *	7 (23,3)	0
	18 (21,7) *	10 (20,0) *	28 (21,1) *	3 (10,0)	
Микрососудистые осложнения диабета	45 (54,2) *	28 (56,0)	73 (54,9) *	19 (63,3)	0
Доза инсулина > 30 единиц в сутки	35 (42,2) * **	11 (22,0) *	46 (34,6) *	2 (6,7)	0
Курение: всего > 10 пачко-лет	71 (85,5) * ** †	22 (44,0) * †	93 (69,9) * †	7 (23,3)	8 (26,7)
	67 (80,7) * ** †	14 (28,0) * †	81 (60,9) * †	4 (13,3)	5 (16,7)
СД 2 типа в семье	15 (18,1) * **	19 (38,0) * †	34 (25,6) * †	16 (53,3) †	4 (13,4)
> 2 доз /сут этанола в течение последнего 1 года	58 (69,9) * **	6 (12,0) *	64 (48,1) *	1 (3,3)	0
Операции на поджелудочной железе в анамнезе	49 (59,0) * **	24 (48,0) *	73 (54,9) *	2 (6,7)	0

Примечания: \* – различия в сравнении с группой СД 2 типа достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия между группами с алкогольной и билиарнозависимой этиологией ДЭП достоверны,  $p < 0,05$ ; † – различия с группой здоровых лиц достоверны,  $p < 0,05$ .

курения >10 пачко-лет (60,9 % против 13,3 % и 16,7 %,  $p=0,01$ ), употребляющих > 2 доз этанола в сутки за последний год (48,1 % против 3,3 % и 0 %,  $p=0,017$ ), переносивших ранее хирургическое вмешательство на поджелудочной железе (54,9 % против 6,7 % и 0 %,  $p=0,01$ ).

Кроме того, среди лиц с ДЭП статистически значимо ниже, чем в группе с СД 2 типа были доли больных в возрасте > 60 лет (соответственно 48,1 % против 73,3 %,  $p = 0,045$ ), с давностью диабета > 4 лет (39,8 % против 73,3 %,  $p = 0,02$ ), с микрососудистыми осложнениями диабета (54,9 % против 63,3 %,  $p = 0,045$ ), а также с наличием СД 2 типа в семейном анамнезе (25,6 % против 53,3 %,  $p = 0,03$ ).

Представляет интерес сравнение перечисленных показателей между группами больных с алкогольной и билиарнозависимой этиологией ДЭП (см. таблицу 2.1). Среди лиц с алкогольной этиологией ДЭП, в отличие от билиарнозависимой, доминировали мужчины (86,7 % против 48,0 %,  $p = 0,04$ ), чаще были представлены лица с низким индексом массы тела (38,6 % против 10,0 %,  $p = 0,035$ ), с уровнем HbA1C > 8 % (78,3 % против 56,0 %,  $p = 0,027$ ), гликемией натощак > 10 ммоль/л (57,8 % против 36,0 %,  $p = 0,03$ ), с потребностью в инсулине > 30 единиц в сутки (42,2 % против 22,0 %,  $p=0,03$ ), с курением (85,5 % против 44,0 %,  $p = 0,02$ ), в т.ч. с его стажем >10 пачко-лет (80,7 % против 28,0 %,  $p = 0,01$ ), употребляющих > 2 доз этанола в сутки в течение последнего года (69,9 % против 12,0 %,  $p = 0,01$ ), а также переносивших ранее хирургическое вмешательство на поджелудочной железе (59,0 % против 48,0 %,  $p = 0,04$ ). Между группами больных с разной этиологией ДЭП не было отмечено различий в частоте эпизодов гипогликемии, а также в долях лиц с микрососудистыми осложнениями диабета,  $p > 0,05$ . У больных с алкогольной этиологией ДЭП ниже, чем у лиц с билиарнозависимой, оказалась частота тех, кто имел возраст > 60 лет (39,8 % против 62,0 %,  $p = 0,03$ ), давность диабета > 4 лет (32,5 % против 52,0 %,  $p=0,04$ ) и СД 2 типа в анамнезе (18,1 % против 38,0 %,  $p = 0,02$ ).

В таблице 2.2 показаны средние значения некоторых клинико-лабораторных показателей у обследованных лиц. Как видно из этой таблицы, больные с ДЭП демонстрировали существенные отличия по многим из представленных параметров в сравнении не только со здоровыми, но и с лицами с СД 2 типа. Так, у больных с ДЭП средние значения возраста ( $54,8 \pm 9,5$  лет) были ниже ( $p = 0,02$ ), чем у лиц с СД 2 типа ( $65,2 \pm 14,1$  лет) и здоровых ( $66,8 \pm 12,4$  лет), уровни индекса массы тела ( $27,3 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup>) – ниже ( $p = 0,03$ ), чем при СД 2 типа ( $32,4 \pm 2,5$  кг/м<sup>2</sup>), давность диабета ( $3,68 \pm 1,14$  лет) – также ниже ( $p = 0,04$ ), чем при СД 2 типа ( $6,71 \pm 2,32$  лет). При ДЭП достоверно выше, чем у здоровых лиц, но без отличий от величин у больных с СД 2 типа оказались значения систолического артериального давления (АД) (соответственно  $154,7 \pm 25,8$ ,  $136,5 \pm 15,7$  и  $151,3 \pm 26,2$  мм рт. ст.,  $p = 0,01$ ) и диастолического АД (соответственно  $92,8 \pm 14,7$ ,  $83,1 \pm 11,2$  и  $93,6 \pm 13,5$  мм рт. ст.,  $p = 0,02$ ). Среди больных с ДЭП статистически значимо более высокими в сравнении как со здоровыми, так и с лицами с СД 2 типа были средние значения уровня глюкозы в крови (соответственно  $13,6 \pm 3,6$ ,  $4,91 \pm 0,43$  и  $8,61 \pm 1,24$  ммоль/л,  $p = 0,01$ ), HbA1C ( $9,61 \pm 2,27$ ,  $6,08 \pm 0,29$  и  $7,86 \pm 1,44$  %,  $p = 0,01$ ), креатинина ( $131,7 \pm 26,5$ ,  $113,8 \pm 25,2$  и  $120,4 \pm 22,5$  мкмоль/л,  $p = 0,001$ ), мочевой кислоты ( $381,5 \pm 49,4$ ,  $318,7 \pm 43,5$  и  $364,6 \pm 50,4$  мкмоль/л,  $p = 0,02$ ), триглицеридов ( $1,96 \pm 0,34$ ,  $1,64 \pm 0,25$  и  $1,89 \pm 0,28$  ммоль/л,  $p = 0,03$ ), аспартатаминотрансферазы ( $39,8 \pm 6,3$ ,  $25,4 \pm 5,1$  и  $30,7 \pm 5,2$  Ед/л,  $p = 0,04$ ) и аланинаминотрансферазы ( $36,1 \pm 5,9$ ,  $26,5 \pm 4,7$  и  $32,3 \pm 4,4$  Ед/л,  $p = 0,04$ ). При ДЭП отчетливо ниже в сравнении с лицами с СД 2 типа, но достоверно выше, чем у здоровых, оказались уровни индекса НОМА-IR ( $3,82 \pm 0,76$ ,  $5,44 \pm 1,41$  и  $2,14 \pm 0,83$ ,  $p = 0,02$ ). Величины индекса НОМА-В при ДЭП были сравнимы с таковыми при СД 2 типа, но отчетливо ниже, чем у здоровых ( $62,5 \pm 17,8$ ,  $57,9 \pm 18,6$  и  $89,5 \pm 20,1$ ,  $p = 0,03$ ).

При алкогольной этиологии в сравнении с билиарнозависимой статистически значимо ниже оказались средние значения возраста ( $51,5 \pm 9,6$

Таблица 2.2 – Значения клинико-лабораторных показателей у обследованных лиц, М ± стандартное отклонение

Показатели	ДЭП			СД 2 типа (n = 30)	Здоровые (n = 30)
	Алкогольная (n = 83)	Билиарнозависимая (n = 50)	Всего (n = 133)		
Возраст, лет	51,5 ± 9,6 * ** ф	60,4 ± 8,8 * ф	54,8 ± 9,5 * ф	65,2 ± 14,1	66,8 ± 12,4
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,6 ± 2,2 * ** ф	31,8 ± 2,7 ф	27,3 ± 3,4 *	32,4 ± 2,5 ф	28,4 ± 2,7
Давность диабета, лет	3,05 ± 0,83 * **	4,72 ± 1,73 *	3,68 ± 1,14 *	6,71 ± 2,32	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	151,1 ± 23,5 * ** ф	160,7 ± 24,8 * ф	154,7 ± 25,8 ф	151,3 ± 26,2 ф	136,5 ± 15,7
Диастолическое АД, мм рт.ст.	89,4 ± 13,1 * ** ф	98,4 ± 14,2 * ф	92,8 ± 4,7 ф	93,6 ± 13,5 ф	83,1 ± 11,2
Глюкоза, ммоль/л	14,7 ± 4,8 * ** ф	11,7 ± 3,4 * ф	13,6 ± 3,6 * ф	8,61 ± 1,24 ф	4,91 ± 0,43
НbA1C, %	9,74 ± 2,14 * ** ф	9,39 ± 1,79 * ф	9,61 ± 2,27 * ф	7,86 ± 1,44 ф	6,08 ± 0,29
НОМА-IR	3,77 ± 0,72 * ** ф	3,89 ± 0,69 * ф	3,82 ± 0,76 * ф	5,44 ± 1,41 ф	2,14 ± 0,83
НОМА-B	59,3 ± 18,5 * ** ф	67,8 ± 17,6 * ф	62,5 ± 17,8 ф	57,9 ± 18,6 ф	89,5 ± 20,1
Креатинин, мкмоль/л	138,4 ± 29,1 * ** ф	120,6 ± 26,5 * ф	131,7 ± 26,5 * ф	120,4 ± 22,5 ф	113,8 ± 25,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	378,6 ± 45,7 * ф	386,3 ± 47,1 * ф	381,5 ± 49,4 * ф	364,6 ± 50,4 ф	318,7 ± 43,5
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,19 ± 0,32 * **	3,45 ± 0,36 * ф	3,39 ± 0,30 * ф	3,72 ± 0,44 ф	3,21 ± 0,23
Триглицериды, ммоль/л	2,05 ± 0,36 * ** ф	1,81 ± 0,40 ф	1,96 ± 0,34 * ф	1,89 ± 0,28 ф	1,64 ± 0,25
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	43,3 ± 6,1 * ** ф	33,9 ± 5,7 ф	39,8 ± 6,3 * ф	30,7 ± 5,2 ф	25,4 ± 5,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	40,4 ± 6,0 * ** ф	28,9 ± 5,1	36,1 ± 5,9 * ф	32,3 ± 4,4 ф	26,5 ± 4,7

Примечания: \* - различия в сравнении с группой СД 2 типа достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия между группами с алкогольной и билиарной формами ДЭП достоверны,  $p < 0,05$ ; ф - различия с группой здоровых лиц достоверны,  $p < 0,05$ .

против  $60,4 \pm 8,8$  лет,  $p = 0,03$ ), индекса массы тела ( $24,6 \pm 2,2$  против  $31,8 \pm 2,7$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ), давности диабета ( $3,05 \pm 0,83$  против  $4,72 \pm 1,73$  лет,  $p=0,035$ ), уровней систолического АД ( $151,1 \pm 23,5$  против  $160,7 \pm 24,8$  мм рт.ст.,  $p = 0,02$ ) и диастолического АД ( $89,4 \pm 13,1$  против  $98,4 \pm 14,2$  мм рт.ст.,  $p = 0,015$ ), значения индексов НОМА-IR ( $3,77 \pm 0,72$  против  $3,89 \pm 0,69$ ,  $p = 0,04$ ) и НОМА-B ( $59,3 \pm 18,5$  против  $67,8 \pm 17,6$ ,  $p = 0,03$ ), липопротеинов низкой плотности ( $3,19 \pm 0,32$  против  $3,45 \pm 0,36$  ммоль/л,  $p = 0,04$ ).

Но у них достоверно выше были уровни содержания глюкозы крови ( $14,7 \pm 4,8$  против  $11,7 \pm 3,4$  ммоль/л,  $p = 0,035$ ), HbA1C ( $9,7 \pm 42,14$  против  $9,39 \pm 1,79$  %,  $p=0,045$ ), креатинина ( $138,4 \pm 29,1$  против  $120,6 \pm 26,5$  мкмоль/л,  $p = 0,01$ ), триглицеридов ( $2,05 \pm 0,36$  против  $1,81 \pm 0,40$  ммоль/л,  $p = 0,04$ ), аспаратаминотрансферазы ( $43,3 \pm 6,1$  против  $33,9 \pm 5,7$  Ед/л,  $p = 0,02$ ) и аланинаминотрансферазы ( $40,4 \pm 6,0$  против  $28,9 \pm 5,1$  лет,  $p = 0,02$ ). Различий в концентрациях мочевой кислоты в крови между группами лиц с алкогольной и билиарной формами ДЭП выявлено не было,  $p > 0,05$ .

На рисунке 2.5 представлены средние значения уровней панкреатической фекальной эластазы у 52 больных с ДЭП (с выделением его билиарнозависимой и алкогольной этиологии) в сравнении с 20 лицами с СД 2 типа и с 20 здоровыми.

Как видно из этого рисунка, среди больных с ДЭП величины этого показателя ( $148,2 \pm 31,5$  мкг/г) 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),  $p = 0,01$ . Также имелись отличия в уровнях панкреатической фекальной эластазы в зависимости от этиологии ДЭП. Так, величина этого показателя у больных с алкогольной этиологией ДЭП ( $125,4 \pm 29,7$  мкг/г) оказалась отчетливо ниже таковой у лиц с билиарнозависимой ( $167,7 \pm 27,6$  мкг/г),  $p = 0,02$ , что отражает различия между этими ними в степени нарушения экзокринной функции поджелудочной железы.

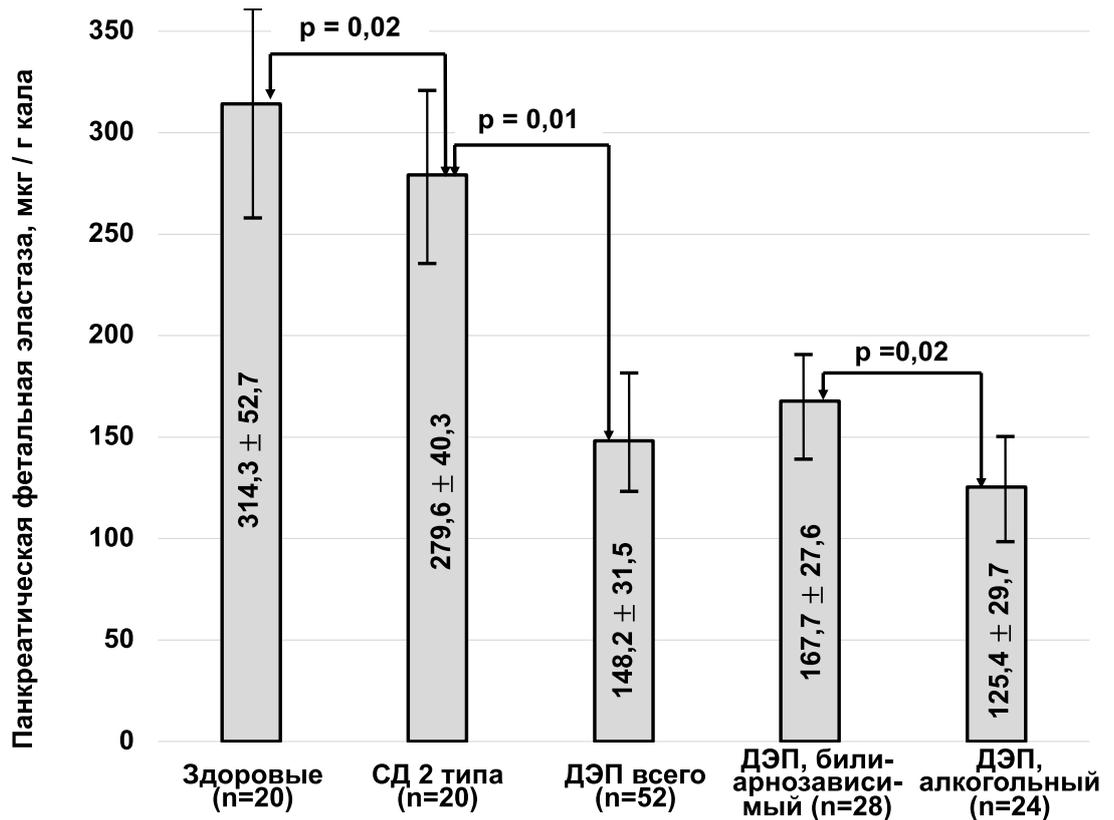


Рисунок 2.5 – Уровни панкреатической фекальной эластазы у больных с ДЭП, СД 2 типа и здоровых,  $M \pm$  стандартное отклонение

Примечание. Достоверность различий между группами указана стрелками,  $p < 0,05$

УЗИ органов брюшной полости проводили всем больным с ДЭП. Те или иные структурные нарушения поджелудочной железы были выявлены при этом исследовании во всех случаях ДЭП, при этом между группами больных с билиарнозависимой и с алкогольной этиологией доли некоторых из выявленных изменений имели статистически значимые отличия (Таблица 2.3). В целом среди больных с ДЭП при проведении абдоминального УЗИ увеличение размера поджелудочной железы 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

Таблица 2.3 – Некоторые особенности, выявленные при абдоминальном УЗИ у лиц с ДЭП в целом и при его билиарной и алкогольной формах, абсолютное количество (% от общего количества в группе)

Показатели	ДЭП всего (n = 133)	Билиарно- зависимая (n = 50)	Алкогольная (n = 83)
Увеличение размера ПЖ	51 (38,3)	18 (36,0)	33 (39,8)
Уменьшение размера ПЖ	48 (36,1)	11 (22,0)	37 (44,6) *
Повышение эхогенности ПЖ	10 (7,5)	3 (6,0)	7 (8,4)
Снижение эхогенности ПЖ	82 (61,7)	21 (42,0)	61 (73,4) *
Неровность контура ПЖ	104 (78,2)	38 (76,0)	66 (79,3)
Неоднородность структуры ПЖ	93 (69,9)	30 (60,0)	63 (47,4) *
Расширение Вирсунгова протока	53 (39,8)	15 (30,0)	38 (45,8) *
Кисты / псевдокисты	26 (19,5)	5 (10,0)	21 (25,3) *
Кальцификаты паренхимы ПЖ	31 (23,3)	11 (22,0)	20 (24,1)
Липоматоз ПЖ	19 (14,3)	13 (26,0)	6 (7,2)
Псевдотуморозный панкреатит	9 (6,8)	4 (8,0)	5 (6,0)
Свободная жидкость в брюшной полости / сальниковой сумке	19 (14,3)	4 (8,0)	15 (18,1) *
Расширение холедоха	47 (35,3)	33 (66,6)	14 (16,9) *
Конкременты желчного пузыря	41 (30,8)	34 (68,0)	7 (8,4) *
Стеатоз печени	49 (36,8)	23 (46,0)	26 (31,3) *

Примечания: ПЖ – поджелудочная железа; \* – различия между группами с билиарной и алкогольной формами ДЭП достоверны,  $p < 0,05$ .

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. При сравнении долей лиц с различными ультразвуковыми

особенностями между группами с разными формами ДЭП отмечено, что среди больных с алкогольной формой ДЭП в сравнении с билиарной формой отчетливо выше были доли тех, кто демонстрировал уменьшение размера поджелудочной железы (44,6 % против 22,0 %,  $p = 0,03$ ), снижение ее экзогенности (73,4 % против 42,0 %,  $p = 0,045$ ), расширение Вирсунгова протока (45,8 % против 30,0 %,  $p = 0,02$ ), наличие кист / псевдокист железы (25,3 % против 10,0 %,  $p = 0,03$ ), наличие свободной жидкости в брюшной полости / сальниковой сумке (18,1 % против 8,0 %,  $p = 0,032$ ). Однако у лиц с билиарнозависимой этиологией ДЭП в сравнении с алкогольной отчетливо выше были доли имевших неоднородность структуры поджелудочной железы (60,0 % против 47,4 %,  $p = 0,02$ ), расширение холедоха (66,6 % против 16,9 %,  $p = 0,01$ ), конкременты желчного пузыря (68,0 % против 8,4 %,  $p = 0,003$ ), стеатоз печени (46,0 % против 31,3 %,  $p = 0,04$ ).

Таблица 2.4 – Особенности структуры ПЖ [70] у больных с ДЭП, СД 2 типа и здоровых по данным МСКТ, абсолютное количество (% от общего количества в группе)

Показатели	ДЭП (n = 97)	СД 2 типа (n = 20)	Здоровые (n = 20)
Увеличение размера ПЖ	43 (44,3) **	2 (10,0)	0
Уменьшение размера ПЖ	45 (46,3) **	1 (5,0)	0
Уплотнение паренхимы ПЖ	84 (85,6) **	4 (20,0)	0
Неоднородность структуры ПЖ	49 (50,5) * **	6 (30,0) *	2 (10,0)
Расширение Вирсунгова протока	34 (35,1) * **	3 (15,0) *	1 (5,0)
Кисты / псевдокисты	20 (20,6) * **	2 (10,0) *	1 (5,0)
Кальцификаты	23 (23,7) * **	1 (5,0)	1 (5,0)

Примечания: ПЖ – поджелудочная железа; \* – различия в сравнении с группой здоровых достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия в сравнении с группой лиц с СД 2 типа достоверны,  $p < 0,05$ .

МСКТ с внутривенным усилением выполняли у 97 лиц с ДЭП, 20 больных с СД 2 типа и у 20 здоровых лиц. В таблице 2.4 представлена информация о выявлении различных особенностей структуры ПЖ [70] в разных категориях обследованных. Как видно из этой таблицы, среди больных с ДЭП имели место существенные отличия от групп сравнения в долях лиц, имевших различные изменения структуры поджелудочной железы по данным МСКТ. Так, у них статистически значимо более высокими, чем в группах с СД 2 типа и здоровых лиц оказались доли тех, кто имел увеличение размера железы (соответственно 44,3 %, 10,0 % и 0 %,  $p = 0,01$ ) и ее уменьшение (соответственно 46,3 %, 5,0 % и 0 %,  $p = 0,02$ ), ее уплотнение (соответственно 85,6 %, 20,0 % и 0 %,  $p = 0,01$ ), неоднородность структуры железы (50,5 %, 30,0 % и 10,0 %,  $p = 0,02$ ), расширение Вирсунгова протока (35,1 %, 15,0 % и 5,0 %,  $p = 0,02$ ), а также тех, у кого при этом исследовании выявлялись кисты / псевдокисты ПЖ (20,6 %, 10,0 % и 5,0 %,  $p = 0,04$ ) и кальцификаты в ней (23,7 %, 5,0 % и 5,0 %,  $p = 0,03$ ). Те или иные изменения структуры поджелудочной железы по данным МСКТ имели место у всех обследованных лиц с ДЭП.

Рисунок 2.6 иллюстрирует сравнение средних величин плотности ткани ПЖ, оцениваемой при МСКТ с внутривенным усилением [70], у лиц обследованных групп. Как видно из этого рисунка, средние уровни этого параметра в группах больных с СД 2 типа и здоровых статистически значимо не различались, составив соответственно  $68,4 \pm 7,1$  и  $64,2 \pm 5,9$  ед Ну,  $p > 0,05$ . В то же время, среди больных с ДЭП плотность ткани ПЖ оказалась статистически значимо более высокой ( $77,6 \pm 5,4$  ед Ну) в сравнении как со здоровыми, так и с лицами с СД 2 типа,  $p = 0,03$ . Среди больных с алкогольной этиологией ДЭП значения плотности ткани ПЖ по данным МСКТ с внутривенным усилением также оказались выше, чем у лиц с билиарнозависимым ДЭП, соответственно  $84,5 \pm 7,3$  ед Ну и  $67,3 \pm 5,8$  ед Ну,  $p = 0,04$ .

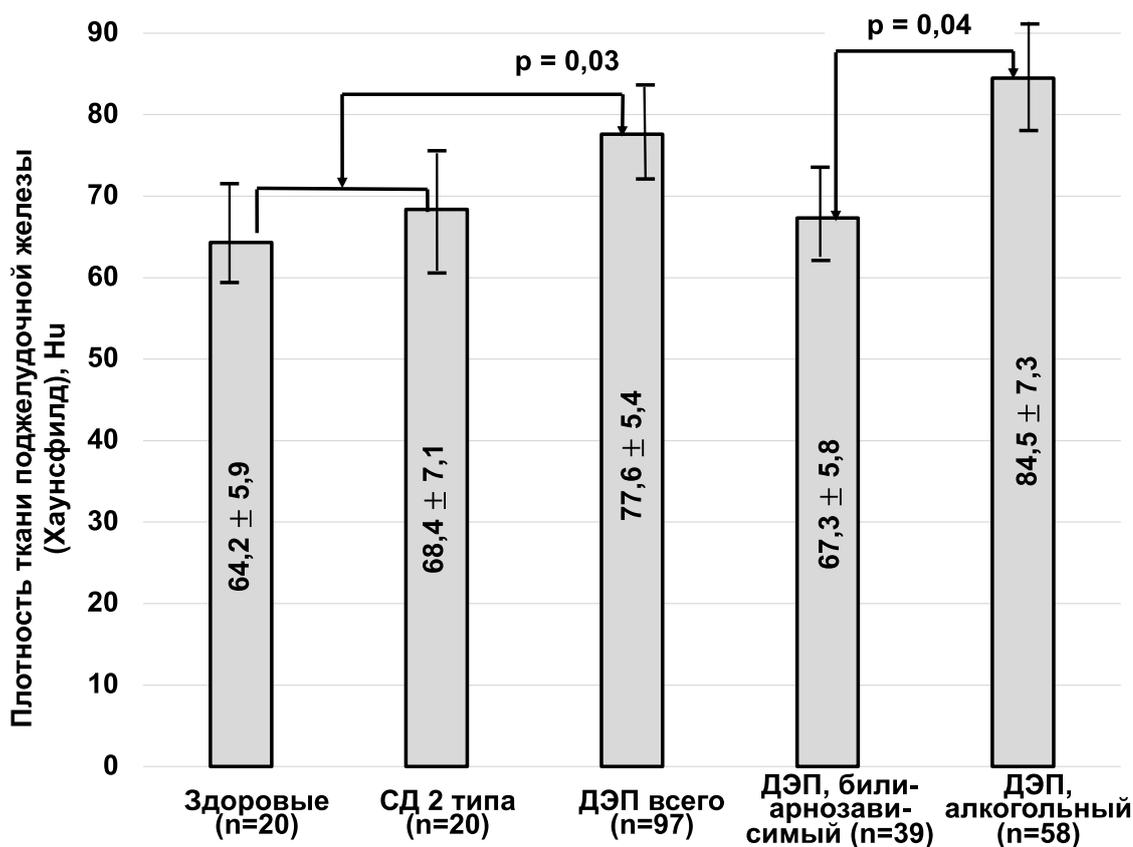


Рисунок 2.6 – Значения плотности ткани ПЖ, оцениваемой при МСКТ [70] у обследованных лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Примечание. Достоверность различий между группами указана стрелками,  $p < 0,05$

При ДЭП также отмечались и отчетливые изменения структуры ПЖ по данным МРТ, которую проводили у 27 больных; результаты этого исследования представлены в таблице 2.5. Как видно из этой таблицы, выявлявшиеся при МРТ изменения структуры ПЖ в целом соответствовали тем, которые были представлены ранее для других инструментальных исследований, они были представлены увеличением объема железы 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 / фасции в 55,5 %. Следует отметить, что те или иные структурные изменения железы имели все 27 больных, которым

выполнялось МРТ, причем во многих случаях степень выраженности этих нарушений была значительной.

Таблица 2.5 – Изменения ПЖ у больных с ДЭП по данным МРТ, абсолютное количество (% от общего количества в группе)

Показатели	ДЭП (n = 27)
Увеличение объема ПЖ (локальное, диффузное)	14 (51,6)
Уменьшение объема ПЖ (атрофия паренхимы)	11 (40,7)
Диффузное снижение интенсивности МРТ-сигнала	5 (18,5)
Расширение Вирсунгова протока	10 (37,0)
Кисты / псевдокисты	9 (33,3)
Кальцификаты	13 (48,1)
Изменения в перипанкреатическом жире / фасции	15 (55,5)

Материал настоящей главы полагаем целесообразным обобщить следующим образом. Для достижения цели данной работы и решения поставленных в ней задач привлечен достаточно объемный клинический материал, включающий представительную группу больных с ДЭП, развившегося на фоне эпизодов острого и хронического панкреатита, а также адекватные группы сравнения. Наблюдение за больными велось проспективно, предусматривалось использование широкого спектра клинко-лабораторных и инструментальных исследований, в том числе в динамике. Планировалась разработка критериев прогнозирования течения ДЭП, развившегося на фоне эпизодов острого и хронического панкреатита. В структуру работы входило рандомизированное исследование эффективности и безопасности различных вариантов сахароснижающего лечения у лиц с ДЭП, протокол которого был одобрен локальной комиссией по биоэтике. Предусматривалась соответствующая статистическая обработка полученного материала. Среди вошедших в работу больных с ДЭП доминировали лица с

алкогольной его этиологией, реже была представлена билиарнозависимая природа ДЭП; примерно 2/3 случаев ДЭП развились после перенесенных эпизодов острого панкреатита, около 1/3 – в результате течения хронического панкреатита. С высокой частотой среди больных с ДЭП были представлены различные ассоциированные с диабетом макро- и микрососудистые осложнения, а также разные сопутствующие состояния. В особенности обращал на себя внимание высокий удельный вес при ДЭП сердечно-сосудистых осложнений и микрососудистых осложнений (в том числе нефропатии, ретинопатии и нейропатии). Больные с ДЭП имели целый ряд демографических, анамнестических и клинико-лабораторных отличий не только от здоровых лиц, но и от больных с СД 2 типа. Среди особенностей ДЭП можно выделить более высокий удельный вес мужчин, меньшие значения возраста и давности диабета, более высокие уровни гликемии и более значительную потребность в инсулине, более частые эпизоды гипогликемии, гипертриглицеридемию. Также выделен целый ряд особенностей, отличающих алкогольную этиологию ДЭП от его билиарнозависимой природы. Уровни панкреатической фекальной эластазы у лиц с ДЭП были отчетливо ниже, чем в группах сравнения. Анализ данных абдоминального УЗИ, МСКТ с внутривенным усилением и МРТ позволил у больных с ДЭП выявить целый ряд нарушений, характер которых соответствует лежащим в основе развития этой формы диабета поражениям поджелудочной железы.

## ГЛАВА 3

## ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ БИОМАРКЕРОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

ДЭП в широком смысле этого термина – дискретное понятие, с разнородным патогенезом и развитием диабета на фоне различных панкреатических поражений. Хотя в настоящей работе анализируется относительно более гомогенная категория больных с ДЭП (вследствие острого / хронического панкреатита, без других причин, таких как опухоли и муковисцидоз), и для этого контингента также можно говорить о неоднородности патофизиологических процессов. Хотя об активации провоспалительных цитокинов при ДЭП в литературе небольшое количество сообщений и имеется, однако данные об особенностях этих параметров в зависимости от характеристик панкреатита (билиарнозависимой или алкогольной природы, остроты), диабета (уровни гликемии, давность, метаболические индексы), а также демографических характеристик больных крайне ограничены. Данная глава представляет результаты оценки уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (И-6), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), цистатина С и антигена фактора Виллебранда (аг vWF) у 54 больных с ДЭП, у 20 больных с СД 2 типа и у 20 лиц контрольной группы.

Рисунок 3.1 представляет данные о средних значениях вч-СРБ у этих категорий обследованных (с выделением среди больных с ДЭП различных подгрупп). Как видно из этого рисунка, уровни вч-СРБ среди больных с ДЭП в целом ( $9,71 \pm 2,33$  мг/мл) оказались статистически значимо более высокими, чем у здоровых лиц ( $2,38 \pm 0,76$  мг/мл), а также у больных с СД 2 типа ( $3,94 \pm 1,13$  мг/мл),  $p = 0,001$ . При анализе уровней этого показателя в подгруппах ДЭП, не было выявлено отличий в его концентрациях между

больными, у которых ДЭП развился в результате эпизода острого панкреатита или как результат течения хронического панкреатита, величины вч-СРБ не показывали различий также в подгруппах с разной давностью диабета, разным возрастом больных и с разными значениями индекса НОМА-IR, все  $p > 0,05$ .

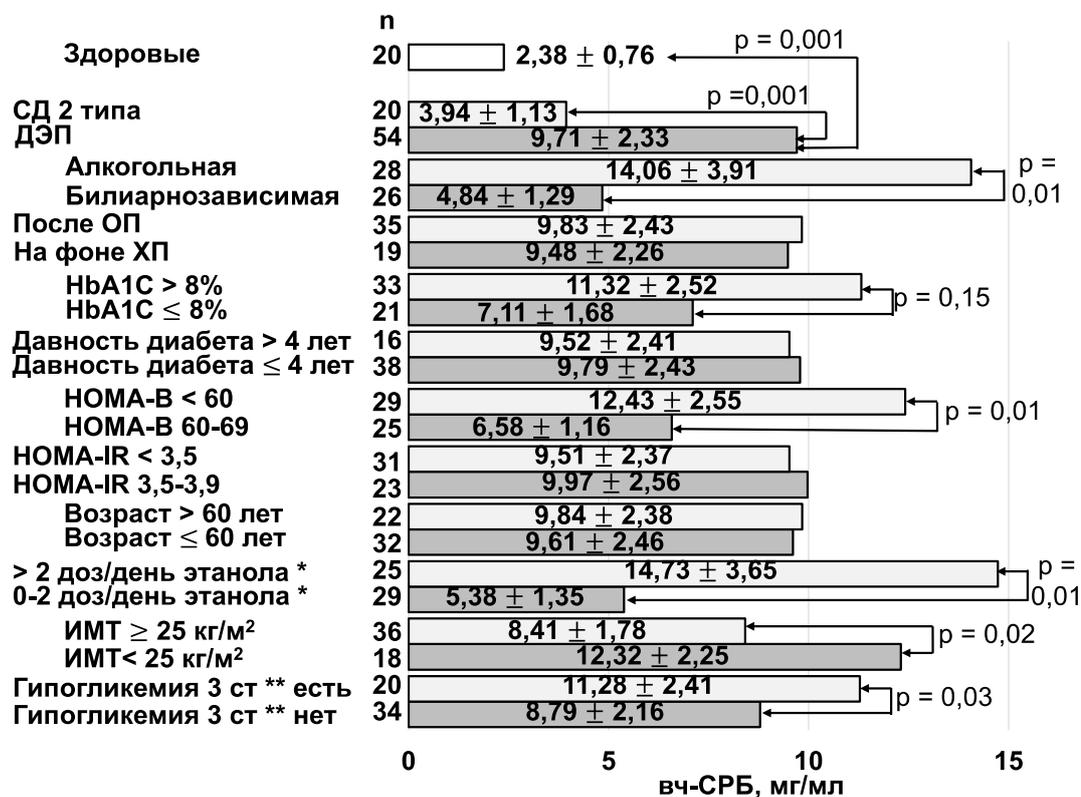


Рисунок 3.1 – Средние значения вч-СРБ, мг/мл, у обследованных лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Примечания: n, вертикальный ряд цифр – количество больных в группе / подгруппе; достоверные различия между подгруппами указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; ИМТ – индекс массы тела; \* – в течение последнего 1 года; \*\* – 3 степень гипогликемии, за последние 2 недели.

В то же время, содержание вч-СРБ оказалось статистически значимо более высоким у больных с алкогольной этиологией ДЭП в сравнении с билиарнозависимой ( $14,06 \pm 3,91$  против  $4,84 \pm 1,29$  мг/мл), при уровнях НbA1C > 8% в сравнении с его меньшими значениями ( $11,32 \pm 2,52$  против  $7,11 \pm 1,68$  мг/мл), при величинах индекса НОМА-В < 60 в сравнении с более высокими его уровнями ( $12,43 \pm 2,55$  против  $6,58 \pm 1,16$  мг/мл), при

значительном употреблении спиртного в сравнении с меньшим его использованием ( $14,73 \pm 3,65$  против  $5,38 \pm 1,35$  мг/мл), при низких величинах индекса массы тела в сравнении с более высокими ( $12,32 \pm 2,25$  против  $8,41 \pm 1,78$  мг/мл), а также у тех, кто имел эпизоды гипогликемии 3 степени за 2 недели перед исследованием, в сравнении с теми, у кого таких эпизодов не отмечалось ( $11,28 \pm 2,41$  против  $8,79 \pm 2,16$  мг/мл), все  $p < 0,05$ .

Далее среди общего количества лиц с ДЭП, у которых оценивались уровни вч-СРБ (54 человека), были выделены те, у которых его уровни оказались больше медианы ( $Me$  вч-СРБ =  $9,2$  мг/мл); таких было 26 (48,1 % от 54 обследованных). Выполнено сравнение долей лиц с этими более высокими ( $> Me$ ) уровнями вч-СРБ между различными подгруппами больных с ДЭП, результаты представлены в таблице 3.1. Доли лиц с вч-СРБ  $> Me$  значимо не различались между подгруппами больных с ДЭП в возрасте  $> 60$  лет и  $\leq 60$  лет, с развитием ДЭП после эпизода острого панкреатита и его возникновением в результате течения хронического панкреатита, а также с наличием или отсутствием СД 2 типа в семейном анамнезе, все  $p > 0,05$ .

Таблица 3.1 – Доли лиц с более высокими уровнями вч-СРБ среди больных с ДЭП, абсолютное количество (% от количества в подгруппе)

Группы обследованных	Количество больных	
	Всего в подгруппе	С вч-СРБ $> Me$
Мужчины	34	19 (55,9) ←
Женщины	20	7 (35,0) ←
Возраст $> 60$ лет	22	10 (45,5)
Возраст $\leq 60$ лет	32	16 (50,0)
HbA1C $> 8\%$	36	22 (61,1) ←
HbA1C $\leq 8\%$	18	4 (22,2) ←
Алкогольная этиология	28	18 (64,3) ←
Билиарнозависимая этиология	26	8 (30,8) ←

Продолжение таблицы 3.1

После эпизода острого панкреатита	35	18 (51,4)	
В результате течения хронического панкреатита	19	8 (42,1)	
Микрососудистые осложнения СД: есть	30	20 (66,7)	←
Микрососудистых осложнений СД: нет	24	6 (25,0)	←
Курение > 10 пачко-лет: есть	33	23 (69,7)	←
Курение ≤10 пачко-лет: нет	21	3 (14,3)	←
> 2 доз/сут этанола *	25	19 (76,0)	←
≤ 2 доз/сут этанола *	29	7 (24,1)	←
СД 2 типа в семье: есть	17	8 (47,1)	
СД 2 типа в семье: нет	37	18 (48,6)	
Доза инсулина > 30 ед/сут: есть	21	15 (71,4)	←
Доза инсулина ≤ 30 ед/сут: нет	33	11 (33,3)	←
Операции на ПЖ в анамнезе: есть	31	21 (67,7)	←
Операции на ПЖ в анамнезе: нет	23	5 (21,7)	←

Примечания: достоверные различия указаны стрелками; \* – в течение последнего 1 года.

В то же время, доли больных с более высокими (> Me) концентрациями вч-СРБ были достоверно более высокими среди мужчин в сравнении с женщинами (соответственно 55,9 % против 35,0 %,  $p = 0,02$ ), среди больных с алкогольной формой ДЭП в сравнении с его билиарной формой (64,3 % против 30,8 %,  $p = 0,02$ ), при выраженной гипергликемии в сравнении с ее менее высокими уровнями (61,1 % против 22,2 %,  $p = 0,01$ ), а также при наличии микрососудистых осложнений диабета в сравнении с их отсутствием (66,7 % против 25,0 %,  $p = 0,02$ ).

Кроме того, доли лиц с более высокими уровнями вч-СРБ оказались отчетливо выше при значительном стаже курения в сравнении с менее интенсивным курением или его отсутствием (69,7 % против 14,3 %,  $p = 0,01$ ), у лиц, использовавших > 30 единиц инсулина в сутки в сравнении с теми, у

кого интенсивность сахароснижающей терапии была менее значительной (71,4 % против 33,3 %,  $p = 0,04$ ), а также у тех, кто ранее переносил оперативные вмешательства на ПЖ в сравнении с лицами без таких вмешательств в анамнезе (67,7 % против 21,7 %,  $p = 0,02$ ).

Взаимосвязи между концентрациями вч-СРБ, с одной стороны, и рядом клинико-лабораторных особенностей больных с ДЭП, с другой стороны, были отмечены и при проведении линейного регрессионного анализа.

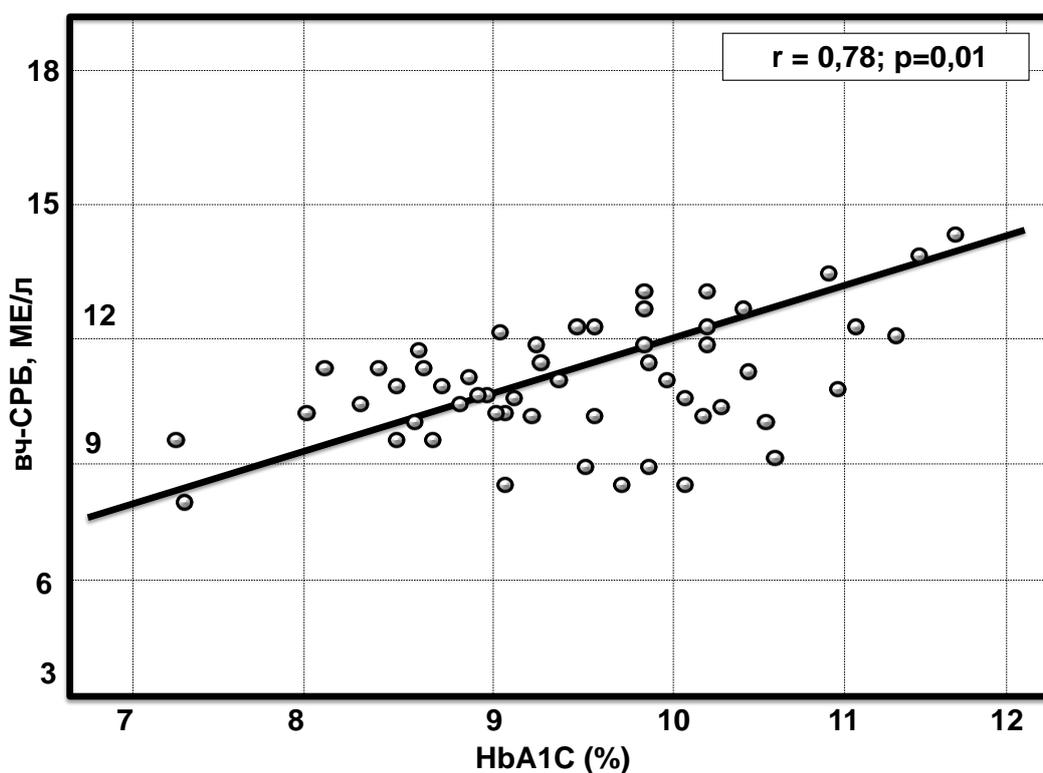


Рисунок 3.2 – Результаты линейного регрессионного анализа (диаграмма рассеяния) связи между уровнями вч-СРБ и HbA1C для 54 больных с ДЭП

Определены статистически значимые связи уровней вч-СРБ с величинами HbA1C (для всей группы лиц с ДЭП, см. рисунок 3.2;  $r = 0,78$ ,  $p = 0,01$ ), с индексом массы тела (для всех больных с ДЭП;  $r = 0,70$ ,  $p = 0,03$ ), а также с индексом НОМА-В (только для подгруппы лиц с алкогольной формой ДЭП;  $r = -0,64$ ,  $p = 0,045$ ).

Рисунок 3.3 иллюстрирует уровни TNF- $\alpha$  у обследованных лиц.

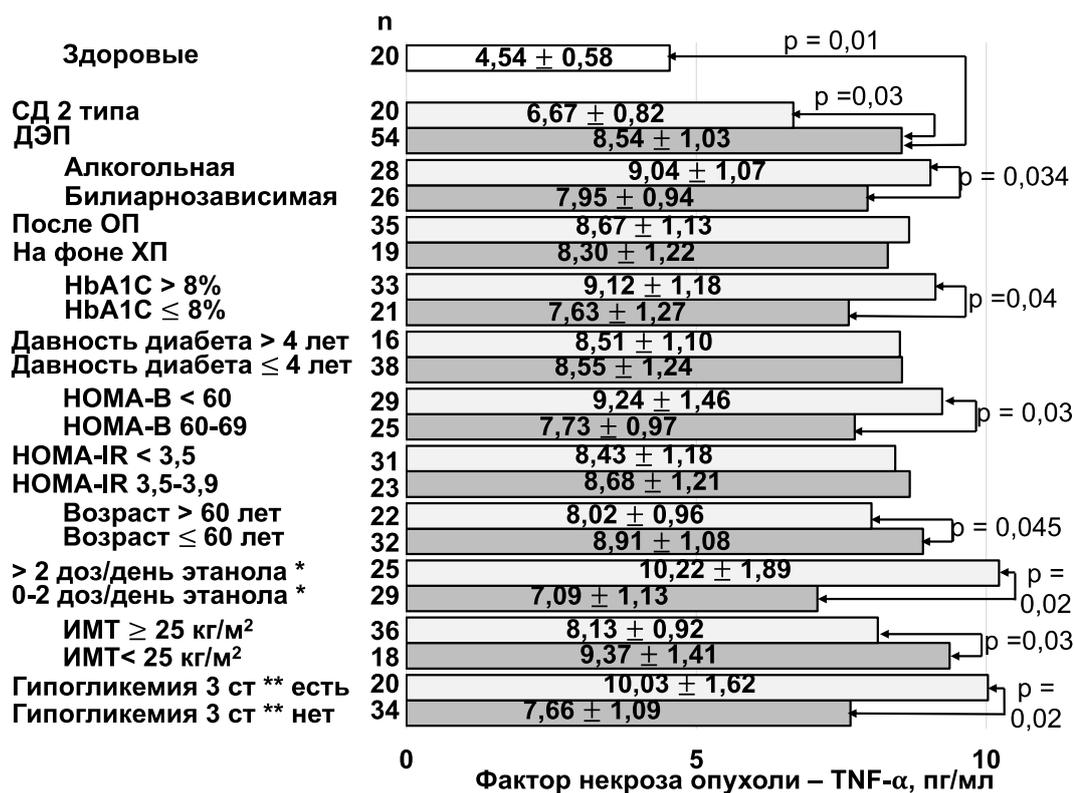


Рисунок 3.3 – Средние значения TNF-α, пг/мл, у обследованных лиц, М ± стандартное отклонение

Примечания: n, вертикальный ряд цифр – количество больных в группе / подгруппе; достоверные различия между подгруппами указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; ИМТ – индекс массы тела; \* – в течение последнего 1 года; \*\* – 3 степень гипогликемии, за последние 2 недели.

Как показано на рисунке, содержание этого провоспалительного биомаркера было более высоким у больных с ДЭП в сравнении с группами как здоровых, так и больных с СД 2 типа (соответственно  $8,54 \pm 1,03$ ,  $4,54 \pm 0,58$  и  $6,67 \pm 0,82$  пг/мл). Его концентрации статистически значимо не отличались в зависимости от того, был ли панкреатит, который явился причиной ДЭП, острым или хроническим, они не зависели от давности диабета, а также от уровней индекса НОМА-IR, все  $p > 0,05$ .

Вместе с тем, в отношении других представленных на рисунке особенностей ДЭП, отличия в уровнях TNF-α имели место. Так, концентрации этого биомаркера были достоверно более высокими при алкогольной этиологии в сравнении с билиарнозависимой ( $9,04 \pm 1,07$  против  $7,95 \pm 0,94$

пг/мл), при более высоких значениях гликемии в сравнении с ее менее высокими уровнями ( $9,12 \pm 1,18$  против  $7,63 \pm 1,27$  пг/мл), при более выраженном снижении индекса НОМА-В в сравнении с менее существенным его снижением ( $9,24 \pm 1,46$  против  $7,73 \pm 0,97$  пг/мл), у лиц в возрасте 60 лет и младше в сравнении с более старшей возрастной группой ( $8,91 \pm 1,08$  против  $8,02 \pm 0,96$  пг/мл), при значительном приеме алкоголя в сравнении с менее выраженным его употреблением ( $10,22 \pm 1,89$  против  $7,09 \pm 1,13$  пг/мл), при низких уровнях массы тела в сравнении с нормальными и повышенными ( $9,37 \pm 1,41$  против  $8,13 \pm 0,92$  пг/мл), при наличии в течение последних перед исследованием 2 недель эпизодов гипогликемии 3 степени в сравнении с их отсутствием ( $10,03 \pm 1,62$  против  $7,66 \pm 1,09$  пг/мл).

Среди 54 больных с ДЭП, у которых оценивались уровни биомаркеров, были выделены такие, у которых содержание TNF- $\alpha$  превышало значение медианы этого показателя (Me, составившей 8,6 пг/мл). Этим лицам оказалось 27 (50,0 %). Данные сравнения долей этих больных между различными подгруппами лиц с ДЭП показаны в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Доли лиц с более высокими уровнями TNF- $\alpha$  среди больных с ДЭП, абсолютное количество (% от количества в подгруппе)

Группы обследованных	Количество больных	
	Всего в подгруппе	С TNF- $\alpha$ > Me
Мужчины	34	22 (64,7) ←
Женщины	20	5 (20,0) ←
Возраст >60 лет	22	12 (54,5)
Возраст $\leq$ 60 лет	32	15 (46,8)
HbA1C > 8 %	36	24 (66,7) ←
HbA1C $\leq$ 8 %	18	3 (16,7) ←

Продолжение таблицы 3.2

Алкогольная этиология	28	21 (75,0) ←
Билиарнозависимая	26	6 (23,1) ←
После эпизода ОП	35	17 (48,6)
В результате течения ХП	19	10 (52,6)
Микрососудистые осложнения СД: есть	30	17 (56,7)
Микрососудистых осложнений СД: нет	24	10 (41,7)
Курение > 10 пачко-лет: есть	33	22 (66,7) ←
Курение ≤10 пачко-лет: нет	21	5 (23,8) ←
> 2 доз/сут этанола *	25	20 (80,0) ←
≤ 2 доз/сут этанола *	29	7 (24,1) ←
СД 2 типа в семье: есть	17	7 (41,1)
СД 2 типа в семье: нет	37	20 (54,0)
Доза инсулина > 30 ед/сут: есть	21	14 (66,7) ←
Доза инсулина ≤30 ед/сут: нет	33	13 (39,3) ←
Операции на ПЖ в анамнезе: есть	31	16 (51,6)
Операции на ПЖ в анамнезе: нет	23	11 (47,8)

Примечания: достоверные различия указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; \* – в течение последнего 1 года.

Как видно из этой таблицы, не было отмечено различий в долях больных с более высокими концентрациями TNF- $\alpha$  между подгруппами лиц разного возраста, с ДЭП после эпизода острого или на фоне течения хронического панкреатита, с наличием или отсутствием микрососудистых осложнений диабета, с наличием или отсутствием СД 2 типа в семейном анамнезе, а также с наличием или отсутствием перенесенных ранее оперативных вмешательств на поджелудочной железе, все  $p > 0,05$ .

Вместе с тем, имелись статистически значимые различия между значениями долей больных с концентрациями TNF- $\alpha > M_e$  в иных подгруппах больных с ДЭП. Так, доли лиц с этими более высокими величинами TNF- $\alpha$

оказались достоверно выше у мужчин, чем у женщин (соответственно 64,7 % по сравнению с 20,0 %,  $p = 0,03$ ), у лиц с  $HbA1C > 8$  %, чем при менее высоком уровне гликемии (66,7 % по сравнению с 16,7 %,  $p = 0,02$ ), при алкогольной форме ДЭП, чем при билиарной его форме (75,0 % по сравнению с 23,1 %,  $p = 0,03$ ), при значительном стаже курения, чем при меньшем стаже или отсутствии курения (66,7 % по сравнению с 23,8 %,  $p = 0,02$ ), при выраженном употреблении спиртного, чем при меньшем его потреблении или его отсутствии (80,0 % по сравнению с 24,1 %,  $p = 0,02$ ), а также при выраженной потребности в инсулине, чем при менее значительной потребности в нем (66,7 % по сравнению с 39,3 %,  $p = 0,02$ ).

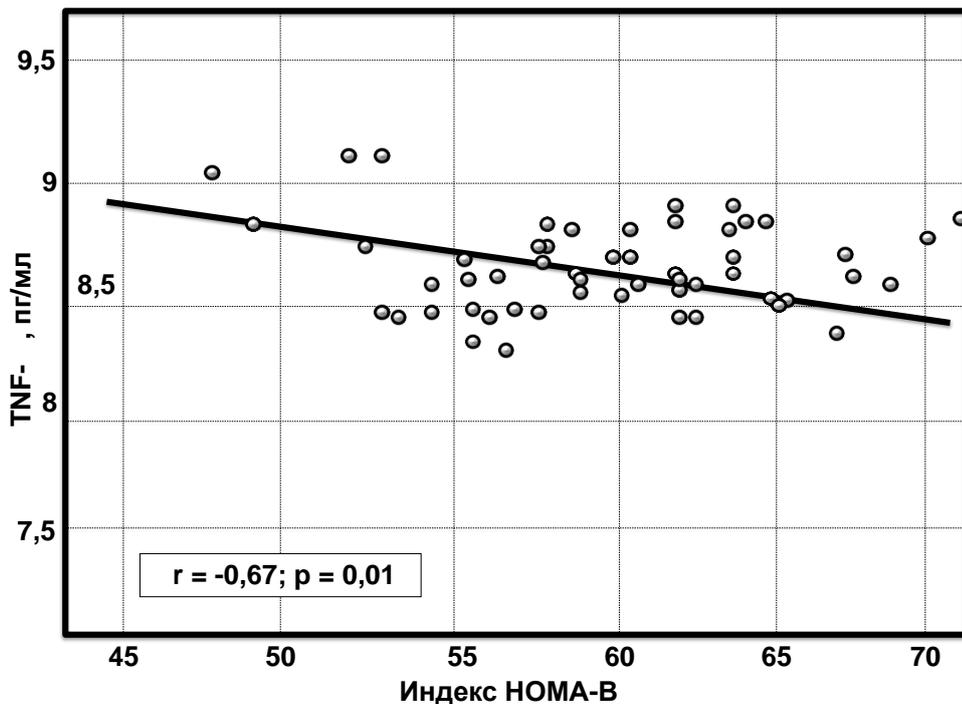


Рисунок 3.4 – Результаты линейного регрессионного анализа (диаграмма рассеяния) связи между уровнями TNF- $\alpha$  и индексом НОМА-В для 54 больных с ДЭП

При проведении линейного регрессионного анализа также выявлялись достоверные взаимосвязи между концентрациями TNF- $\alpha$  и рядом лабораторных особенностей больных с ДЭП. Установлено наличие статистически значимых связей содержания TNF- $\alpha$  и величин индекса НОМА-

В (для всей группы лиц с ДЭП; рисунок 3.4,  $r = -0,67$ ,  $p = 0,01$ ), а также TNF- $\alpha$  и HbA1C (для всей группы лиц с ДЭП;  $r = -0,65$ ,  $p = 0,02$ ).

На рисунке 3.5 показаны средние значения уровней IL-6 у больных с ДЭП, с СД 2 типа и здоровых лиц.

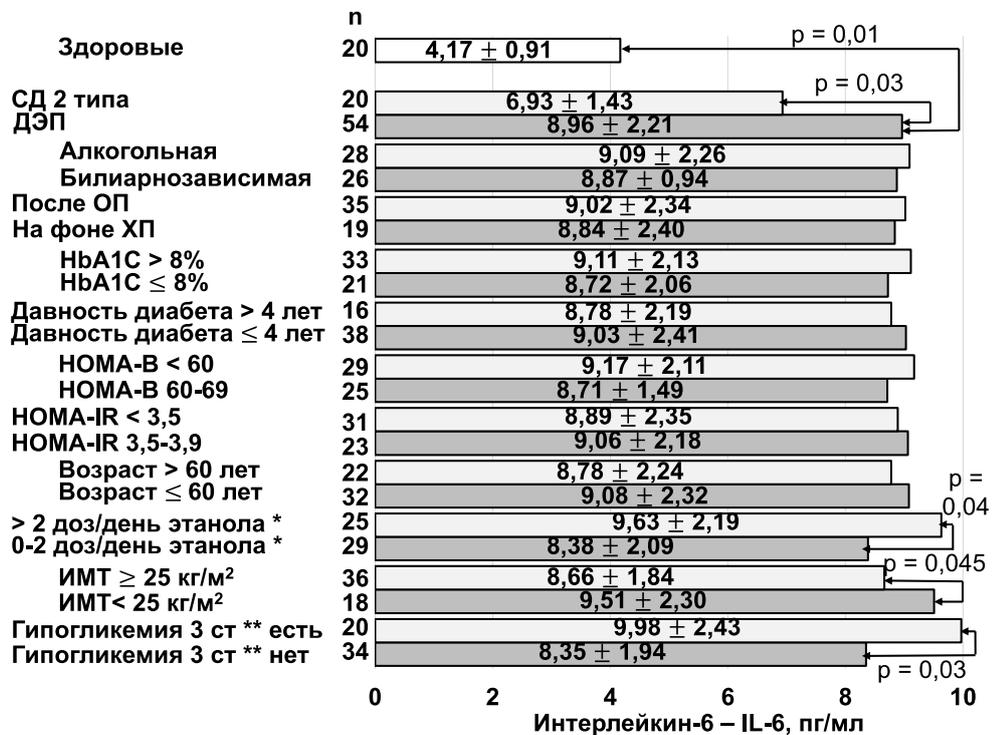


Рисунок 3.5 – Средние значения IL-6, пг/мл, у обследованных лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Примечания: n, вертикальный ряд цифр – количество больных в группе / подгруппе; достоверные различия между подгруппами указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; ИМТ – индекс массы тела; \* – в течение последнего 1 года; \*\* – 3 степень гипогликемии, за последние 2 недели.

Содержание в крови IL-6 у больных с ДЭП было достоверно более высокими чем у лиц с СД 2 типа и здоровых лиц, составив соответственно  $8,96 \pm 2,21$  пг/мл,  $6,93 \pm 1,43$  пг/мл и  $4,17 \pm 0,91$  пг/мл. Не было отмечено различий в концентрациях этого провоспалительного биомаркера в зависимости от алкогольной или билиарной формы ДЭП, его связи с перенесенным острым или хроническим панкреатитом, а также от уровней гликемии, давности диабета, значений индексов глюкозотоксичности и инсулинорезистентности и возраста больных, все  $p > 0,05$ .

В то же время, величины ПЛ-6 были статистически значимо выше у лиц, которые употребляли значительное количество алкоголя в сравнении с теми, кто его употреблял меньше или совсем не принимал его (соответственно  $9,63 \pm 2,19$  и  $8,38 \pm 2,09$  пг/мл), у имевших низкий уровень индекса массы тела, в сравнении с теми, у кого он не был снижен ( $9,51 \pm 2,30$  против  $8,66 \pm 1,84$  пг/мл), а также у лиц, переносивших в течение последних 2 недель эпизоды гипогликемии 3 степени, в сравнении с теми, у кого такие эпизоды отсутствовали ( $9,98 \pm 2,43$  против  $8,35 \pm 1,94$  пг/мл).

Величины ПЛ-6 > Ме этого показателя (составившей 9,0 пг/мл) выявлены у 25 из 54 больных с ДЭП (что составило 46,3 %); данные сравнения долей лиц с такими уровнями ПЛ-6 в разных подгруппах представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Доли лиц с более высокими уровнями ПЛ-6 среди больных с ДЭП, абсолютное количество (% от количества в подгруппе)

Группы обследованных	Количество больных	
	Всего в подгруппе	С ПЛ-6 > Ме
Мужчины	34	17 (50,0)
Женщины	20	8 (40,0)
Возраст >60 лет	22	10 (45,4)
Возраст ≤60 лет	32	15 (46,8)
НьА1С > 8%	36	18 (50,0)
НьА1С ≤ 8%	18	7 (38,9)
Алкогольная этиология	28	15 (53,6)
Билиарнозависимая этиология	26	10 (38,4)
После эпизода ОП	35	17 (48,6)
В результате течения ХП	19	8 (42,1)
Микрососудистые осложнения СД: есть	30	15 (50,0)
Микрососудистых осложнений СД: нет	24	10 (41,7)
Курение > 10 пачко-лет: есть	33	19 (57,6)
Курение ≤ 10 пачко-лет: нет	21	6 (28,6)

Продолжение таблицы 3.3

> 2 доз/сут этанола *	25	18 (72,0)	↻
≤ 2 доз/сут этанола *	29	7 (24,1)	←
СД 2 типа в семье: есть	17	6 (35,3)	
СД 2 типа в семье: нет	37	19 (51,4)	
Доза инсулина > 30 ед/сут: есть	21	11 (52,4)	
Доза инсулина ≤ 30 ед/сут: нет	33	14 (42,4)	
Операции на ПЖ в анамнезе: есть	31	19 (61,3)	↻
Операции на ПЖ в анамнезе: нет	23	6 (26,1)	←

Примечания: достоверные различия указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; \* – в течение последнего 1 года.

Не установлено отчетливых различий в значениях этих долей между группами разного возраста и пола, с разными уровнями гликемии, с наличием алкогольной или билиарнозависимой этиологии ДЭП, а также ДЭП, развившегося после эпизода острого или в результате течения хронического панкреатита, с наличием или отсутствием микрососудистых осложнений, наличием или отсутствием у родственников 1-2 степени родства СД 2 типа, а также между группами использовавших более высокие дозы инсулина и не использовавших таковые, все  $p > 0,05$ . Между другими подгруппами больных с ДЭП значимые отличия в долях лиц с более высокими концентрациями ИЛ-6 имели место.

Доли больных с содержанием ИЛ-6  $> M_e$  были статистически значимо выше у лиц со стажем курения  $> 10$ , чем  $\leq 10$  пачко-лет (57,6 % в сравнении с 28,6 %,  $p = 0,035$ ), у принимавших  $> 2$  доз, чем  $\leq 2$  доз этанола в сутки в течение последнего года (72,0 % в сравнении с 24,1 %,  $p = 0,02$ ), а также у тех, кто имел в анамнезе перенесенные оперативные вмешательства на ПЖ, чем у лиц без таких операций в анамнезе (61,3 % в сравнении с 26,1 %,  $p = 0,03$ ).

Проведенный линейный регрессионный анализ позволил выявить наличие достоверных связей содержания ИЛ-6 с индексом массы тела (для всей

группы лиц с ДЭП;  $r = 0,62$ ,  $p = 0,04$ ), а также с HbA1C (для подгруппы с алкогольной формой ДЭП;  $r = 0,59$ ,  $p = 0,045$ ).

Средние значения концентраций VEGF у лиц обследованных категорий показаны на рисунке 3.6.

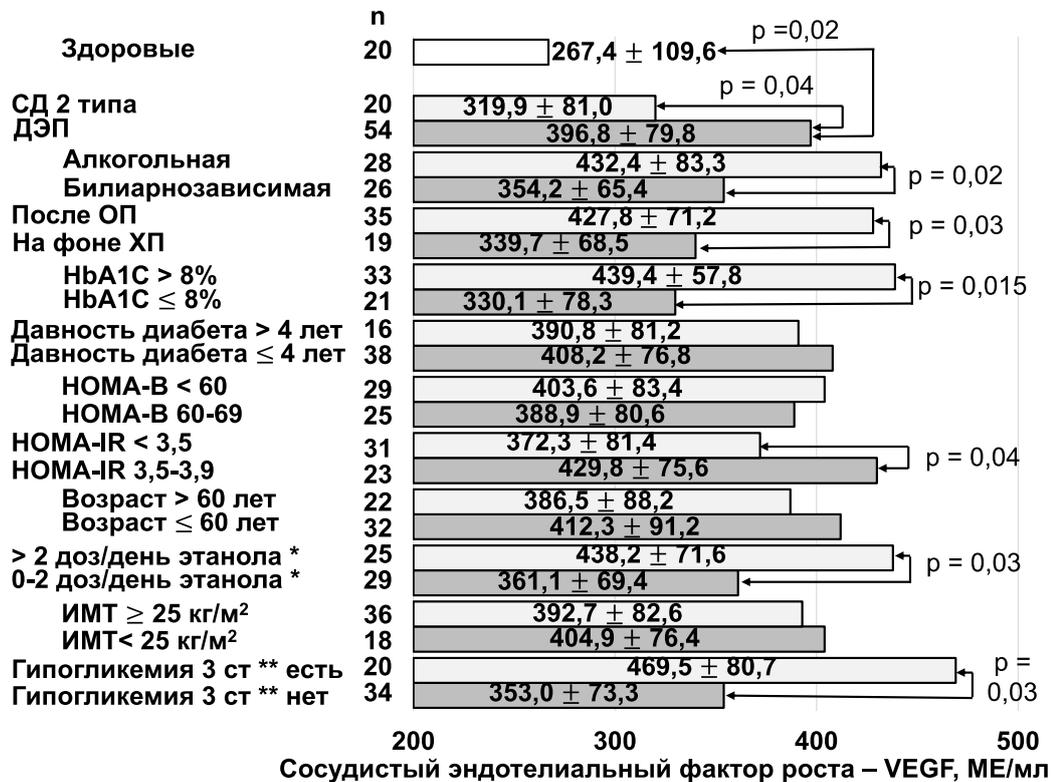


Рисунок 3.6 – Средние значения VEGF, ME/мл, у обследованных лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Примечания: n, вертикальный ряд цифр – количество больных в группе / подгруппе; достоверные различия между подгруппами указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; ИМТ – индекс массы тела; \* – в течение последнего 1 года; \*\* – 3 степень гипогликемии, за последние 2 недели.

Как и для других изученных биомаркеров, величины VEGF оказались статистически значимо более высокими среди лиц с ДЭП ( $396,8 \pm 79,8$  ME/мл) в сравнении как со здоровыми ( $267,4 \pm 109,6$  ME/мл), так и с больными с СД 2 типа ( $319,9 \pm 81,0$  ME/мл),  $p < 0,05$ . Кроме того, имели место отчетливые различия в уровнях этого показателя в зависимости от анализируемых особенностей ДЭП. Так, концентрации VEGF были достоверно выше у больных с алкогольной этиологией ДЭП в сравнении с билиарнозависимой

(432,4 ± 83,3 против 354,2 ± 65,4 МЕ/мл), при развитии ДЭП на фоне эпизода острого панкреатита в сравнении с его развитием на фоне течения хронического панкреатита (427,8 ± 71,2 против 339,7 ± 68,5 МЕ/мл), при уровнях HbA1C > 8 % в сравнении с его меньшими значениями (439,4 ± 57,8 против 330,1 ± 78,3 МЕ/мл), при величинах индекса НОМА-IR в пределах 3,5-3,9 в сравнении с менее высокими его уровнями (429,8 ± 75,6 против 372,3 ± 81,4 МЕ/мл), при значительном употреблении спиртного в сравнении с меньшим его использованием (438,2 ± 71,6 против 361,1 ± 69,4 МЕ/мл), а также у тех, кто имел эпизоды гипогликемии 3 степени за 2 недели перед исследованием, в сравнении с теми, у кого таких эпизодов не отмечалось (469,5 ± 80,7 против 353,0 ± 73,3 МЕ/мл). Различий в уровнях VEGF между подгруппами больных с ДЭП с разной давностью диабета, разными величинами индекса НОМА-В, разным возрастом и разными уровнями индекса массы тела отмечено не было, все  $p > 0,05$ .

Концентрации VEGF, превышающие медиану этого показателя ( $Me = 390$  МЕ/мл), были определены у 26 (48,1 %) больных с ДЭП. Таблица 3.4 демонстрирует результаты сравнения долей лиц с содержанием VEGF >  $Me$  среди больных различных подгрупп ДЭП.

Таблица 3.4 – Доли лиц с более высокими уровнями VEGF среди больных с ДЭП, абсолютное количество (% от количества в подгруппе)

Группы обследованных	Количество больных	
	Всего в подгруппе	С VEGF > $Me$
Мужчины	34	18 (52,9)
Женщины	20	8 (40,0)
Возраст > 60 лет	22	7 (31,8)
Возраст ≤ 60 лет	32	19 (59,3)
HbA1C > 8%	36	18 (50,0)
HbA1C ≤ 8%	18	8 (44,4)

Продолжение таблицы 3.4

Алкогольная этиология	28	19 (67,9)	←
Билиарнозависимая этиология	26	7 (26,9)	←
После эпизода ОП	35	21 (60,0)	←
В результате течения ХП	19	5 (26,3)	←
Микрососудистые осложнения СД: есть	30	20 (66,7)	←
Микрососудистых осложнений СД: нет	24	6 (25,0)	←
Курение > 10 пачко-лет: есть	33	21 (63,6)	←
Курение ≤ 10 пачко-лет: нет	21	5 (23,8)	←
> 2 доз/сут этанола *	25	14 (56,0)	
≤ 2 доз/сут этанола *	29	12 (41,4)	
СД 2 типа в семье: есть	17	11 (64,7)	←
СД 2 типа в семье: нет	37	15 (40,5)	←
Доза инсулина > 30 ед/сут: есть	21	11 (52,4)	
Доза инсулина ≤ 30 ед/сут: нет	33	15 (45,5)	
Операции на ПЖ в анамнезе: есть	31	16 (51,6)	
Операции на ПЖ в анамнезе: нет	23	10 (43,5)	

Примечания: достоверные различия указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; \* – в течение последнего года.

Статистически значимых отличий в величинах таких долей не было выявлено между подгруппами разного пола, с разными уровнями HbA1C, с разной выраженностью употребления этанола, с разными дозировками применяемой инсулинотерапии, а также с наличием или отсутствием операций на ПЖ в анамнезе, все  $p > 0,05$ .

В то же время, как видно из таблицы 3.4, доли больных с  $VEGF > Me$  оказались достоверно более высокими среди лиц в возрасте ≤ 60 лет, чем > 60 лет (59,3 % в сравнении с 31,8 %,  $p = 0,04$ ), с алкогольной этиологией, чем с билиарнозависимой (67,9 % в сравнении с 26,9 %,  $p = 0,03$ ), с ДЭП, развившимся после эпизода острого панкреатита, чем в результате течения

хронического панкреатита (60,0 % в сравнении с 26,3 %,  $p = 0,035$ ), с наличием микрососудистых осложнений диабета, чем при их отсутствии (66,7 % в сравнении с 25,0 %,  $p = 0,03$ ), со значительным стажем курения, чем с меньшим его стажем или отсутствием курения (63,6 % в сравнении с 23,8 %,  $p = 0,025$ ), а также с наличием в семейном анамнезе СД 2 типа, чем с отсутствием данных о диабете в семье (64,7 % в сравнении с 40,5 %,  $p = 0,04$ ).

При использовании линейного регрессионного анализа установлено наличие статистически значимых связей между концентрациями VEGF – с одной стороны и величинами индекса НОМА-IR (для всей группы лиц с ДЭП;  $r = 0,81$ ,  $p = 0,001$ ), индекса НОМА-В (для подгруппы с наличием микрососудистых осложнений диабета;  $r = 0,74$ ,  $p = 0,01$ ), а также HbA1C (также для подгруппы с наличием микрососудистых осложнений диабета;  $r = 0,69$ ,  $p = 0,03$ ) – с другой стороны.

Рисунок 3.7 демонстрирует сравнение концентраций цистатина С у лиц исследованных групп. Как и для всех остальных приведенных выше биомаркеров, средние значения цистатина С у лиц с ДЭП были достоверно более высокими как в сравнении со здоровыми лицами, так и с больными с СД 2 типа (соответственно  $1,45 \pm 0,31$ ,  $0,74 \pm 0,19$  и  $1,09 \pm 0,26$  мкг/мл).

Значения цистатина С отчетливо не различались между лицами с алкогольной и билиарной формами ДЭП, между теми, у кого ДЭП развился в результате эпизода острого панкреатита или как следствие течения хронического панкреатита, между лицами с давностью диабета до 4 лет и более 4 лет, а также между больными с разными значениями индекса массы тела, все  $p > 0,05$ .

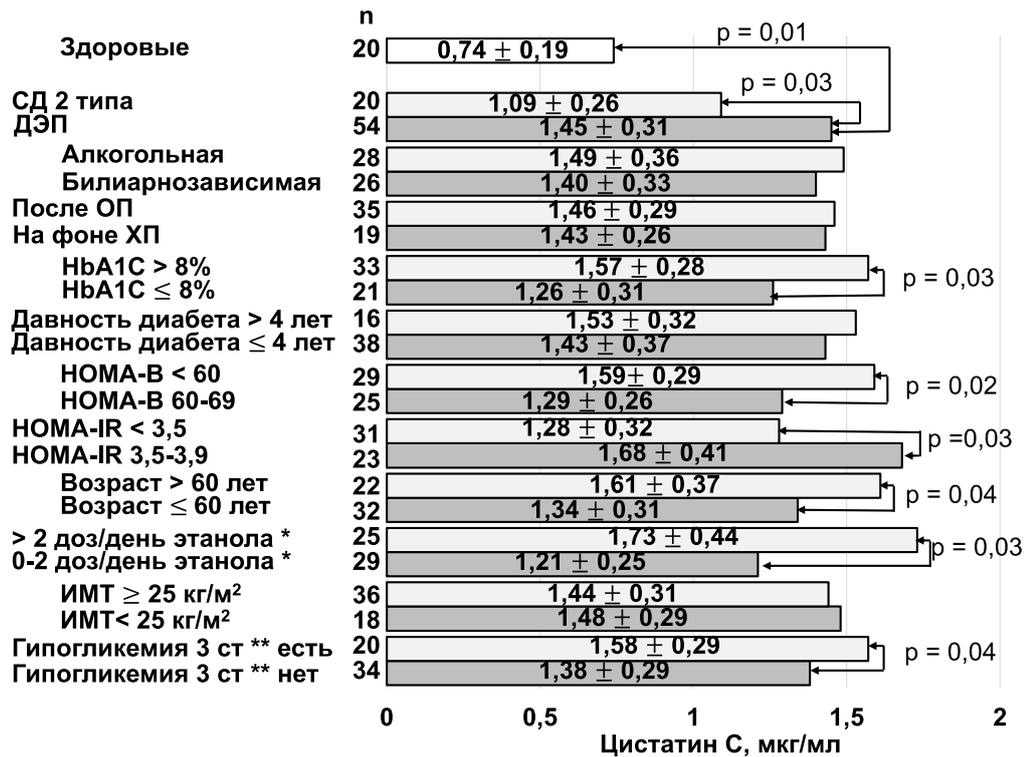


Рисунок 3.7 – Средние значения цистатина С, мкг/мл, у обследованных лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Примечания: n, вертикальный ряд цифр – количество больных в группе / подгруппе; достоверные различия между подгруппами указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; ИМТ – индекс массы тела; \* – в течение последнего 1 года; \*\* – 3 степень гипогликемии, за последние 2 недели.

Однако, между отдельными подгруппами лиц с ДЭП статистически значимые различия в величинах цистатина С были зарегистрированы. Так, концентрации этого биомаркера оказались достоверно более высокими у больных с ДЭП, которые имели уровни НbA1C > 8 % в сравнении с теми, кто имел менее высокие значения гликемии (соответственно  $1,57 \pm 0,28$  против  $1,26 \pm 0,31$  мкг/мл), при уровнях индекса НОМА-В < 60 в сравнении с его более высокими значениями ( $1,59 \pm 0,29$  против  $1,29 \pm 0,26$  мкг/мл), при величинах индекса НОМА-IR в пределах 3,5-3,9 в сравнении с его меньшими уровнями ( $1,68 \pm 0,41$  против  $1,28 \pm 0,32$  мкг/мл), у лиц в возрасте > 60 лет в сравнении с более молодыми ( $1,61 \pm 0,37$  против  $1,34 \pm 0,31$  мкг/мл), при приеме значительных количеств спиртного в сравнении с меньшим его употреблением ( $1,73 \pm 0,44$  против  $1,21 \pm 0,25$  мкг/мл), а также при наличии

эпизодов гипогликемии 3 степени в сравнении с их отсутствием ( $1,58 \pm 0,29$  против  $1,38 \pm 0,29$  мкг/мл) (см. рисунок 3.7).

Более высокими ( $> Me = 1,4$  мкг/мл) концентрации цистатина С оказались в 27 (50,0 %) наблюдениях среди 54 больных с ДЭП, у которых оценивались уровни этого биомаркера. Таблица 3.5 демонстрирует сравнение долей лиц с величинами цистатина С  $> Me$  между различными подгруппами ДЭП. Статистически значимых отличий в величинах таких долей не было установлено между подгруппами больных разного пола, с ДЭП, развившимся после эпизода острого панкреатита и в результате течения хронического панкреатита, с разным стажем курения, с разной выраженностью употребления алкоголя, а также с наличием или отсутствием по данным анамнеза оперативных вмешательств на поджелудочной железе, все  $p > 0,05$ .

Таблица 3.5 – Доли лиц с более высокими уровнями цистатина С среди больных с ДЭП, абсолютное количество (% от количества в подгруппе)

Группы обследованных	Количество больных		
	Всего в подгруппе	С уровнями цистатина С $> Me$	
Мужчины	34	18 (52,9)	
Женщины	20	9 (45,0)	
Возраст $> 60$ лет	22	14 (63,6)	←
Возраст $\leq 60$ лет	32	13 (40,6)	←
НbA1C $> 8\%$	36	21 (58,3)	←
НbA1C $\leq 8\%$	18	6 (33,3)	←
Алкогольная этиология	28	21 (75,0)	←
Билиарнозависимая этиология	26	6 (23,1)	←
После эпизода ОП	35	18 (51,4)	
В результате течения ХП	19	9 (47,4)	
Микрососудистые осложнения СД: есть	30	23 (76,7)	←
Микрососудистых осложнений СД: нет	24	4 (16,7)	←

Продолжение таблицы 3.5

Курение > 10 пачко-лет: есть	33	17 (51,5)	
Курение ≤ 10 пачко-лет: нет	21	10 (47,6)	
> 2 доз/сут этанола *	25	14 (56,0)	
≤ 2 доз/сут этанола *	29	13 (44,8)	
СД 2 типа в семье: есть	17	11 (64,7)	←
СД 2 типа в семье: нет	37	16 (43,2)	←
Доза инсулина > 30 ед/сут: есть	21	15 (71,4)	←
Доза инсулина ≤ 30 ед/сут: нет	33	12 (36,4)	←
Операции на ПЖ в анамнезе: есть	31	16 (51,6)	
Операции на ПЖ в анамнезе: нет	23	11 (47,8)	

Примечания: достоверные различия указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; \* – в течение последнего 1 года.

При этом достоверно более высокими доли лиц с концентрациями цистатина С > Ме оказались в подгруппах лиц в возрасте > 60 лет, чем у более молодых (63,6 % в сравнении с 40,6 %,  $p = 0,03$ ), с  $HbA1C > 8$  %, чем при меньших его уровнях (58,3 % в сравнении с 33,3 %,  $p = 0,04$ ), при алкогольной форме ДЭП, чем при билиарной (75,0 % в сравнении с 23,1 %,  $p = 0,01$ ), при наличии микрососудистых осложнений диабета, чем при их отсутствии (76,7 % в сравнении с 16,7 %,  $p = 0,01$ ), при наличии СД 2 типа в семье, чем при его отсутствии (64,7 % в сравнении с 43,2 %,  $p = 0,045$ ). Доля лиц с уровнями цистатина С > Ме была статистически значимо выше при использовании доз инсулина > 30 единиц в сутки, чем при меньшей интенсивности сахароснижающего лечения (71,4 % в сравнении с 36,4 %),  $p = 0,02$ .

Проведенный линейный регрессионный анализ позволил выявить наличие достоверных взаимосвязей между концентрациями цистатина С – с одной стороны и возрастом больных (для всей группы лиц с ДЭП;  $r = 0,86$ ,  $p = 0,001$ ), уровнями  $HbA1C$  (для всей группы лиц с ДЭП;  $r = 0,71$ ,  $p = 0,017$ ), значениями индекса НОМА-IR (для всей группы лиц с ДЭП, см. рисунок 3.8;

$r = 0,75$ ,  $p = 0,01$ ), а также индекса НОМА-В (для подгруппы с наличием микрососудистых осложнений диабета;  $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ) – с другой стороны.

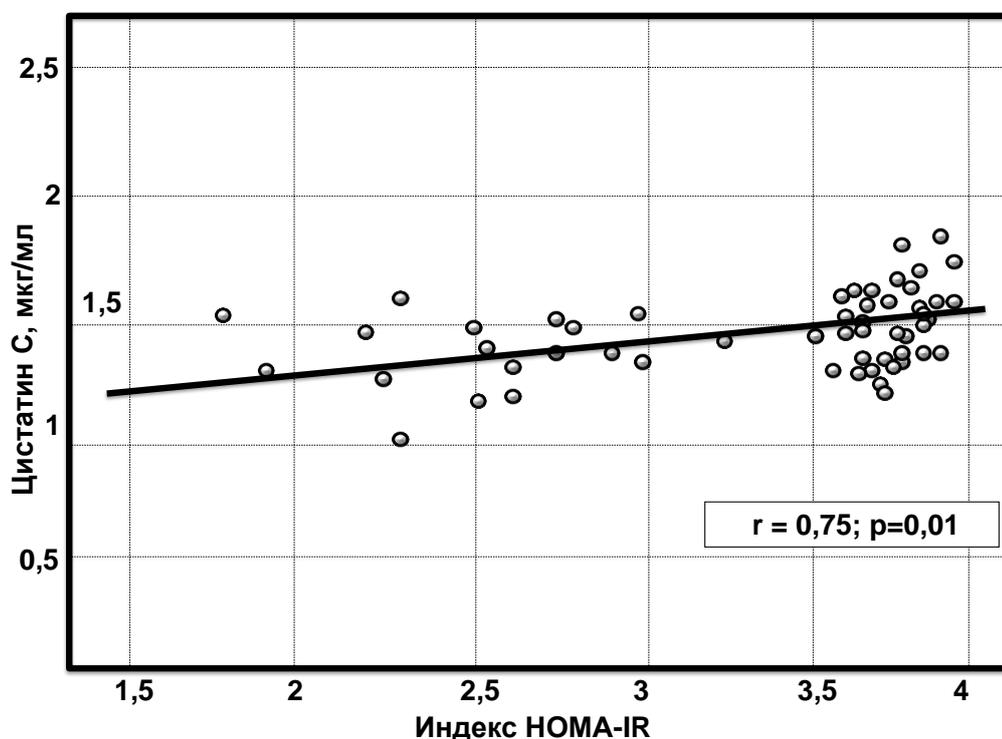


Рисунок 3.8 – Результаты линейного регрессионного анализа связи между уровнями цистатина С и индексом НОМА-IR для 54 больных с ДЭП

Содержание Аг vWF  $>$  Me (составившей 265,0 %) было отмечено у 26 (48,1 %) из 54 обследованных больных с ДЭП. Не было отмечено (Таблица 3.6) статистически значимых различий долей больных, имевших концентрации Аг vWF  $>$  Me, между подгруппами с разными уровнями HbA1C, наличием или отсутствием микрососудистых осложнений диабета, наличием или отсутствием СД 2 типа в семейном анамнезе, а также наличием или отсутствием в анамнезе указаний на перенесенные оперативные вмешательства на ПЖ, все  $p > 0,05$ . В то же время, доли лиц с таким более высоким содержанием Аг vWF были достоверно выше у мужчин, чем у женщин (55,9 % в сравнении с 35,0 %,  $p = 0,04$ ,  $p = 0,03$ ), у лиц в возрасте  $>$  60 лет, чем у более молодых (72,7 % в сравнении с 31,3 %,  $p = 0,02$ ), при алкогольной этиологии ДЭП, чем при билиарнозависимой (67,9 % в

сравнении с 26,9 %,  $p = 0,02$ ), при развитии ДЭП на фоне острого панкреатита, чем в результате течения хронического панкреатита (57,1 % в сравнении с 31,6 %,  $p = 0,02$ ), при значительном стаже курения, чем при меньшем его стаже или отсутствии курения (54,5 % в сравнении с 38,1 %,  $p = 0,03$ ), при использовании  $> 2$  доз этанола в сутки в течение последнего года, чем при меньшем употреблении спиртного (68,0 % в сравнении с 31,0 %,  $p = 0,03$ ), а также при потребности в инсулине  $> 30$  единиц в сутки, чем при менее значительной потребности в нем или отсутствии его применения (66,7 % в сравнении с 36,4 %,  $p = 0,04$ ).

Таблица 3.6 – Доли лиц с более высокими уровнями Аг vWF среди больных с ДЭП, абсолютное количество (% от количества в подгруппе)

Группы обследованных	Количество больных		
	Всего в подгруппе	С уровнями Аг vWF $> Me$	
Мужчины	34	19 (55,9)	←
Женщины	20	7 (35,0)	
Возраст $> 60$ лет	22	16 (72,7)	←
Возраст $\leq 60$ лет	32	10 (31,3)	
НьА1С $> 8\%$	36	18 (50,0)	
НьА1С $\leq 8\%$	18	8 (44,4)	
Алкогольная этиология	28	19 (67,9)	←
Билиарнозависимая этиология	26	7 (26,9)	
После эпизода ОП	35	20 (57,1)	←
В результате течения ХП	19	6 (31,6)	
Микрососудистые осложнения СД: есть	30	14 (46,7)	
Микрососудистых осложнений СД: нет	24	12 (50,0)	
Курение $> 10$ пачко-лет: есть	33	18 (54,5)	←
Курение $\leq 10$ пачко-лет: нет	21	8 (38,1)	
$> 2$ доз/сут этанола *	25	17 (68,0)	←
$\leq 2$ доз/сут этанола *	29	9 (31,0)	

Продолжение таблицы 3.6

СД 2 типа в семье: есть	17	8 (47,1)	
СД 2 типа в семье: нет	37	18 (48,6)	
Доза инсулина > 30 ед/сут: есть	21	14 (66,7)	←
Доза инсулина ≤ 30 ед/сут: нет	33	12 (36,4)	←
Операции на ПЖ в анамнезе: есть	31	16 (51,6)	
Операции на ПЖ в анамнезе: нет	23	10 (43,5)	

Примечания: достоверные различия указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; \* – в течение последнего 1 года

На рисунке 3.9 показаны средние значения Аг vWF у обследованных лиц.

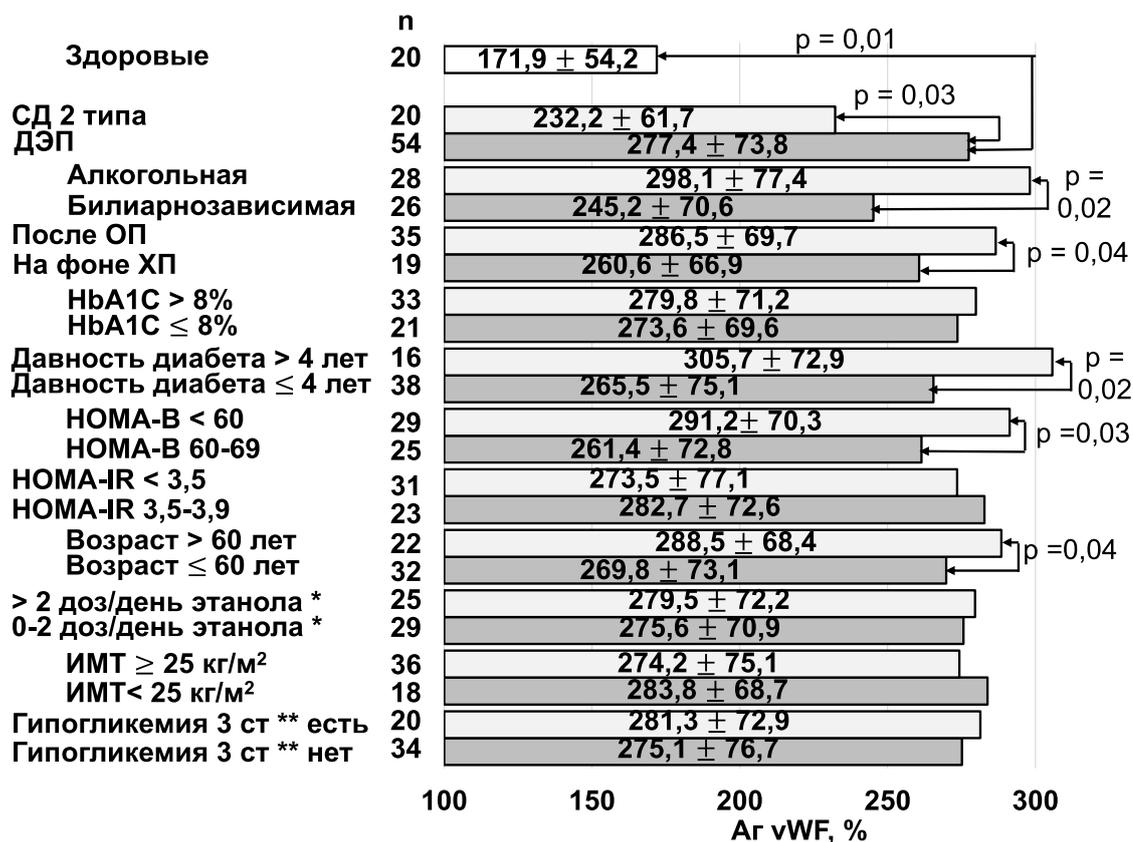


Рисунок 3.9 – Средние значения Аг vWF, %, у обследованных лиц, М ± стандартное отклонение

Примечания: n, вертикальный ряд цифр – количество больных в группе / подгруппе; достоверные различия между подгруппами указаны стрелками; ОП и ХП – соответственно острый и хронический панкреатит; ИМТ – индекс массы тела; \* – в течение последнего 1 года; \*\* – 3 степень гипогликемии, за последние 2 недели.

Концентрации этого маркера эндотелиальной дисфункции оказались статистически значимо более высокими у больных с ДЭП ( $277,4 \pm 73,8 \%$ ) в сравнении как со здоровыми лицами ( $171,9 \pm 54,2 \%$ ), так и с больными с СД 2 типа ( $232,2 \pm 61,7 \%$ ).

Содержание Аг vWF было достоверно выше при алкогольной этиологии ДЭП, чем при его билиарнозависимой ( $298,1 \pm 77,4 \%$  чем  $245,2 \pm 70,6 \%$ ), при развитии ДЭП после острого панкреатита, чем в результате течения хронического панкреатита ( $286,5 \pm 9,7 \%$  чем  $260,6 \pm 66,9 \%$ ), при давности диабета  $> 4$  лет в сравнении с его меньшей давностью ( $305,7 \pm 72,9 \%$ , чем  $265,5 \pm 75,1 \%$ ), при уровнях индекса НОМА-В  $< 60$  в сравнении с более высокими его уровнями ( $291,2 \pm 70,3 \%$  чем  $261,4 \pm 72,8 \%$ ), а также у лиц в возрасте  $> 60$  лет в сравнении с более молодыми ( $288,5 \pm 68,4 \%$  чем  $269,8 \pm 73,1 \%$ ).

Статистически значимых отличий в уровнях этого показателя между подгруппами с разными уровнями гликемии, различными значениями индекса НОМА-IR, индекса массы тела, разным употреблением спиртного и наличием или отсутствием эпизодов гипогликемии 3 степени, отмечено не было, все  $p > 0,05$ .

В завершение представления материала данной главы сделаем следующее краткое обобщение. Концентрации изученных биомаркеров, включая вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6, VEGF, цистатин С и Аг 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. Значения этих показателей у лиц с ДЭП демонстрировали существенную вариабельность в зависимости от особенностей больных с ДЭП, включая демографические (пол, возраст), общепанкреатические (курение, употребление спиртного, наличие СД 2 типа в семье), данные панкреатического анамнеза (форма ДЭП, острый или хронический панкреатит в дебюте СД, перенесенные вмешательства на поджелудочной железе),

давность и компенсацию диабета, уровни метаболических индексов, наличие микрососудистых осложнений диабета, используемые дозы инсулина, наличие эпизодов гипогликемии. Взаимосвязи, выявленные между различными факторами при использовании нескольких видов статистического анализа, могут дополнить имеющиеся представления о роли провоспалительных факторов, а также факторов, влияющих на процессы тканевого роста и ремоделирования, в развитии и прогрессировании ДЭП, что в перспективе может быть использовано для улучшения прогнозирования течения этой обособленной формы диабета и для оптимизации выбора лечебной тактики.

## ГЛАВА 4

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ  
СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Отмечаемая целым рядом авторитетных специалистов уникальность ДЭП среди других типов диабета связана с наличием у него многочисленных особенностей патофизиологии, клинической картины и лечебной тактики. В течение последних лет постепенно расширяются исследования этой, ранее находившейся в определенном «научном пренебрежении» весьма сложной мультидисциплинарной проблемы.

Учитывая достаточно высокую распространенность ДЭП, более существенную, чем считалось ранее, а также достаточно серьезный прогноз, продолжение таких исследований имеет высокую актуальность.

Многие аспекты проблемы ДЭП (в том числе на фоне течения острого или хронического панкреатита, как в данной работе) пока остаются недостаточно изученными, включая связь особенностей его течения (включая выраженность гипергликемии, уровни метаболических индексов, наличие и характер микро- и макрососудистых осложнений диабета, характер эпизодов гипогликемии) с демографическими параметрами, данными анамнеза, клинико-лабораторными и клинико-инструментальными показателями.

До настоящего времени не представлены критерии прогнозирования течения диабета, развившегося на фоне эпизодов острого и хронического панкреатита.

Данная глава посвящена клинико-лабораторным и клинико-инструментальным сопоставлениям у 133 проспективно наблюдавшихся больных с ДЭП. С учетом этих данных также рассмотрены подходы к прогнозированию течения ДЭП.

#### 4.1 Клинико-лабораторные сопоставления в зависимости от выраженности экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы

Дискутабельным вопросом клинической картины ДЭП является взаимосвязь между степенью выраженности гемодинамических нарушений и уровнями метаболических показателей, с одной стороны, и особенностями изменений экзокринной функции ПЖ, а также инструментальными ее характеристиками, с другой стороны [113; 138; 146]. Таблица 4.1 показывает данные об особенностях таких взаимосвязей у наблюдавшихся в работе больных с ДЭП.

Таблица 4.1 – Значения HbA1C, а также индексов НОМА-IR и НОМА-В в зависимости от уровней панкреатической фекальной эластазы и плотности ткани ПЖ, оцениваемой при МСКТ [70], M ± 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)	≥ Me (n = 26)	< Me (n = 49)	≥ Me (n = 48)
HbA1C, %	9,78 ± 2,12 *	9,52 ± 2,03	9,42 ± 2,06 **	9,83 ± 1,89
НОМА-IR	3,92 ± 0,72 *	3,76 ± 0,68	3,80 ± 0,71	3,86 ± 0,73
НОМА-В	59,4 ± 14,3 *	66,8 ± 15,9	65,6 ± 17,1 **	60,1 ± 15,4

Примечания: \* – различия между группами с величинами панкреатической фекальной эластазы < и ≥ медианы (Me) достоверны, p < 0,05; \*\* – различия между группами с уровнями плотности ткани поджелудочной железы по данным МСКТ < и ≥ Me достоверны, p < 0,05.

Как видно из этой таблицы, значения представленных в ней метаболических показателей демонстрировали отчетливые различия между группами лиц, у которых выше и ниже значений медианы (Me) были уровни панкреатической фекальной эластазы (Me = 145 мкг/г кала) и величины плотности ткани ПЖ, оцениваемой по данным МСКТ (Me = 75 единиц

Хаунсфилд, Ну). У лиц с содержанием панкреатической фекальной эластазы  $< Me$  в сравнении с теми, у кого концентрации этого фермента были более высокими, достоверно выше оказались величины HbA1C ( $9,78 \pm 2,12$  % в сравнении с  $9,52 \pm 2,03$  %,  $p = 0,04$ ) и индекса НОМА-IR ( $3,92 \pm 0,72$  в сравнении с  $3,76 \pm 0,68$ ,  $p = 0,03$ ), но отчетливо ниже – значения индекса НОМА-B ( $59,4 \pm 14,3$  в сравнении с  $66,8 \pm 15,9$ ,  $p = 0,02$ ). Кроме того, у больных с уровнями плотности ткани ПЖ  $< Me$  в сравнении с теми, у кого они были более высокими (см. таблицу 4.1), также оказались статистически значимо ниже средние величины HbA1C ( $9,42 \pm 2,06$  % в сравнении с  $9,83 \pm 1,89$  %  $p = 0,04$ ), но достоверно выше – уровни индекса НОМА-B ( $65,6 \pm 17,1$  в сравнении с  $60,1 \pm 15,4$ ,  $p = 0,045$ ). Значения индекса НОМА-IR от величины плотности ткани ПЖ существенно не зависели,  $p > 0,05$ . Полученные данные могут быть интерпретированы как свидетельство связи между выраженностью эндокринных и экзокринных нарушений у больных с ДЭП.

Одной из ярких клинических особенностей, которую считают присущей ДЭП [88; 145], является более высокая, чем при СД 2 типа, распространенность эпизодов гипогликемии, в т.ч. более выраженной (3 степени). В главе 2.2 подобное различие между наблюдавшимися больными с ДЭП и СД 2 типа уже было отмечено. Представилось важным оценить связь эпизодов гипогликемии с клиническими особенностями больных с ДЭП. Для этого выполнено сравнение между подгруппами лиц с эпизодами гипогликемии 3 степени за последние 2 недели (28 больных) и тех, у кого подобных эпизодов не было отмечено (105 человек), результаты представлены в таблице 4.2 и на рисунке 4.1.

Как видно из таблицы 4.2, существенных отличий между этими подгруппами не отмечалось по средним величинам HbA1C, индекса НОМА-IR, триглицеридов, все  $p > 0,05$ . Отметим, что у лиц с эпизодами гипогликемии 3 степени в сравнении с больными без таких эпизодов ниже была средняя величина возраста и выше – холестерина липопротеинов низкой

плотности, однако эти различия не достигли степени статистической достоверности,  $p > 0,05$ . По другим представленным в таблице показателям различия между группами были отмечены.

Таблица 4.2 – Значения клинико-лабораторных и инструментальных показателей у лиц с ДЭП в зависимости от наличия или отсутствия эпизодов гипогликемии 3 степени,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	Эпизоды гипогликемии 3 степени за последние 2 недели	
	Есть (n = 28)	Нет (n = 105)
Возраст, лет	51,3 ± 8,6	55,7 ± 9,3
Давность СД, лет	3,27 ± 0,95 *	3,78 ± 1,10
НЬА1С, %	9,46 ± 2,02	9,65 ± 2,24
Индекс НОМА-IR	3,85 ± 0,68	3,81 ± 0,74
Индекс НОМА-В	53,1 ± 9,5 *	65,0 ± 16,4
Триглицериды, ммоль/л	1,98 ± 0,35	1,95 ± 0,33
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,45 ± 0,28	3,37 ± 0,30
Креатинин, мкмоль/л	148,3 ± 23,8 *	127,3 ± 24,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	397,6 ± 40,4 *	377,2 ± 42,7
Панкреатическая фекальная эластаза, мкг/г кала #	121,8 ± 26,9 *	164,7 ± 29,3
Плотность ткани ПЖ (МСКТ), ед. Ну ##	86,3 ± 6,9 *	74,7 ± 5,2

Примечания: # – для 20 лиц с эпизодами гипогликемии 3 типа и для 32 больных – без этих эпизодов; ## – для 24 больных с эпизодами гипогликемии 3 типа и для 73 – без этих эпизодов; \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Оказалось, что у больных с эпизодами гипогликемии 3 степени статистически значимо ниже, чем у лиц без таких эпизодов, были средние величины давности диабета ( $3,27 \pm 0,95$  в сравнении с  $3,78 \pm 1,10$  лет,  $p = 0,035$ ), индекса НОМА-В ( $53,1 \pm 9,5$  в сравнении с  $65,0 \pm 16,4$ ,  $p = 0,03$ ) и панкреатической фекальной эластазы ( $121,8 \pm 26,9$  в сравнении с  $164,7 \pm 29,3$  мкг/г кала,  $p = 0,02$ ), но достоверно выше – значения креатинина ( $148,3 \pm 23,8$

в сравнении с  $127,3 \pm 24,4$  мкмоль/л,  $p = 0,02$ ), мочевой кислоты сыворотки крови ( $397,6 \pm 40,4$  в сравнении с  $377,2 \pm 42,7$  мкмоль/л,  $p = 0,03$ ), а также плотности ткани ПЖ при МСКТ ( $86,3 \pm 6,9$  в сравнении с  $74,7 \pm 5,2$  ед. Ну,  $p = 0,045$ ).

На рисунке 4.1 показано сравнение долей лиц с различными клинико-анамнестическими особенностями в подгруппах больных с ДЭП, имевших эпизоды гипогликемии 3 степени и без таких эпизодов.

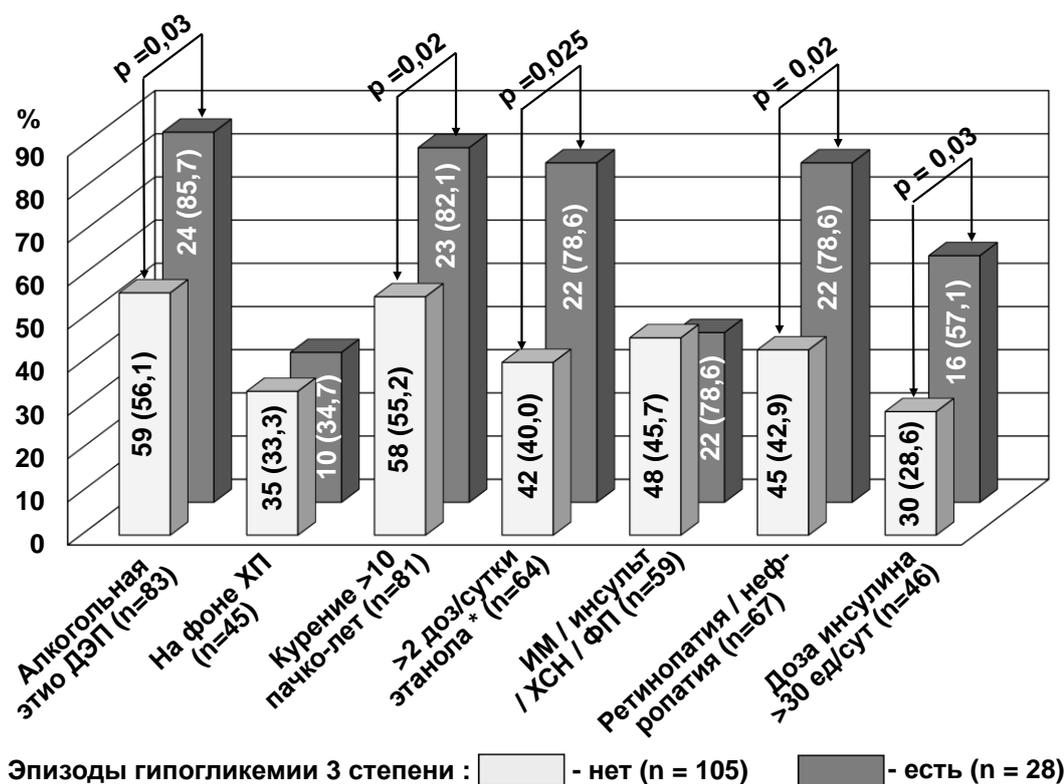


Рисунок 4.1 – Доли лиц с различными особенностями ДЭП среди больных с наличием и отсутствием эпизодов гипогликемии 3 степени за последние 2 недели

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

Как видно из рисунка 4.1, между этими подгруппами не было отмечено значимых различий в долях больных, у которых ДЭП развился в результате течения хронического панкреатита, а также тех, у которых имели место такие

макрососудистые осложнения, как перенесенные ранее инфаркты миокарда и/или мозговые инсульты, и/или наличие хронической сердечной недостаточности, и/или фибрилляции предсердий, все  $p > 0,05$ . Как и ожидалось, у лиц с эпизодами гипогликемии 3 степени значительно выше, чем у не имевших таких эпизодов, была доля больных, которым требовалось использование  $> 30$  единиц в сутки инсулина (57,1 % в сравнении с 28,6 %),  $p = 0,03$ .

Также имелись и другие отличия между этими подгруппами. У больных, имевших эпизоды гипогликемии 3 степени, в сравнении с теми, у кого такие эпизоды отсутствовали, статистически значимо более высокими оказались доли лиц с алкогольной формой ДЭП (85,7 % в сравнении с 56,1 %), со значительным стажем курения (82,1 % в сравнении с 55,2 %), с употреблением значительных количеств спиртного (78,6 % в сравнении с 40,0 %), а также имевших такие микрососудистые осложнения, как ретинопатия и/или нефропатия (78,6 % в сравнении с 42,9 %), рисунок 4.1.

#### **4.2 Клинико-лабораторные и инструментальные сопоставления в зависимости от выраженности микрососудистых осложнений**

В работах, посвященных ДЭП и опубликованных в начале 2000-х годов, отмечалась относительно невысокая распространенность микрососудистых осложнений диабета у этой категории больных [78]. По данным более современных сообщений, доля больных с такими осложнениями среди лиц с ДЭП оказывается отчетливо более высокой и вполне сравнимой с таковой при СД 2 типа [162]. Среди наблюдавшихся в данной работе больных с ДЭП микрососудистые осложнения диабета были представлены суммарно в 73 (54,9 %) наблюдениях. Проанализирована связь этих осложнений с клинико-лабораторными особенностями больных с ДЭП.

Таблица 4.3 – Значения клинико-лабораторных и инструментальных показателей у лиц с ДЭП в зависимости от наличия или отсутствия у них ретинопатии и/или нефропатии, М ± стандартное отклонение

Показатели	Ретинопатия и/или нефропатия	
	Есть (n = 67)	Нет (n = 66)
Возраст, лет	58,7 ± 9,1 *	50,8 ± 9,6
Давность СД, лет	4,02 ± 0,91 *	3,33 ± 1,08
НьА1С, %	9,57 ± 2,24	9,66 ± 2,19
Индекс НОМА-IR	3,94 ± 0,51 *	3,69 ± 0,71
Индекс НОМА-В	57,1 ± 15,5 *	67,9 ± 12,8
Триглицериды, ммоль/л	2,01 ± 0,33	1,91 ± 0,35
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,42 ± 0,26	3,36 ± 0,32
Креатинин, мкмоль/л	142,4 ± 24,6 *	120,9 ± 25,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	386,1 ± 47,9	376,8 ± 45,5
Панкреатическая фекальная эластаза, мкг/г кала #	151,1 ± 29,2	145,1 ± 30,4
Плотность ткани ПЖ, ед. Ну ##	75,9 ± 5,7	79,3 ± 6,9
Цистатин С, мкг/мл ###	1,63 ± 0,27 *	1,24 ± 0,29
VEGF, МЕ/мл ####	438,7 ± 67,3 *	348,2 ± 52,4

Примечания: # – для 27 лиц с ретинопатией и/или нефропатией и для 25 больных – без этих осложнений; ## – для 48 больных с ретинопатией и/или нефропатией и для 49 – без этих осложнений; ### – для 29 человек с ретинопатией и/или нефропатией и для 25 – без этих осложнений; \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Этот анализ проведен отдельно для случаев наличия у больных ретинопатии и/или нефропатии (67 больных – 50,4 %; результаты см. таблицу 4.3 и рисунок 4.2), и случаев периферической полинейропатии (55 человек – 41,4%; результаты см. таблицу 4.4 и рисунок 4.3).

Как показано в таблице 4.3, между группами больных с наличием ретинопатии и/или нефропатии и их отсутствием не было выявлено достоверных отличий в средних значениях НьА1С, содержания

триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты, панкреатической фекальной эластазы и плотности ткани поджелудочной железы, оцениваемой при МСКТ, все  $p > 0,05$ . В то же время, у больных с ДЭП при наличии ретинопатии и/или нефропатии в сравнении с их отсутствием статистически значимо выше были средние величины возраста ( $58,7 \pm 9,1$  в сравнении с  $50,8 \pm 9,6$  лет,  $p = 0,02$ ), давности диабета ( $4,02 \pm 0,91$  в сравнении с  $3,33 \pm 1,08$  лет,  $p = 0,01$ ), индекса НОМА-IR ( $3,94 \pm 0,51$  в сравнении с  $3,69 \pm 0,71$ ,  $p = 0,04$ ), содержания креатинина ( $142,4 \pm 24,6$  в сравнении с  $120,9 \pm 25,7$  мкмоль/л,  $p = 0,01$ ), цистатина С ( $1,63 \pm 0,27$  в сравнении с  $1,24 \pm 0,29$  мкг/мл,  $p = 0,001$ ) и VEGF ( $438,7 \pm 67,3$  в сравнении с  $348,2 \pm 52,4$  МЕ/мл,  $p = 0,01$ ), но отчетливо ниже – уровни индекса НОМА-В ( $57,1 \pm 15,5$  в сравнении с  $67,9 \pm 12,8$ ,  $p = 0,02$ ).

Как видно из рисунка 4.2, между группами больных, имеющих ретинопатию и/или нефропатию, и не имеющих этих осложнений, не было различий в долях лиц с алкогольной этиологией ДЭП, с развитием ДЭП в результате течения хронического панкреатита, с употреблением  $> 2$  доз этанола в сутки в течение последнего года, а также с низким уровнем индекса массы тела, все  $p > 0,05$ .

Доли лиц с алкогольной формой ДЭП и с употреблением значительного количества алкоголя среди больных с ретинопатией и/или нефропатией были выше, чем без ретинопатии / нефропатии, однако различия между этими группами степени достоверности не достигли.

При наличии ретинопатии и/или нефропатии статистически значимо более высокими, чем при их отсутствии, были доли лиц с АГ ( $86,6$  % в сравнении с  $42,4$  %,  $p = 0,01$ ), со значительным стажем курения ( $73,1$  % в сравнении с  $48,5$  %,  $p = 0,02$ ), с наличием СД 2 типа в семейном анамнезе ( $40,3$  % в сравнении с  $10,6$  %,  $p = 0,02$ ), с давностью диабета  $> 4$  лет ( $49,3$  % в сравнении с  $30,3$  %,  $p = 0,045$ ), а также с использованием  $> 30$  единиц инсулина в сутки ( $56,7$  % в сравнении с  $12,1$  %,  $p = 0,014$ ).

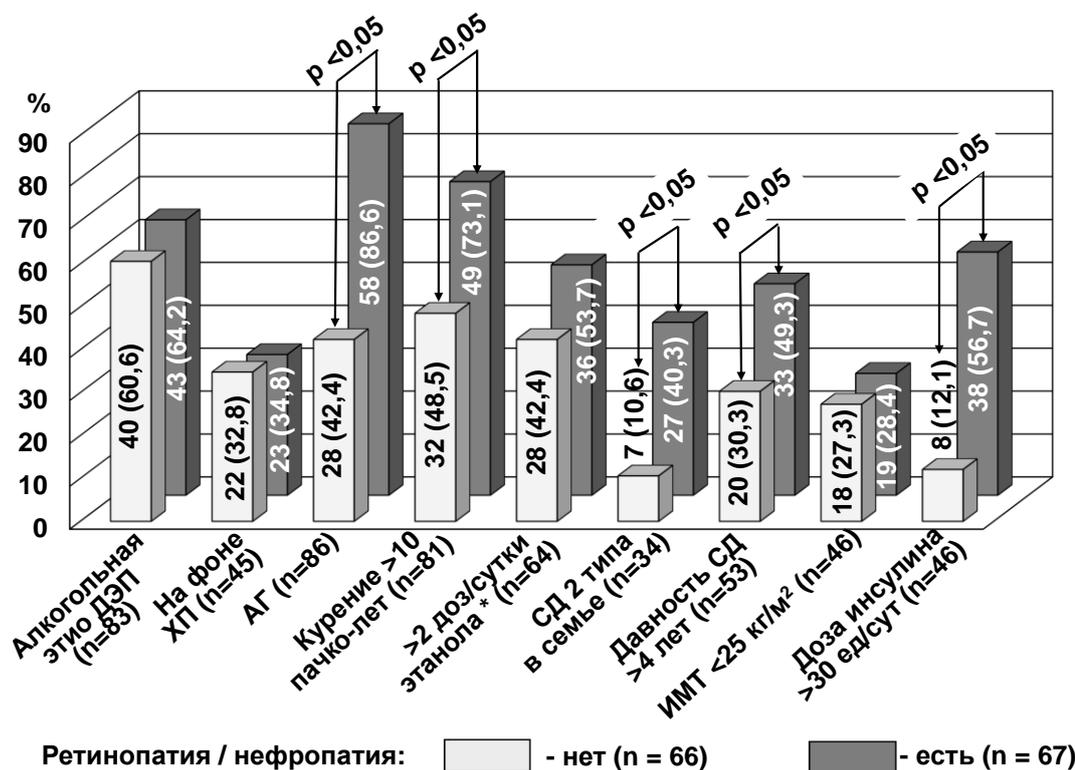


Рисунок 4.2 – Доли лиц с различными особенностями ДЭП среди больных с наличием и отсутствием ретинопатии и/или нефропатии

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ХП – хронический панкреатит; \* – в течение последнего года; достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$ .

Существенных отличий между группами с наличием и отсутствием таких проявлений не было отмечено по средним величинам возраста, давности диабета, значений индекса НОМА-IR, концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности, а также плотности ткани поджелудочной железы по данным МСКТ, все  $p > 0,05$ . При наличии клинических проявлений периферической полинейропатии в сравнении с их отсутствием выявлены статистически значимо более высокие уровни таких показателей, как HbA1C ( $9,88 \pm 2,11$  % против  $9,41 \pm 2,06$  %,  $p = 0,045$ ), концентрации триглицеридов ( $2,13 \pm 0,26$  против  $1,84 \pm 0,32$  ммоль/л,  $p = 0,03$ ), креатинина ( $141,8 \pm 26,1$  против  $124,6 \pm 25,6$  мкмоль/л,  $p = 0,02$ ), мочевой кислоты ( $393,7 \pm 41,6$  против  $372,9 \pm 43,8$  мкмоль/л,  $p = 0,04$ ), вч-СРБ ( $10,17 \pm 1,84$  против  $9,47 \pm 2,23$  мг/мл,  $p = 0,04$ ) и TNF- $\alpha$  ( $9,11 \pm 0,96$  против  $8,18 \pm 1,02$ ,  $p = 0,035$ ), и достоверно

более низкие значения индекса НОМА-В ( $56,4 \pm 14,9$  против  $66,8 \pm 13,5$ ,  $p = 0,02$ ), а также уровни панкреатической фекальной эластазы ( $135,7 \pm 30,4$  против  $145,1 \pm 30,4$ ,  $p = 0,03$ ).

Таблица 4.4 – Значения клинико-лабораторных и инструментальных показателей у лиц с ДЭП в зависимости от наличия или отсутствия у них периферической полинейропатии,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	Периферическая полинейропатия	
	Есть (n = 55)	Нет (n = 78)
Возраст, лет	$53,4 \pm 8,9$	$55,8 \pm 9,3$
Давность СД, лет	$3,59 \pm 1,13$	$3,74 \pm 1,04$
НbA1C, %	$9,88 \pm 2,11 *$	$9,41 \pm 2,06$
Индекс НОМА-IR	$3,83 \pm 0,75$	$3,81 \pm 0,73$
Индекс НОМА-В	$56,4 \pm 14,9 *$	$66,8 \pm 13,5$
Триглицериды, ммоль/л	$2,13 \pm 0,26 *$	$1,84 \pm 0,32$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$3,43 \pm 0,27$	$3,36 \pm 0,29$
Креатинин, мкмоль/л	$141,8 \pm 26,1 *$	$124,6 \pm 25,6$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$393,7 \pm 41,6 *$	$372,9 \pm 43,8$
Панкреатическая фекальная эластаза, мкг/г кала #	$135,7 \pm 30,4 *$	$145,1 \pm 30,4$
Плотность ткани ПЖ, ед. Ну ##	$74,3 \pm 5,2$	$79,9 \pm 5,6$
вч-СРБ, мг/мл ###	$10,17 \pm 1,84 *$	$9,47 \pm 2,23$
TNF- $\alpha$ , пг/мл ###	$9,11 \pm 0,96 *$	$8,18 \pm 1,02$

Примечания: # – для 23 лиц с периферической полинейропатией и для 29 больных – без этого осложнения; ## – для 42 больных с периферической полинейропатией и для 55 – без этого осложнения; ### – для 21 человека с периферической полинейропатией и для 33 – без этого осложнения; \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.3 показывает сравнение долей лиц с различными особенностями ДЭП среди больных с наличием и отсутствием периферической полинейропатии.

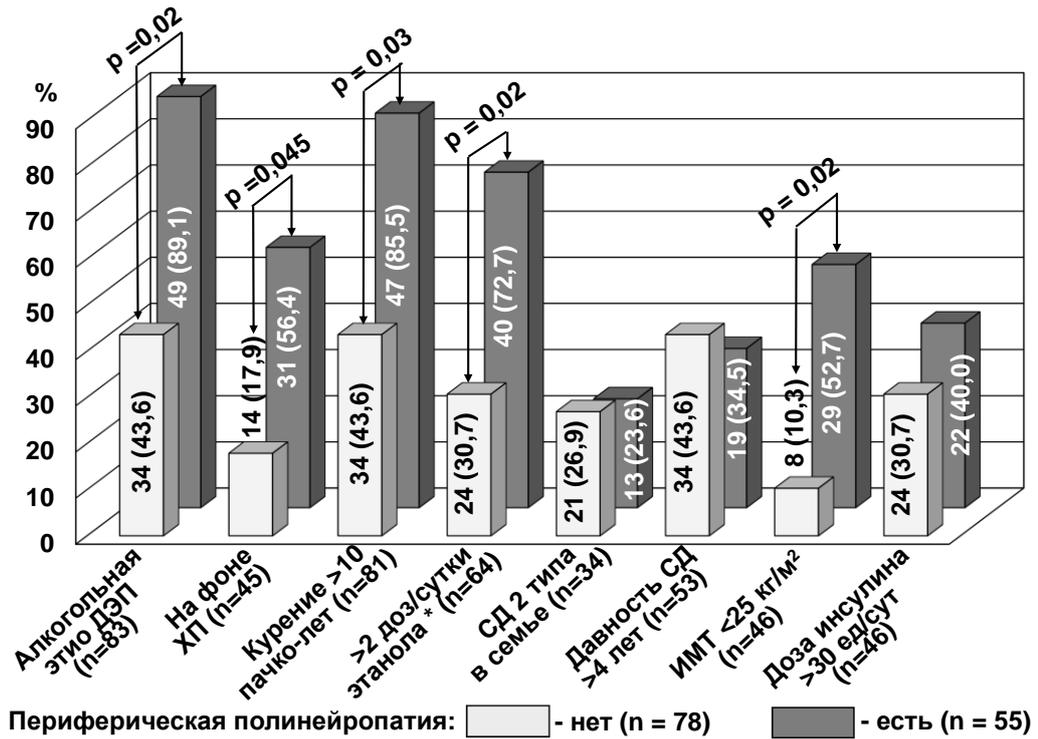


Рисунок 4.3 – Доли лиц с различными особенностями ДЭП среди больных с наличием и отсутствием периферической полинейропатии

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ХП – хронический панкреатит; \* – в течение последнего года; достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$ .

От наличия или отсутствия этого осложнения статистически значимо не зависели доли лиц с наличием СД 2 типа в семейном анамнезе и с давностью диабета  $> 4$  лет, все  $p > 0,05$ .

Среди лиц с наличием периферической полинейропатии в сравнении с ее отсутствием выше была доля больных, использовавших  $> 30$  единиц инсулина в сутки, однако различия между группами не достигли степени достоверности,  $p > 0,05$ .

Больные, имевшие периферическую полинейропатию, в сравнении с теми, у кого ее клинические проявления отсутствовали, характеризовались более высокими долями лиц с алкогольной этиологией ДЭП (89,1 % против 43,6 %), с развитием ДЭП в результате течения хронического панкреатита (56,4 % против 17,9 %), со значительным стажем курения (85,5 % против

43,6 %), с более выраженным употреблением спиртного (72,7 % против 30,7 %), а также с низкой массой тела (52,7 % против 10,3 %).

Как и для микрососудистых, для макрососудистых осложнений диабета при ДЭП в литературных источниках представлена в значительной степени противоречивая информация.

В одних сообщениях указывается на менее высокую распространенность макрососудистых осложнений (таких как ишемическая болезнь сердца, сосудисто-мозговые и периферические сосудистые нарушения) у лиц с ДЭП в сравнении с СД 2 типа [118], в других частота их выявления при ДЭП оказывается сопоставимой с таковой при СД 2 типа [162]. Среди представленных в настоящей работе больных с ДЭП доля лиц с наличием перенесенного инфаркта миокарда и/или мозгового инсульта, и/или с наличием хронической сердечной недостаточности, и/или фибрилляции предсердий составила 59 (44,4 %), а доля лиц с периферическими сосудистыми нарушениями достигла 67 (50,3 %). В совокупности наличие не менее чем одного из перечисленных макрососудистых осложнений имело место в 82 (61,7 %) случаях.

В таблице 4.5 и на рисунке 4.4 представлены результаты сравнения больных с ДЭП с наличием и отсутствием макрососудистых осложнений.

Между группами с наличием и отсутствием макрососудистых осложнений (см. таблицу 4.5) не было отмечено достоверных отличий в средних величинах давности диабета, индекса НОМА-IR, концентраций мочевины в крови и значений плотности ткани поджелудочной железы, оценивавшейся при МСКТ, все  $p > 0,05$ .

Однако по остальным приведенным в этой таблице характеристикам группы больных с ДЭП с наличием и с отсутствием макрососудистых осложнений демонстрировали отчетливые различия.

Таблица 4.5 – Значения клинико-лабораторных и инструментальных показателей у лиц с ДЭП в зависимости от наличия или отсутствия у них макрососудистых осложнений,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	Макрососудистые осложнения	
	Есть (n = 82)	Нет (n = 51)
Возраст, лет	57,2 ± 8,4 *	50,9 ± 8,8
Давность СД, лет	3,72 ± 1,12	3,66 ± 1,11
НьА1С, %	9,81 ± 1,76 *	9,28 ± 1,83
Индекс НОМА-IR	3,84 ± 0,78	3,80 ± 0,76
Индекс НОМА-В	59,2 ± 14,7 *	67,8 ± 13,2
Триглицериды, ммоль/л	2,11 ± 0,27 *	1,55 ± 0,29
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,52 ± 0,23 *	3,16 ± 0,25
Креатинин, мкмоль/л	145,8 ± 22,5 *	109,1 ± 23,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	387,3 ± 48,5	379,9 ± 49,2
Панкреатическая фекальная эластаза, мкг/г кала #	135,3 ± 27,2 *	158,4 ± 28,7
Плотность ткани ПЖ, ед.Ни ##	81,2 ± 5,9	75,6 ± 6,1
вч-СРБ, мг/мл ###	11,0 ± 1,73 *	8,85 ± 2,04
TNF-α, пг/мл ###	9,43 ± 0,91 *	7,93 ± 0,84
Аг vWF, % ###	315,1 ± 67,4 *	251,5 ± 68,6
Цистатин С, мкг/мл ###	1,68 ± 0,29 *	1,29 ± 0,30

Примечания: # – для 23 лиц с макрососудистыми осложнениями и для 29 больных – без этих осложнений; ## – для 62 больных с макрососудистыми осложнениями и для 35 больных – без этих осложнений; ### – для 22 человек с макрососудистыми осложнениями и для 32 больных – без этих осложнений; \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Так, среди лиц с наличием макрососудистых осложнений статистически значимо выше, чем у тех больных, у кого эти осложнения отсутствовали, были средние величины возраста (57,2 ± 8,4 в сравнении с 50,9 ± 8,8 лет,  $p = 0,04$ ), уровни НьА1С (9,81 ± 1,76 в сравнении с 9,28 ± 1,83 %,  $p = 0,045$ ),

концентрации триглицеридов ( $2,11 \pm 0,27$  в сравнении с  $1,55 \pm 0,29$  ммоль/л,  $p = 0,03$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности ( $3,52 \pm 0,23$  в сравнении с  $3,16 \pm 0,25$  ммоль/л,  $p = 0,03$ ), креатинина ( $145,8 \pm 22,5$  в сравнении с  $109,1 \pm 23,2$  мкмоль/л,  $p = 0,01$ ), вч-СРБ ( $11,0 \pm 1,73$  в сравнении с  $8,85 \pm 2,04$  мг/мл,  $p = 0,042$ ). Также среди лиц с наличием макрососудистых осложнений статистически значимо выше, чем у тех больных, у кого эти осложнения отсутствовали, оказались концентрации TNF- $\alpha$  ( $9,43 \pm 0,91$  в сравнении с  $7,93 \pm 0,84$  пг/мл,  $p = 0,03$ ), Ag vWF ( $315,1 \pm 67,4$  в сравнении с  $251,5 \pm 68,6$  %,  $p = 0,02$ ), а также цистатина С ( $1,68 \pm 0,29$  в сравнении с  $1,29 \pm 0,30$  мкг/мл,  $p = 0,03$ ), но достоверно ниже у них были значения индекса НОМА-В ( $59,2 \pm 14,7$  в сравнении с  $67,8 \pm 13,2$ ,  $p = 0,035$ ) и уровни панкреатической фекальной эластазы ( $135,3 \pm 27,2$  в сравнении с  $158,4 \pm 28,7$  мкг/г кала,  $p = 0,035$ ), см. таблицу 4.5.

Рисунок 4.4 иллюстрирует данные сравнения долей лиц с различными особенностями ДЭП среди больных с наличием и отсутствием макрососудистых осложнений. Как показано на этом рисунке, между группами с наличием и отсутствием этих осложнений не было значимых отличий в долях лиц с алкогольной формой ДЭП, со значительным употреблением спиртного, а также с низкой массой тела, все  $p > 0,05$ .

Имелись достоверные различия между этими группами в долях лиц с другими анализируемыми характеристиками. Так, среди больных с наличием макрососудистых осложнений значительно выше, чем у лиц без таковых, были доли тех, у которых ДЭП развился на фоне хронического панкреатита ( $45,1$  % в сравнении с  $15,7$  %), которые имели артериальную гипертонию ( $93,9$  % в сравнении с  $17,6$  %), большой стаж курения ( $90,2$  % в сравнении с  $13,7$  %), у которых был представлен СД 2 типа в семейном анамнезе ( $34,1$  % в сравнении с  $11,7$  %), у которых давность диабета превышала 4 года ( $48,8$  % в сравнении с  $25,5$  %), а также тех, которые получали  $> 30$  единиц инсулина в сутки ( $39,0$  % в сравнении с  $27,4$  %), все  $p < 0,05$ .

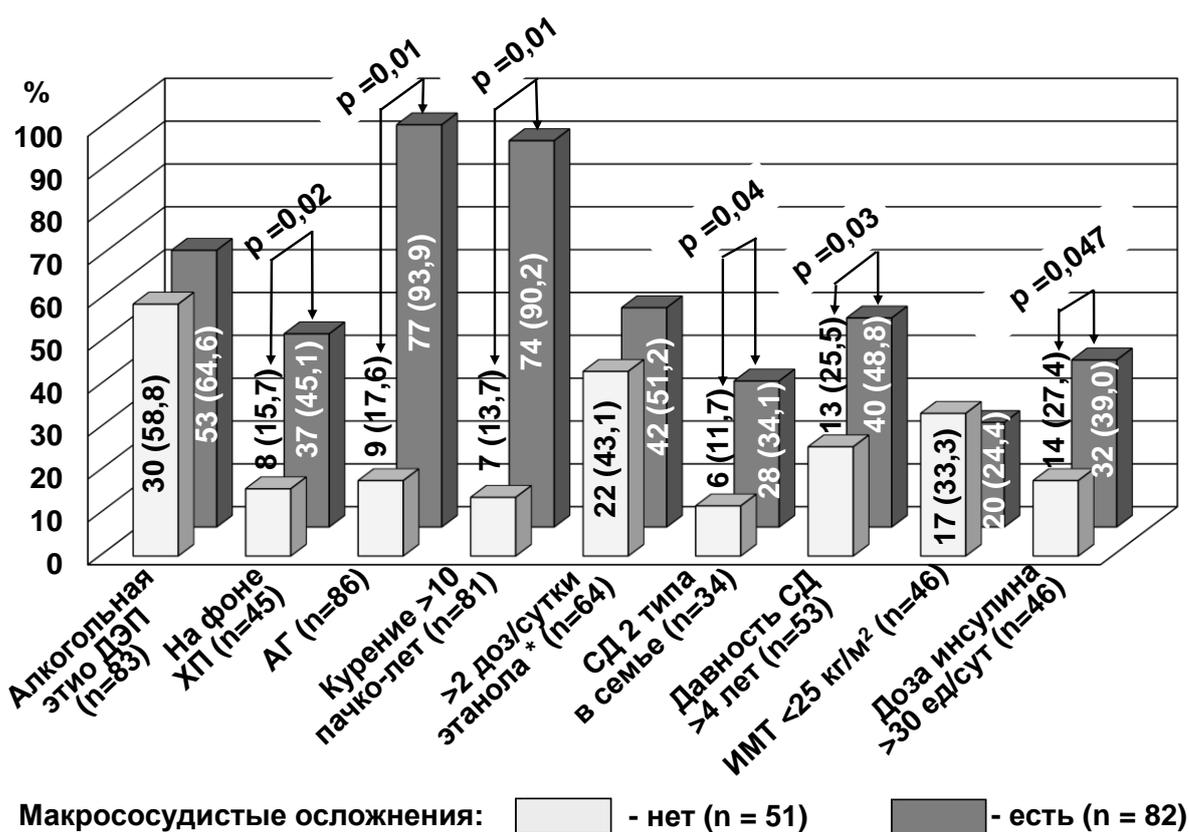


Рисунок 4.4 – Доли лиц с различными особенностями ДЭП среди больных с наличием и отсутствием макрососудистых осложнений

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ХП – хронический панкреатит; \* – в течение последнего года; достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$ .

Среди наблюдавшихся лиц с ДЭП артериальная гипертензия была представлена в 86 наблюдениях, что составило 64,7 % от общего количества 133 больных.

Таблица 4.6 показывает сравнение средних величин различных показателей между группами тех, у кого артериальная гипертензия имела место и тех, у кого она отсутствовала. Между этими группами не было различий в средних значениях индекса НОМА-IR, а также уровней панкреатической фекальной эластазы и величинами плотности ткани ПЖ при ее оценке с помощью МСКТ, все  $p > 0,05$ .

Таблица 4.6 – Значения клинико-лабораторных и инструментальных показателей у лиц с ДЭП в зависимости от наличия или отсутствия у них артериальной гипертензии,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	Артериальная гипертензия	
	Есть (n = 86)	Нет (n = 47)
Возраст, лет	57,2 ± 8,8 *	50,4 ± 8,3
Давность СД, лет	3,84 ± 1,12 *	3,39 ± 1,02
НьА1С, %	9,77 ± 1,98 *	9,32 ± 1,74
Индекс НОМА-IR	3,87 ± 0,73	3,72 ± 0,75
Индекс НОМА-В	52,3 ± 14,7 *	67,8 ± 16,8
Триглицериды, ммоль/л	2,08 ± 0,28 *	1,74 ± 0,30
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,52 ± 0,24 *	3,15 ± 0,27
Креатинин, мкмоль/л	139,3 ± 22,8 *	117,8 ± 26,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	393,5 ± 37,4 *	359,5 ± 39,3
Панкреатическая фекальная эластаза, мкг/г кала #	146,3 ± 28,9	151,0 ± 30,7
Плотность ткани ПЖ, ед. Ну ##	77,3 ± 5,6	77,8 ± 5,2
Цистатин С, мкг/мл ###	1,57 ± 0,28 *	1,26 ± 0,24
VEGF, МЕ/мл ####	420,4 ± 62,9 *	359,7 ± 71,4
Аг vWF, % ###	292,3 ± 68,1 *	253,9 ± 67,3

Примечания: # – для 31 больного с артериальной гипертензией и для 21 человека – без нее; ## – для 61 больного с артериальной гипертензией и для 36 больных – без нее; ### – для 33 человек с артериальной гипертензией и для 21 больного – без нее; \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$

Значения других показателей между группами с наличием и отсутствием артериальной гипертензии были, однако, достоверными. Среди лиц с артериальной гипертензией статистически значимо более высокими, чем у больных с нормальными уровнями артериального давления, оказались средние величины возраста ( $57,2 \pm 8,8$ , чем  $50,4 \pm 8,3$  лет,  $p = 0,04$ ), давности диабета ( $3,84 \pm 1,12$ , чем  $3,39 \pm 1,02$  лет,  $p = 0,04$ ), НьА1С ( $9,77 \pm 1,98$ , чем

9,32 ± 1,74 %,  $p = 0,03$ ), концентрации триглицеридов (2,08 ± 0,28, чем 1,74 ± 0,30 ммоль/л,  $p = 0,025$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности (3,52 ± 0,24, чем 3,15 ± 0,27 ммоль/л,  $p = 0,035$ ), креатинина (139,3 ± 22,8, чем 117,8 ± 26,7 мкмоль/л,  $p = 0,015$ ), мочевой кислоты (393,5 ± 37,4, чем 359,5 ± 39,3 мкмоль/л,  $p = 0,03$ ), цистатина С (1,57 ± 0,28, чем 1,26 ± 0,24 мкг/мл,  $p=0,01$ ), VEGF (420,4 ± 62,9, чем 359,7 ± 71,4 МЕ/мл,  $p = 0,01$ ), а также Ag vWF (292,3 ± 68,1, чем 253,9 ± 67,3 %,  $p = 0,02$ ), но достоверно более низкими у них были значения индекса НОМА-В (52,3 ± 14,7, чем 67,8 ± 16,8,  $p = 0,03$ ).

Рисунок 4.5 представляет данные сравнения долей лиц с различными особенностями ДЭП среди больных с наличием и отсутствием артериальной гипертонии.

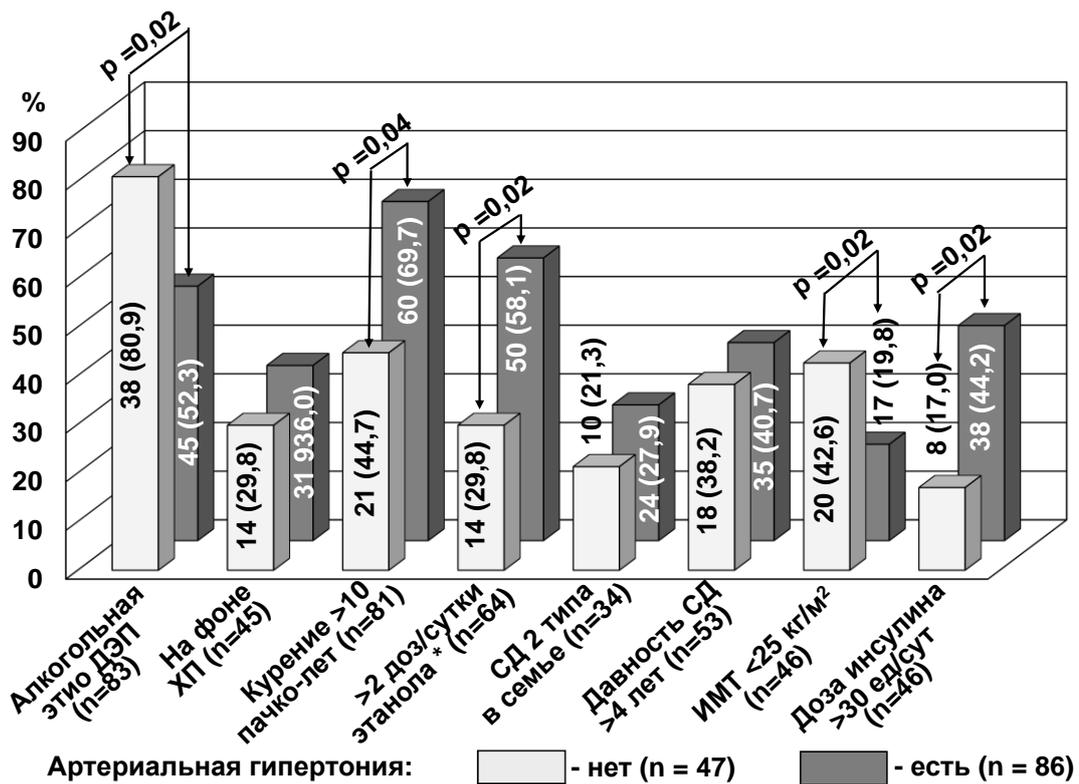


Рисунок 4.5 – Доли лиц с различными особенностями ДЭП среди больных с наличием и отсутствием артериальной гипертонии

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ХП – хронический панкреатит; \* – в течение последнего года; достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$ .

Между группами лиц, имевших артериальную гипертонию (86 человек) и не имевших ее (47 больных), не было отмечено отчетливых различий в

долях тех, у которых развитие ДЭП было связано с течением хронического панкреатита, те, у которых в семейном анамнезе присутствовал СД 2 типа, а также тех, у которых давность диабета превышала 4 года, все  $p > 0,05$ . По другим характеристикам, показанным на рисунке 4.5, различия в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии имели место. У больных с наличием артериальной гипертензии в сравнении с теми, у кого она в клинической картине не была представлена, отмечены статистически значимо более высокие доли лиц со значительным стажем курения (69,7 % против 44,7 %), употребляющих значительные количества алкоголя (58,1 % против 29,8 %), а также использующих  $> 30$  единиц инсулина в сутки (44,2 % против 17,0 %), среди них также оказались достоверно более низкими доли тех, у которых имелась алкогольная форма ДЭП (52,3 % против 80,9 %) и низкие ( $< 25$  кг/м<sup>2</sup>) значения индекса массы тела (19,8 % против 42,6 %), все  $p < 0,05$ .

Для последующего анализа среди общего количества 133 больных с ДЭП были отобраны лица, у которых в течение периода проспективного наблюдения, составившего  $11,4 \pm 3,6$  месяцев, имело место ухудшение течения ДЭП. К таким случаям относили больных, имевших абсолютное нарастание уровней HbA1C на 1 % и более в сравнении с исходной величиной и/или снижение индекса НОМА-В на  $\geq 5$  в сравнении с его исходным значением, и/или устойчивое увеличение потребности в инсулине на  $\geq 10$  единиц в сутки, и/или необходимость в госпитализации в эндокринологическое отделение по поводу декомпенсации диабета или его осложнений, включая как макрососудистые и микрососудистые, так и гипогликемию. За период наблюдения хотя бы 1 из вариантов ухудшения течения ДЭП, представленных выше, был отмечен у 95 (71,4 %) больных. Принимая во внимание данные выполненных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений, а также опираясь на результаты проспективного наблюдения за больными с ДЭП, был выполнен анализ для определения показателей, которые бы имели статистически достоверную

связь с ухудшением течения ДЭП. Использовали критерий  $\phi$  – угловое преобразование Фишера с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности, а также критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат Пирсона). В качестве независимых переменных использовали исходные демографические и клинические особенности больных с ДЭП, а также данные их лабораторного и инструментального обследования.

Выполненная статистическая обработка материала не позволила установить наличие достоверных связей между ухудшением течения ДЭП в течение периода наблюдения, с одной стороны, и такими характеристиками больных, как их возраст и пол, развитие ДЭП на фоне острого панкреатита или в результате течения хронического панкреатита, давность диабета, значение индекса массы тела, наличие СД 2 типа в семье, уровни индекса НОМА-IR, величина плотности ткани поджелудочной железы по данным МСКТ, а также концентрации TNF- $\alpha$ , IL-6 и VEGF ( $p > 0,05$  по данным одного или обоих использованных видов анализа –  $\chi^2$  и  $\phi$ ). Вместе с тем, определено наличие статистически значимой связи ухудшения течения ДЭП со следующими характеристиками больных: этиологией ДЭП ( $\phi^* = 2,819$ ,  $p=0,005$ ;  $\chi^2 = 7,84$ ,  $p = 0,003$ ), исходными значениями HbA1C ( $\phi^* = 2,694$ ,  $p=0,02$ ;  $\chi^2 = 6,41$ ,  $p = 0,03$ ) и индекса НОМА-B ( $\phi^* = 2,906$ ,  $p = 0,002$ ;  $\chi^2 = 7,51$ ,  $p = 0,006$ ), наличие эпизодов гипогликемии ( $\phi^* = 2,794$ ,  $p = 0,004$ ;  $\chi^2 = 5,87$ ,  $p=0,015$ ), курением ( $\phi^* = 2,572$ ,  $p = 0,02$ ;  $\chi^2 = 6,38$ ,  $p = 0,03$ ), наличием микрососудистых осложнений ( $\phi^* = 2,871$ ,  $p = 0,007$ ;  $\chi^2 = 6,53$ ,  $p = 0,02$ ), концентрацией мочевой кислоты ( $\phi^* = 2,746$ ,  $p = 0,005$ ;  $\chi^2 = 6,27$ ,  $p = 0,04$ ), уровнем панкреатической фекальной эластазы ( $\phi^* = 2,528$ ,  $p = 0,03$ ;  $\chi^2 = 6,43$ ,  $p= 0,02$ ), а также концентрациями вч-СРБ ( $\phi^* = 2,851$ ,  $p = 0,002$ ;  $\chi^2 = 7,63$ ,  $p=0,006$ ), Ag vWF ( $\phi^* = 2,658$ ,  $p = 0,04$ ;  $\chi^2 = 6,84$ ,  $p = 0,035$ ) и цистатина С ( $\phi^*=2,539$ ,  $p = 0,02$ ;  $\chi^2 = 6,53$ ,  $p = 0,03$ ). Проведенный анализ позволил отнести к критериям прогнозирования ухудшения течения ДЭП его алкогольную этиологию, 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, величину панкреатической фекальной эластазы < 145 мкг/г кала, концентрации вч-СРБ > 9,2 мг/мл, Ag vWF > 265% и цистатина С > 1,4 мкг/мл.

### 4.3 Клинический случай

Приведем клинический случай, иллюстрирующий правильное прогнозирование ухудшения течения ДЭП у одного из наблюдавшихся больных.

Пациент С., 38 лет, длительное время злоупотребляющий спиртными напитками (состоит на учете у нарколога) и имевший эпизод острого деструктивного панкреатита 5 лет назад (потребовавший оперативного вмешательства на поджелудочной железе), находится под наблюдением клиники с 2020 г. После указанного выше эпизода у больного развилась устойчивая гипергликемия, требующая использования инсулина. На основании актуальных критериев диагностики [35; 126; 180] у больного установлено наличие ДЭП; констатирована его алкогольная этиология, его развитие трактовалось как ассоциированное с перенесенным эпизодом острого панкреатита. Невзирая на настойчивые неоднократные рекомендации, предлагаемых советов по изменениям образа жизни не придерживается, продолжает злоупотреблять спиртным (2-5 и более стандартных доз этанола в сутки), много курит (1,5-2 пачки сигарет в сутки, стаж курения – не менее 20 пачко-лет). Назначенную инсулинотерапию применяет регулярно, однако питание беспорядочное; на этом фоне имеются эпизоды гипогликемии 1-2 степени, по поводу которых оказывает себе помощь самостоятельно, придерживаясь заблаговременно предписанных ему врачебных рекомендаций. Ранее при обследовании проявлений микро- и макрососудистых осложнений

не было отмечено. Повторения эпизодов панкреатита за время наблюдения не отмечалось. Наблюдается гастроэнтерологом, эндокринологом (уровни HbA1C в пределах 9-11%), хирургом; визиты нерегулярные, приверженность к рекомендациям низкая (кроме инсулинотерапии). Настоящая госпитализация связана с появлением у больного эпизода тяжелой гипогликемии (3 степени, со снижением глюкозы крови до 1,5-2,0 ммоль/л), по поводу чего исходно был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, откуда переведен в эндокринологическое отделение. СД 2 типа в семейном анамнезе отсутствует.

При поступлении в эндокринологическое отделение несмотря на устранение гипогликемии на предыдущем этапе лечения у больного сохранялись умеренные головокружения, сонливость, головные боли и умеренная тошнота, которые в последующем постепенно купировались. При детальном опросе отмечено наличие периодически возникающих болей и дискомфорта в околопупочной области, склонность к поносам и тенденцию к снижению массы тела за последние 2 года. В объективном статусе – индекс массы тела 26,2 кг/м<sup>2</sup>, артериальное давление 150 / 80 мм рт.ст., пульс 88 ударов в минуту, с единичными экстрасистолами. Левая граница сердца на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии, остальные не изменены. На верхушке ослабление I тона, выделяется II тон, систолический шум средней интенсивности, проводящийся в аксиллярную область. Над аортой умеренный акцент II тона. Язык обложен беловатым налетом, больше у корня. Живот мягкий, на передней брюшной стенке – послеоперационный рубец, при поверхностной пальпации небольшая болезненность в эпигастральной и мезогастральной областях. Печень пальпируется на 6-7 см ниже края реберной дуги, повышенной плотности. Селезенка, почки не пальпируются. Отрезки толстого кишечника без особенностей. Голени пастозны, симметрично с 2-х сторон. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пальпация щитовидной железы без особенностей.

Некоторые результаты обследования представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Результаты обследования больного С., 38 лет

Параметры	Значения	Параметры	Значения
Гемоглобин, г/л	128	С-пептид, нг/мл	0,74
Глюкоза крови, ммоль/л	9,7	ХС ЛПНП, ммоль/л	3,46
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	22	Триглицериды, ммоль/л	1,97
		Альфа-амилаза, ед/л	146
НьА1С, %	9,2	вч-СРБ, мг/мл	9,7
Индекс НОМА-IR	3,92	TNF- $\alpha$ , пг/мл	8,91
Индекс НОМА-В	57	IL-6, пг/мл	9,06
Креатинин, ммоль/л	128	VEGF, МЕ/мл	427,1
Мочевая кислота, ммоль/л	396	Аг vWF, %	278
Билирубин прямой, ммоль/л	12,8	Цистатин С, мкг/мл	1,47
Билирубин не прямой, ммоль/л	43,5	Панкреатическая фекальная эластаза, мг/г кала	154,5
АСТ, Ед/л	69		
АЛТ, Ед/л	57	Плотность ткани ПЖ по данным МСКТ, ед. Ну	79,6
ЩФ, Ед/л	64		
ГГТ, Ед/л	87		

Примечания: АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гаммаглутамил-транспептидаза; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Как видно из этой таблицы, у больного имели место отчетливая гипергликемия, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, повышение уровней билирубина, печеночных ферментов, альфа-амилазы, значительное увеличение концентраций изучавшихся биомаркеров, а также низкие уровни индекса НОМА-В (являющегося маркером глюкозотоксичности и остаточной функции  $\beta$ -клеток ПЖ), С-пептида и панкреатической фекальной эластазы.

При УЗИ отмечены умеренное уменьшение размера ПЖ с неровностью ее контура и неоднородностью структуры ее ткани. Также определялось

расширение Вирсунгова протока. В структуре железы отмечено наличие двух кист диаметром до 1,0 и 1,5 см. Установлено увеличение размера печени, признаки стеатоза. Размеры и структура желчного пузыря, почек и селезенки от нормы не отличались.

При МСКТ с внутривенным усилением также отмечалось небольшое уменьшение размера ПЖ, имелось неоднородное уплотнение ее паренхимы (79,6 ед. НУ); присутствовали расширение Вирсунгова протока, кисты железы и мелкие участки кальцификации ее ткани. Паренхима печени была неоднородной структуры, ее плотность снижена (36 ед. НУ в сравнении с 52 ед. НУ для селезенки), явления стеатоза.

При фиброгастродуоденоскопии отмечены проявления эрозивного гастрита с вовлечением преимущественно пилорического отдела, *H.pylori* выявлен не был. Осмотры смежных специалистов и дополнительные исследования, в том числе электрокардиография и эхокардиография, позволили констатировать наличие у больного гипертонической болезни (I стадии) в сочетании с дисметаболической (токсической) кардиомиопатией, без дилатации левого желудочка и без снижения его сократительной способности, с наджелудочковой экстрасистолической аритмией N1. Признаков манифестных микро- и макрососудистых диабетических осложнений установлено не было.

Основной диагноз: ДЭП (развившийся в результате первичного поражения поджелудочной железы – острого деструктивного панкреатита в 2018 г., состояние после оперативного вмешательства в 2018 г.) целевые уровни HbA1C 7,0-7,5% (ввиду лабильности уровней гликемии), с выраженными метаболическими нарушениями (гипергликемия, гиперурикемия, гипертриглицеридемия).

Сопутствующие диагнозы: хронический панкреатит, алкогольный, сочетанная (болевая и диспепсическая) форма, с наличием кистозной трансформации и кальцификации ткани поджелудочной железы, нарушения

внешнесекреторной функции поджелудочной железы и связанного с ним умеренно выраженного синдрома мальабсорбции. Хроническая алкогольная болезнь печени.

У этого больного имелось 9 из 11 обоснованных выше критериев прогнозирования ухудшения течения ДЭП, в том числе – алкогольная этиология ДЭП, низкие уровни индекса НОМА-В и панкреатической фекальной эластазы, значительный стаж курения, эпизод гипогликемии 3 степени в близком анамнезе, повышенные уровни мочевой кислоты, вч-СРБ, Аг vWF и цистатина С.

Ввиду этого, у больного С. определено наличие высокого риска ухудшения течения ДЭП. Принимая во внимание такой уровень риска, ему вновь настойчиво, с неоднократным разъяснением и привлечением к диалогу членов семьи больного, были рекомендованы адекватные меры по изменению образа жизни, с отказом от злоупотребления спиртным и отказом от курения, с коррекцией рациона; также был рекомендован регулярный прием ферментных препаратов, ингибиторов протонной помпы, гепатопротекторов, сахароснижающих средств (препараты инсулина в суточной дозе 36 единиц). Эти настойчивый меры позволили добиться определенного эффекта: больной более чем в 2 раза уменьшил употребление спиртного (со слов родственников), сократил курение, стал лучше питаться, прибавил в весе 4 кг, более регулярно начал принимать лекарственные средства. Эти позитивные изменения приверженности к рекомендациям, однако, носили лишь частичный характер.

Несмотря на все перечисленные выше усилия, в течение периода наблюдения за больным, составившего 14 месяцев, была отмечена отчетливая тенденция к ухудшению течения ДЭП, выразившаяся в снижении индекса НОМА-В на 7 (до 50), увеличении потребности в инсулине до 52 единиц в сутки, а также в том, что за это время больному дважды потребовались госпитализации в эндокринологический стационар ввиду развития эпизодов

декомпенсации диабета (гликемия до 24 ммоль/л, HbA1C – 12,4 %) и развития периферической полинейропатии.

Рассмотренный клинический случай свидетельствует о возможности корректного прогнозирования ухудшения течения ДЭП на основании обоснованных выше клинико-лабораторных критериев.

Результаты, представленные в настоящей главе, могут быть кратко суммированы следующим образом. 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. Это позволяет говорить о связи эндокринных нарушений, присущих ДЭП, с выраженностью первичного панкреатического поражения, включая как степень снижения экзокринной функции ПЖ, так и степень ее структурных изменений. При проведении клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений также определено существование связей таких особенностей больных, как эпизоды гипогликемии, наличие микрососудистых и макрососудистых осложнений, а также артериальной гипертонии, с демографическими и анамнестическими характеристиками, факторами риска и особенностями течения диабета. Эти 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.

## ГЛАВА 5

## ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Среди требующих дальнейшего изучения вопросов, связанных с ДЭП, особое место занимает проблема выбора адекватного сахароснижающего лечения [37; 48; 65; 163]. Если относительно целевого уровня HbA1C мнения экспертов достаточно единообразны (наиболее частым желательным значением этого показателя считают величину 6,5-7,0 %, а при высокой лабильности гликемии – 7,0-7,5 %), то подходы к выбору сахароснижающих препаратов являются предметом дискуссии [76; 102; 159]. Традиционно основу сахароснижающей терапии лиц с ДЭП составляют препараты и аналоги инсулина, однако в течение последних лет ряд специалистов указывает на возможность использования и пероральных сахароснижающих препаратов, таких как метформин, что может повышать эффективность лечения [25; 171]. Заслуживают оптимизации вопросы выбора сахароснижающего лечения при ДЭП с учетом его тяжести, давности, этиологических особенностей, характера имеющихся осложнений [54; 148; 162]. Не установлены критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у лиц с ДЭП [99; 104]. В настоящей главе представлены результаты проспективного исследования различных режимов сахароснижающего лечения при ДЭП; на этой основе предложены и обоснованы критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у данной категории больных.

## 5.1 Протокол исследования

Подробное изложение критериев включения и исключения, а также протокола этого исследования представлено в главе 2.1, его схема показана на рисунке 2.1. Вкратце, после учета критериев включения и исключения, в проспективное исследование эффективности и безопасности различных режимов сахароснижающей терапии были отобраны 96 из 133 больных с ДЭП (развившимся после эпизода острого панкреатита или в результате течения хронического панкреатита). В ходе наблюдения ( $10,6 \pm 2,7$  месяца) из исследования выбыли 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). В результате исследования 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 диабет сформировался после эпизода острого, и в 28 наблюдениях – в результате течения хронического панкреатита. Средний уровень HbA1C в начале наблюдения у этих 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 заместительных панкреатических ферментных препаратов, при необходимости также назначали адекватные вазо- и кардиопротекторные лекарственные средства, а также иные адекватные состоянию больных группы препаратов (включая гипотензивные, антитромботические и прочие) [7; 35; 163]. 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) в качестве сахароснижающих применялись препараты инсулина в индивидуально подобранных дозах; применяли

препараты короткого (простой инсулин U-100) и длительного действия (гларгин, деглудек); выбор между ними и их комбинациями основывали на стандартных принципах [3]). 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 (те же варианты, что указано выше) с последующим подбором дозировок. У всех больных отсутствовали общепринятые противопоказания к назначению этих препаратов [3; 35]. Группы А и Б были сравнимы по демографическим, клинико-лабораторным и инструментальным особенностям, за исключением исходных уровней гликемии. Целевой HbA1C в обеих группах составлял от 6,5 до 7-7,5 % [3; 126]. 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 [126; 180]. С учетом опасности развития лактатацидоза при использовании метформина в процессе лечения тщательно контролировали уровни креатинина сыворотки крови.

Общая характеристика 81 больного с ДЭП, завершившего исследование эффективности и безопасности различных режимов сахароснижающего лечения, представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Особенности 81 больного с ДЭП, n (%)

Особенности больных	Количество
Количество мужчин	65 (80,2)
Возраст > 60 лет	31 (38,2)
Индекс массы тела < 25 кг/м <sup>2</sup>	28 (34,6)
Билиарнозависимая этиология	32 (39,5)

## Продолжение таблицы 5.1

Алкогольная этиология	49 (60,5)
HbA1C > 8%	56 (69,1)
Гликемия натощак > 10 ммоль/л	46 (56,7)
Повышение АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы	27 (33,3)

## Продолжение таблицы 5.1

Индекс НОМА-IR = 3-3,99	29 (35,8)
Индекс НОМА-B < 50	28 (34,6)
СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	25 (30,9)
Мочевая кислота $\geq$ 380 мкмоль/л	42 (51,8)
вч-СРБ $\geq$ 9,2 МЕ/л	26 (48,1) *
ТФ- $\alpha$ $\geq$ 8,6 пг/мл	27 (50,0) *
П-6 $\geq$ 9,0 пг/мл	25 (46,3) *
VEGF $\geq$ 390 МЕ/мл	26 (48,1) *
Аг vWF $\geq$ 265%	26 (48,1) *
Цистатин С $\geq$ 1,4 мкг/мл	27 (50,0) *
Панкреатическая фекальная эластаза < 145 мкг/г кала **	21 (45,7) **
Микрососудистые осложнения диабета	44 (54,3)
Курение > 10 пачко-лет	49 (60,4)
СД 2 типа в семье	22 (27,1)
Прием > 2 доз этанола / сутки в течение последнего 1 года	34 (41,9)
Операции на поджелудочной железе в анамнезе	42 (51,8)

Примечания: \* – % среди 54 больных, \*\* – % среди 46 больных, которым эти исследования проводились; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Как видно из этой таблицы, среди входивших в данное исследование лиц с ДЭП отчетливо преобладали мужчины, около 2/3 имели возраст  $\leq$  60 лет. Билиарнозависимая ДЭП была представлена в 39,5 % случаев, алкогольная – в 60,5 %. Высокими были доли лиц с неудовлетворительным

контролем гликемии, со значительным повышением уровней аспаратаминотрансферазы в крови, с гиперурикемией, с умеренным снижением функции почек, повышением уровней провоспалительных биомаркеров, существенным стажем курения, употребляющих значительное количество спиртного и переносивших операции на поджелудочной железе. Примерно у четверти наблюдавшихся лиц с ДЭП имелись указания на наличие СД 2 типа в семейном анамнезе, чуть более 1/2 случаев составляла доля лиц с микрососудистыми осложнениями диабета. 46 из 81 больного (56,8%) получали инсулины в дозе  $>30$  ед в сутки.

Переносимость лечения в обеих группах была удовлетворительной, без необходимости отмены назначенных сахароснижающих средств по причине развития их побочных эффектов. Таблица 5.2 характеризует развитие побочных эффектов лечения в выделенных группах.

Таблица 5.2 – Побочные эффекты лечения в группах А и Б, абсолютное количество (% от общего количества в группе)

Побочные эффекты лечения	Группа А (n = 37)	Группа Б (n = 44)
Эпизоды гипогликемии 1-2 степени	20 (54,0%)	18 (40,9%)
Эпизоды гипогликемии 3 степени	6 (16,2%)	6 (13,6%)
Возникновение необходимости в госпитализации в эндокринологию	16 (43,2%)	13 (29,5%)
Желудочно-кишечные побочные эффекты метформина	-	13 (29,5%)

Примечание. Различия между группами недостоверны,  $p > 0,05$ .

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,  $p > 0,05$ . Частота эпизодов гипогликемии оказалась достоверно выше среди лиц, получавших суточные дозы инсулинов  $>30$  ед. Госпитализация в эндокринологический стационар за это время потребовалась у 43,2 % больных группы А и у 29,5 % – группы Б,  $p > 0,05$ . 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 по выраженности и транзиторный характер, преодолевались при снижении дозы метформина, упорядочивании его приема во время или после еды и / или переводе на прием его пролонгированных форм. Различий в частоте желудочно-кишечных побочных эффектов в зависимости от использования метформина в режиме монотерапии или в комбинациях, а также в зависимости от формы ДЭП отмечено не было, все  $p > 0,05$ . Других побочных эффектов метформина за время наблюдения не выявлялось.

## **5.2 Влияние сахароснижающей терапии на лабораторные показатели и метаболические индексы**

Лечение ассоциировалось с позитивными эффектами на HbA1C, на индексы НОМА-IR и НОМА-В, и на систолическое АД (этот последний эффект, очевидно, был связан с упорядочением и оптимизацией гипотензивной терапии); отмечалась тенденция к умеренному снижению функции почек. В целом для 81 больного в ходе наблюдения зарегистрированы снижение средних величин HbA1C с  $9,50 \pm 2,31$  % до  $7,94 \pm 2,12$  %,  $p = 0,01$  (при этом разница между конечным и начальным значениями – показатель  $\Delta$ , составила в абсолютном выражении  $-1,56 \pm 0,27$  %, в относительном выражении к исходному уровню  $-16,4 \pm 2,3$  %); уменьшение уровней индекса НОМА-IR с  $3,82 \pm 0,75$  до  $3,36 \pm 0,51$ ,  $p = 0,03$  (абсолютная величина  $\Delta$   $-0,46 \pm 0,12$ , относительная величина  $\Delta$   $-12,0 \pm 3,1$  %); повышение индекса НОМА-В с  $62,6 \pm 16,6$  до  $69,4 \pm 15,1$ ,  $p = 0,03$  (абсолютная величина  $\Delta$   $+6,8 \pm 1,9$ , относительная величина  $\Delta$   $+10,9 \pm 2,7$  %); снижение систолического АД со  $154,2 \pm 25,6$  мм рт.ст. до  $135,7 \pm 20,3$  мм рт.ст.,  $p = 0,02$  (абсолютная величина  $\Delta$   $-18,5 \pm 5,9$  мм рт.ст., относительная величина  $\Delta$   $-12,1$

$\pm 5,4$  %); уменьшение скорости клубочковой фильтрации с  $65,4 \pm 13,5$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  до  $59,8 \pm 12,7$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ,  $p = 0,045$  (абсолютная величина  $\Delta -5,6 \pm 1,2$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ , относительная величина  $\Delta -8,6 \pm 2,3$  %). Динамика значений индекса массы тела за время наблюдения в целом по группе была незначительной - с  $27,1 \pm 3,3$  кг/ $\text{м}^2$  до  $27,3 \pm 3,5$  кг/ $\text{м}^2$ ,  $p > 0,05$  (абсолютная величина  $\Delta +0,2 \pm 0,4$  кг/ $\text{м}^2$ , относительная величина  $\Delta +0,7 \pm 0,9$  %).

Таблица 5.3 и рисунок 5.1 демонстрируют сравнение динамических изменений различных клинико-лабораторных параметров между группами А и Б в процессе лечения. Как видно из представленных данных, обе группы больных с ДЭП в течение периода наблюдения показывали отчетливо выраженное уменьшение средних величин HbA1C (в группе А – с  $9,56 \pm 2,24$  % до  $8,21 \pm 1,40$  %; в группе Б – с  $9,45 \pm 2,17$  % до  $7,71 \pm 1,86$  %, все  $p < 0,05$ ), индекса НОМА-IR (в группе А – с  $3,81 \pm 0,73$  до  $3,58 \pm 0,49$ ; в группе Б – с  $3,83 \pm 0,68$  до  $3,18 \pm 0,50$ , все  $p < 0,05$ ) и систолического артериального давления (в группе А – со  $152,7 \pm 25,1$  мм рт.ст. до  $143,5 \pm 18,1$  мм рт.ст.; в группе Б – со  $158,9 \pm 24,4$  мм рт.ст. до  $129,1 \pm 19,3$  мм рт.ст., все  $p < 0,05$ ), а также повышение индекса НОМА-В (в группе А – с  $62,4 \pm 15,8$  до  $65,2 \pm 14,3$ , недостоверно,  $p > 0,05$ ; в группе Б – с  $62,7 \pm 16,2$  до  $72,9 \pm 15,7$ ,  $p < 0,05$ ). Степень этих благоприятных эффектов оказалась статистически значимо выше среди больных группы Б в сравнении с теми, кто относился к группе А. Так, показатель  $\Delta$  отражающий разницу между конечными (после лечения) и начальными (до лечения) значениями соответствующего показателя, составил для HbA1C в абсолютном выражении в группе А  $-1,35 \pm 0,24$  %, в группе Б  $-1,74 \pm 0,25$  % (см. таблицу 5.3), относительная величина показателя  $\Delta$ , составила в группе А  $-14,1 \pm 2,7$  %, в группе Б  $-18,4 \pm 2,2$  % (см. рисунок 5.1), различия между группами достоверны,  $p = 0,02$  и  $p = 0,03$ , соответственно. Также более выраженными в группе Б в сравнении с группой А были степень снижения индекса НОМА-IR (в абсолютном выражении

Таблица 5.3 – Динамика некоторых клинико-лабораторных параметров у лиц из групп А и Б в процессе лечения, М ± стандартное отклонение

Показатели	Группа А (n=37)			Группа Б (n=44)		
	До лечения	После лечения	Δ	До лечения	После лечения	Δ
НbA1C, %	9,56 ± 2,24	8,21 ± 1,40 *	-1,35 ± 0,24	9,45 ± 2,17	7,71 ± 1,86 *	-1,74 ± 0,25 **
НОМА-IR	3,81 ± 0,73	3,58 ± 0,49 *	-0,23 ± 0,07	3,83 ± 0,68	3,18 ± 0,50 *	-0,63 ± 0,13 **
НОМА-В	62,4 ± 15,8	65,2 ± 14,3	+2,8 ± 0,4	62,7 ± 16,2	72,9 ± 15,7 *	+10,2 ± 2,1 **
Креатинин, мкмоль/л	131,6 ± 25,5	139,8 ± 25,4 *	+8,2 ± 1,2	132,5 ± 27,1	131,7 ± 22,8	-0,8 ± 0,5 **
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	65,9 ± 12,8	55,3 ± 11,4 *	-10,6 ± 1,9	65,1 ± 13,3	63,5 ± 12,6	-1,6 ± 0,5 **
САД, мм рт.ст.	152,7 ± 25,1	143,5 ± 18,1 *	-9,2 ± 3,4	158,9 ± 24,4	129,1 ± 19,3 *	-29,8 ± 4,8 **
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,2 ± 2,7	26,4 ± 2,6	-0,2 ± 0,6	27,8 ± 3,1	28,1 ± 2,9	+0,3 ± 0,8

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД; – систолической артериальное давление; \* – различия значений до и после лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* — различия значений показателя Δ между группами А и Б достоверны,  $p < 0,05$ .

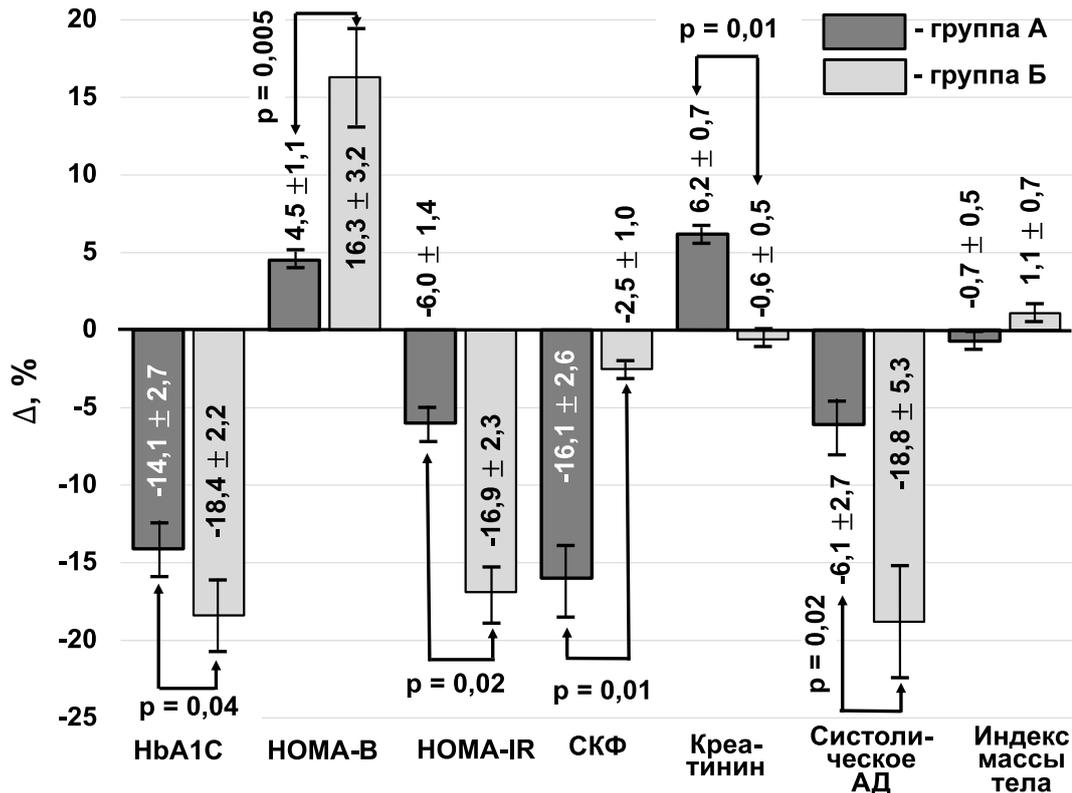


Рисунок 5.1 – Значения относительной величины показателя  $\Delta$  ( $\Delta$ , %), отражающего динамику некоторых клинико-лабораторных параметров в сравнении с их исходными значениями у больных групп А и Б в процессе лечения,  $M \pm$  стандартное отклонение

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; достоверные различия указаны стрелками,  $p < 0,05$ .

показатель  $\Delta$  в группе Б составил  $-0,63 \pm 0,13$  %, в группе А  $-0,23 \pm 0,07$  %; в относительном выражении этот показатель был в группе Б  $-16,9 \pm 2,3$  %, в группе А  $-6,0 \pm 1,4$  %), значений систолического АД (абсолютные величины  $\Delta$  в группе Б  $-29,8 \pm 4,8$  мм рт.ст., в группе А  $-9,2 \pm 3,4$  мм рт.ст., относительные величины в группе Б  $-18,8 \pm 5,3$  %, в группе А  $-6,1 \pm 2,7$  %), а также индекса НОМА-В (абсолютные величины  $\Delta$  в группе Б  $+10,2 \pm 2,1$ , в группе А  $+2,8 \pm 0,4$ , относительные величины в группе Б  $+16,3 \pm 3,2$  %, в группе А  $+4,5 \pm 1,1$  %), все различия между группами А и Б по абсолютным и относительным значениям показателя  $\Delta$  достоверны.

В группе А в отличие от группы Б в процессе наблюдения отмечены отчетливое повышение уровней креатинина сыворотки крови (абсолютные величины  $\Delta$  в группе А  $+8,2 \pm 1,2$  мкмоль/л, в группе Б  $-0,8 \pm 0,5$  мкмоль/л, относительные величины в группе А  $+6,2 \pm 0,7$  %, в группе Б  $-0,6 \pm 0,5$  %), а также снижение уровней скорости клубочковой фильтрации (абсолютные величины  $\Delta$  в группе А  $-10,6 \pm 1,9$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, в группе Б  $-1,6 \pm 0,5$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, относительные величины в группе А  $-16,1 \pm 2,6$  %, в группе Б  $-2,5 \pm 1,0$  %).

Также оценены результаты лечения в зависимости от того, какая этиология ДЭП (алкогольная или билиарнозависимая) была представлена у наблюдавшихся больных, данные этого сравнения представлены в таблице 5.4 и на рисунке 5.2. Как видно из таблицы 5.4, и при алкогольной, и при билиарнозависимой этиологии ДЭП на фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика представленных клинико-лабораторных параметров с достоверным, в сравнении с исходными значениями снижением уровней HbA1C, индекса НОМА-IR и систолического артериального давления, а также повышением величин индекса НОМА-В, причем более выраженными все эти изменения оказались среди больных с билиарнозависимой этиологией ДЭП по сравнению с алкогольной. Так, степень снижения (показатель  $\Delta$  – разница между конечным и начальным значением показателя) составила для алкогольной этиологии ДЭП в абсолютном выражении  $-1,59 \pm 0,26$  %, в относительном выражении (см. рисунок 5.2) –  $-16,3 \pm 2,1$  %, в то время как для билиарнозависимой – эти значения составили соответственно  $-1,76 \pm 0,23$  % и  $-18,8 \pm 3,4$  %, различия между группами степени статистической значимости не достигли,  $p > 0,05$ .

В то же время, достоверно более значительными были позитивные изменения в группе с билиарнозависимой ДЭП в сравнении с алкогольной в отношении динамики индексов НОМА-IR (абсолютная величина  $\Delta$  соответственно  $-0,66 \pm 0,14$  против  $-0,31 \pm 0,08$ , относительная величина

Таблица 5.4 – Динамика некоторых клинико-лабораторных параметров у лиц с алкогольной и билиарнозависимой этиологией ДЭП в процессе лечения, М ± стандартное отклонение

Показатели	Алкогольная этиология (n=49)			Билиарнозависимая этиология (n=32)		
	До лечения	После лечения	Δ	До лечения	После лечения	Δ
НbA1C, %	9,73 ± 2,07	8,14 ± 1,95 *	-1,59 ± 0,26	9,38 ± 1,76	7,62 ± 1,82 *	-1,76 ± 0,23
НОМА-IR	3,76 ± 0,71	3,45 ± 0,53 *	-0,31 ± 0,08	3,89 ± 0,64	3,23 ± 0,52 *	-0,66 ± 0,14 **
НОМА-B	59,2 ± 18,3	64,6 ± 14,8	+5,4 ± 0,6	67,7 ± 16,9	76,8 ± 13,6 *	+9,2 ± 0,9 **
Креатинин, мкмоль/л	137,8 ± 28,7	143,5 ± 26,9 *	+5,7 ± 1,1	120,7 ± 25,4	123,2 ± 24,1	+2,5 ± 0,6
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	59,2 ± 12,7	52,1 ± 11,9 *	-7,1 ± 1,3	74,9 ± 13,8	71,6 ± 12,4	-3,6 ± 0,7 **
САД, мм рт.ст.	151,3 ± 22,7	135,4 ± 19,8 *	-16,1 ± 3,5	160,6 ± 23,9	136,2 ± 18,7 *	-24,4 ± 4,9 **
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,7 ± 2,1	25,2 ± 3,3	+0,5 ± 0,3	31,7 ± 2,6	30,5 ± 3,1	-1,2 ± 0,7

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; \* – различия значений до и после лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия значений показателя Δ между группами с алкогольной и билиарнозависимой этиологией ДЭП достоверны,  $p < 0,05$ .

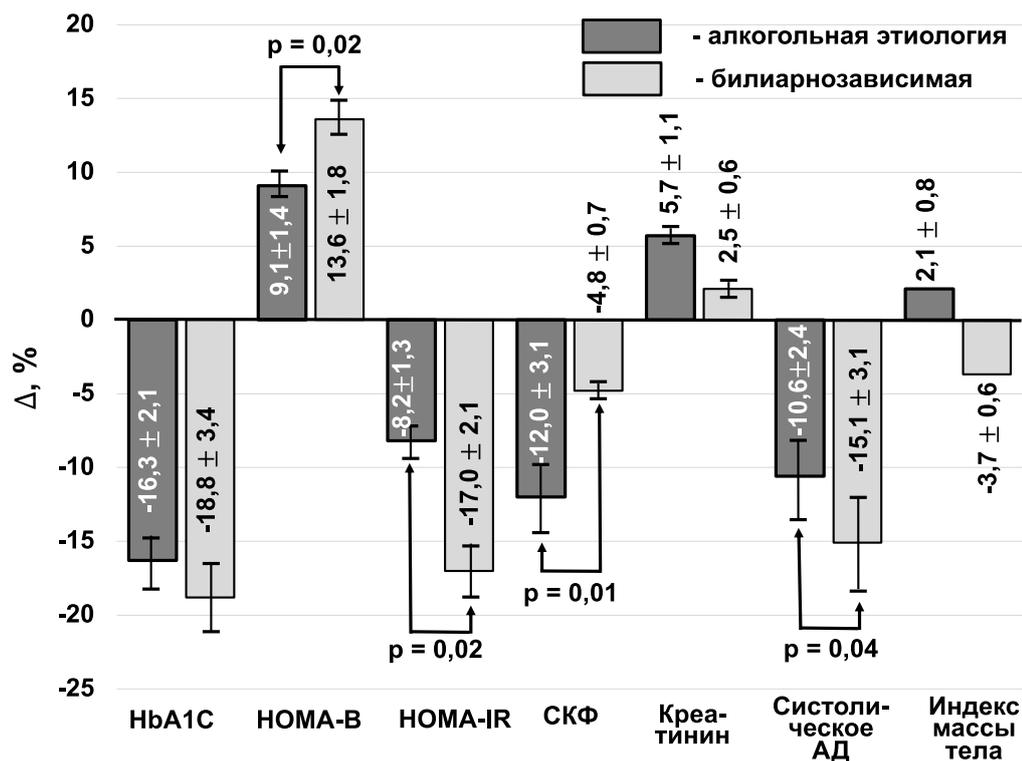


Рисунок 5.2 – Значения относительной величины показателя  $\Delta$  ( $\Delta$ , %) у больных с алкогольной и билиарной формами ДЭП в процессе лечения,  $M \pm$  стандартное отклонение

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; достоверные различия указаны стрелками,  $p < 0,05$ .

$\Delta$  соответственно  $-17,0 \pm 2,1$  % против  $-8,2 \pm 1,3$  %) и НОМА-В (абсолютная величина  $\Delta$  соответственно  $+9,2 \pm 0,9$  против  $+5,4 \pm 0,6$ , относительная величина  $\Delta$  соответственно  $-13,6 \pm 1,8$  % против  $-9,1 \pm 1,4$  %), а также систолического артериального давления (абсолютная величина  $\Delta$  соответственно  $-24,4 \pm 4,9$  против  $-16,1 \pm 3,5$ , относительная величина  $\Delta$  соответственно  $-15,1 \pm 3,1$  % против  $-10,6 \pm 2,2$  %).

Обратим внимание также на менее выраженную степень снижения функции почек за время наблюдения при билиарнозависимой этиологии ДЭП в сравнении с алкогольной – для скорости клубочковой фильтрации, например, абсолютные величины  $\Delta$  составили соответственно  $-3,6 \pm 0,7$

мл/мин/1,73м<sup>2</sup> против  $-7,1 \pm 1,3$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, относительные величины  $\Delta$ , соответственно,  $4,8 \pm 0,7$  % против  $-12,0 \pm 3,1$  %).

В группе с алкогольной этиологией ДЭП период лечения сопровождался небольшим повышением индекса массы тела, в группе с билиарной формой ДЭП за это время отмечено его умеренное снижение.

Выполнено сравнение результатов лечения также в зависимости от того, развился ли ДЭП после острого панкреатита, либо в результате течения хронического панкреатита, что показано в таблице 5.5 и на рисунке 5.3.

Отмечено, что в обеих этих подгруппах лечение ассоциировалось с достоверным снижением средних величин HbA1C, индекса НОМА-IR, систолического АД, а также со статистически значимым повышением значений индекса НОМА-В.

Абсолютные величины показателя  $\Delta$  для HbA1C были более значимыми среди тех, у кого ДЭП сформировался после острого панкреатита ( $-1,65 \pm 0,31$  %), чем у больных с ДЭП, развившимся в результате течения хронического панкреатита ( $-1,41 \pm 0,26$  %), но различия по данному показателю между этими подгруппами степени статистической значимости не достигли,  $p > 0,05$ , также не было отличий и в относительных значениях показателя  $\Delta$ , что представлено на рисунке 5.3.

Однако, по ряду анализировавшихся параметров достоверно более выраженная позитивная динамика отмечалась у лиц с ДЭП, развившимся в результате течения хронического панкреатита. Так, у этих больных в сравнении с теми, у кого ДЭП развился после острого панкреатита, достоверно более существенным было снижение индекса НОМА-IR (в абсолютном выражении величины  $\Delta$  составили соответственно  $-0,62 \pm 0,19$  и  $-0,36 \pm 0,11$ , в относительном выражении значения  $\Delta$  составили соответственно  $-16,1 \pm 3,0$  % и  $-9,5 \pm 1,8$  %), повышение индекса НОМА-В (в абсолютном выражении величины  $\Delta$  составили соответственно  $+9,3 \pm 1,2$  и  $+5,5 \pm 0,8$ , в относительном выражении значения  $\Delta$  составили соответственно

Таблица 5.5 – Динамика некоторых клинико-лабораторных параметров у лиц СД-II, развившимся после острого панкреатита, и в результате течения хронического панкреатита, в процессе лечения, М ± стандартное отклонение

Показатели	ДЭП, развившийся в результате течения хронического панкреатита (n=28)			ДЭП, развившийся после острого панкреатита (n=53)		
	До лечения	После лечения	Δ	До лечения	После лечения	Δ
НbA1C, %	9,35 ± 1,75	7,95 ± 1,81 *	-1,41 ± 0,26	9,58 ± 1,84	7,93 ± 1,71 *	-1,65 ± 0,31
НОМА-IR	3,86 ± 0,62	3,24 ± 0,57 *	-0,62 ± 0,19	3,79 ± 0,72	3,43 ± 0,61 *	-0,36 ± 0,11 **
НОМА-B	65,3 ± 15,2	74,7 ± 13,2 *	+9,3 ± 1,2	61,1 ± 16,4	66,6 ± 14,9 *	+5,5 ± 0,8 **
Креатинин, мкмоль/л	133,8 ± 25,7	133,2 ± 23,2	-0,5 ± 0,8	131,2 ± 26,4	136,6 ± 24,2	+5,4 ± 0,9 **
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	60,7 ± 12,6	57,5 ± 11,2	-3,2 ± 0,8	67,9 ± 13,7	61,0 ± 12,7 *	-6,9 ± 1,2 **
САД, мм рт.ст.	158,3 ± 24,9	141,4 ± 23,7 *	-16,9 ± 3,5	152,1 ± 27,2	132,7 ± 25,9 *	-19,4 ± 3,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,3 ± 3,4	26,6 ± 2,9	+1,3 ± 0,7	28,1 ± 3,2	27,7 ± 4,1	-0,4 ± 0,5

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление; \* – различия значений до и после лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия значений показателя Δ между подгруппами лиц ДЭП, развившимся после острого панкреатита, и в результате течения хронического панкреатита, достоверны,  $p < 0,05$ .

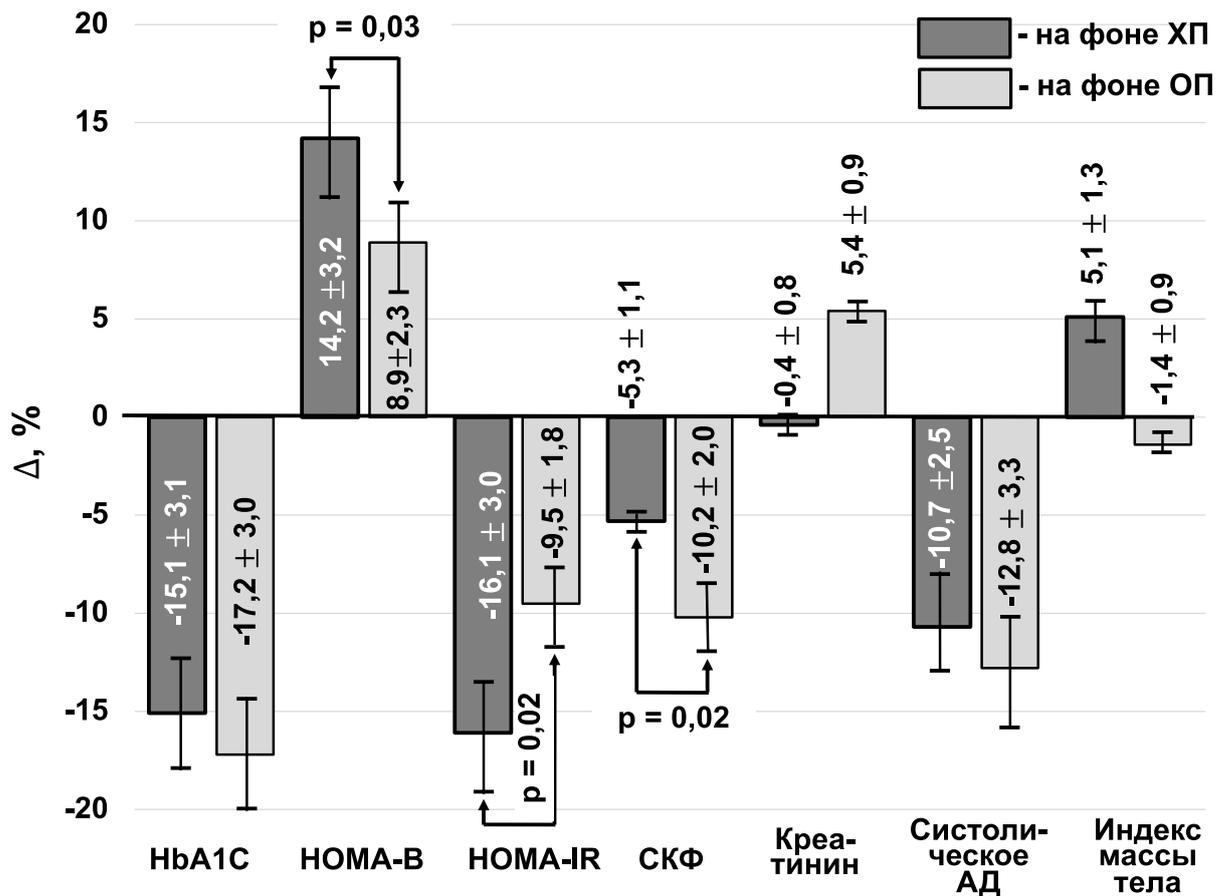


Рисунок 5.3 – Значения относительной величины показателя  $\Delta$  ( $\Delta$ , %) у больных с ДЭП, развившимся после острого панкреатита и в результате течения хронического панкреатита, в процессе лечения,

$M \pm$  стандартное отклонение

Примечания: ХП – хронический панкреатит; ОП – острый панкреатит; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; достоверные различия указаны стрелками,  $p < 0,05$ .

+14,2 ± 3,2 % и +8,9 ± 2,3 %), для всех представленных различий между этими подгруппами  $p < 0,05$ .

В группе, где ДЭП развился после острого панкреатита, в сравнении с теми, у кого его развитие было ассоциировано с течением хронического панкреатита, более значимым оказалась и степень снижения функции почек в процессе наблюдения (см. таблицу 5.5 и рисунок 5.3).

Статистически значимых отличий в динамике уровней систолического артериального давления и индекса массы тела между этими подгруппами отмечено не было,  $p > 0,05$ .

В таблице 5.6 и на рисунке 5.4 показаны результаты сравнения динамики оценивавшихся показателей в ходе лечения в подгруппах с различными исходными уровнями HbA1C.

Как видно из представленных данных, более выраженная степень снижения HbA1C и индекса НОМА-IR, а также повышения индекса НОМА-В была отмечена у лиц с исходными значениями HbA1C  $> 8\%$  в сравнении с теми, у кого уровни гликемии были менее высокими.

Так, у больных с HbA1C  $> 8\%$  в отличие от лиц с HbA1C  $\leq 8\%$  статистически значимо более высокими оказались степень снижения HbA1C в ходе лечения (значения  $\Delta$  в абсолютном выражении составили соответственно  $-1,97 \pm 0,36\%$  и  $-0,66 \pm 0,19\%$ , в относительном выражении – соответственно  $-19,2 \pm 3,4\%$  и  $-8,4 \pm 2,2\%$ , все  $p < 0,05$ ), степень уменьшения индекса НОМА-IR (абсолютные значения  $\Delta$  составили соответственно  $-0,52 \pm 0,12$  и  $-0,33 \pm 0,09$ , относительные – соответственно  $-13,3 \pm 2,9\%$  и  $-9,1 \pm 2,7\%$ , все  $p < 0,05$ ), а также степень повышения индекса НОМА-В (значения  $\Delta$  в абсолютном выражении составили соответственно  $+8,4 \pm 2,4$  и  $+3,12 \pm 0,7$ , в относительном выражении – соответственно  $+13,9 \pm 3,6\%$  и  $+4,6 \pm 1,2\%$ , все  $p < 0,05$ ).

Между подгруппами лиц с разными исходными уровнями HbA1C не было выявлено статистически значимых отличий в динамике параметров состояния функции почек, систолического артериального давления и индекса массы тела, для различий абсолютных и относительных значений  $\Delta$ , все  $p > 0,05$ .

Таблица 5.6 – Динамика некоторых клинико-лабораторных параметров у лиц с различными исходными уровнями HbA1C в процессе лечения, M ± стандартное отклонение

Показатели	HbA1C ≤ 8% (n=25)			HbA1C > 8% (n=56)		
	До лечения	После лечения	Δ	До лечения	После лечения	Δ
HbA1C, %	7,83 ± 1,14	7,17 ± 1,19 *	-0,66 ± 0,19	10,25 ± 1,38	8,28 ± 1,29 *	-1,97 ± 0,36 **
НОМА-IR	3,62 ± 0,48	3,29 ± 0,52 *	-0,33 ± 0,09	3,91 ± 0,53	3,39 ± 0,47 *	-0,52 ± 0,12 **
НОМА-B	67,4 ± 14,7	70,5 ± 14,8	+3,12 ± 0,7	60,5 ± 15,1	68,9 ± 13,4 *	+8,4 ± 2,4 **
Креатинин, мкмоль/л	127,5 ± 28,7	130,1 ± 20,6	+2,6 ± 1,3	134,2 ± 25,9	137,8 ± 28,5	+3,6 ± 2,1
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	72,3 ± 15,7	69,8 ± 12,7	-2,5 ± 1,4	62,3 ± 14,7	55,3 ± 13,6 *	-6,4 ± 1,8
САД, мм рт.ст.	148,8 ± 22,6	133,2 ± 19,4 *	-15,6 ± 3,8	156,7 ± 24,8	136,8 ± 21,4 *	-19,9 ± 4,2
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 2,9	26,1 ± 3,9	-1,5 ± 1,0	26,9 ± 3,7	27,8 ± 4,0	+0,9 ± 0,8

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; \* – различия значений до и после лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия значений показателя Δ между группами с алкогольной и билиарной формами ДЭП достоверны,  $p < 0,05$ .

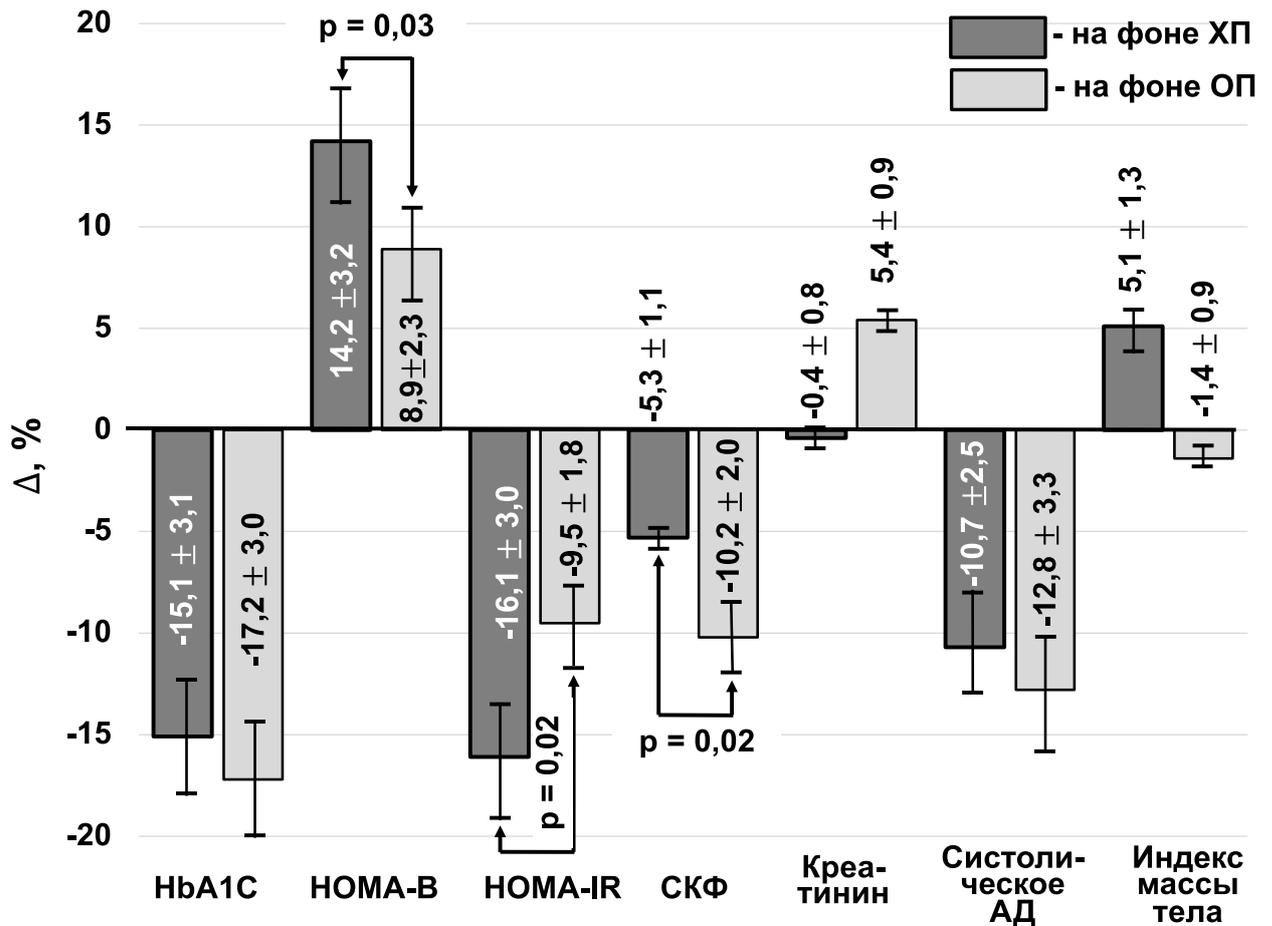


Рисунок 5.4 – Значения относительной величины показателя  $\Delta$  ( $\Delta$ , %) у больных с различными исходными уровнями HbA1c, в процессе лечения,

$M \pm$  стандартное отклонение

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; достоверные различия указаны стрелками,  $p < 0,05$ .

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 скорости клубочковой фильтрации 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 5.7.

Отметим здесь, что в группе Б, где назначался метформин, при завершении периода наблюдения его средняя доза составила  $1622 \pm 214$  мг в сутки.

Таблица 5.7 – 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, потребовавшие госпитализации	10 (27,0%)	4 (9,1%) *
Снижение скорости клубочковой фильтрации на > 30% от исходной величины	9 (24,3%)	4 (9,1%) *

Примечание. \* – различия между группами А и Б по всем представленным в таблице показателям достоверны,  $p < 0,05$ .

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 %),  $p = 0,03$ . Кроме того, добавление метформина к препаратам инсулина в группе Б дало возможность в процессе подбора дозировок этих лекарственных средств уменьшить дозу инсулина на  $\geq 20$  % 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,  $p = 0,02$ . Кроме того, лица из группы Б существенно реже демонстрировали снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 30% в сравнении с ее исходной величиной (9,1 % против 24,3 % в группе А),  $p = 0,03$ .

### 5.3 Критерии эффективности сахароснижающей терапии

Для установления критериев эффективности и безопасности сахароснижающего лечения у лиц с ДЭП среди них были отобраны такие, у которых лечение оказалось более эффективным и безопасным. В эту группу отнесли лиц, у которых на фоне лечения: (1) имело место снижение HbA1C до целевых значений; (2) отсутствовали рецидивы панкреатита, которые бы потребовали госпитализации в гастроэнтерологическое или хирургическое отделения; (3) отсутствовало снижение скорости клубочковой фильтрации на  $> 30\%$  от исходной величины. Сочетание всех этих особенностей клинико-лабораторной динамики в ходе лечения было отмечено у 28 из 81 больного, завершившего запланированный период лечения (34,6 %). Данные анализировали с использованием критерия  $\phi$  – углового преобразования Фишера с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности, а также критерия  $\chi^2$ . В качестве независимых переменных применяли исходные демографические и клинические особенности больных с ДЭП, а также данные их лабораторного и инструментального обследования. Проведенный анализ не позволил установить связи эффективности и безопасности лечения с такими факторами, как возраст и пол больных, исходные уровни гликемии, индекса НОМА-IR, курение, используемые группы инсулина, используемые дозы заместительной ферментной панкреатической терапии, наличие СД 2 типа в семейном анамнезе, количество употребляемого алкоголя, особенности микро- и макрососудистых осложнений, перенесенные хирургические вмешательства на поджелудочной железе, а также нарушения ее структуры по данным инструментальных исследований, все  $p > 0,05$ .

В то же время, как видно из таблицы 5.8, установлено наличие достоверной связи между эффективностью и безопасностью сахароснижающего лечения при ДЭП, с одной стороны, и следующими

факторами, с другой стороны: этиология ДЭП (алкогольная или билиарнозависимая), исходные уровни аспаратаминотрансферазы, индекса НОМА-В, скорости клубочковой фильтрации, концентрации цистатина С; вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , VEGF, мочевой кислоты, а также выбор метформина в качестве компонента лечебной тактики.

Таблица 5.8 – Связи эффективности и безопасности сахароснижающего лечения с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами лиц с ДЭП

Показатели	$\varphi^*$ ; p	$\chi^2$ ; p
Этиология ДЭП	2,788; 0,001	7,71; 0,002
Исходные уровни аспаратаминотрансферазы	2,753; 0,007	7,68; 0,003
НОМА-В	2,518; 0,03	6,23; 0,02
Скорость клубочковой фильтрации	2,668; 0,03	6,76; 0,015
Цистатин С	2,619; 0,02	6,21; 0,03
Вч-СРБ	2,772; 0,003	7,65; 0,004
TNF- $\alpha$	2,765; 0,007	6,57; 0,02
VEGF	2,592; 0,01	5,84; 0,035
Мочевая кислота	2,543; 0,0603	5,78; 0,04
Метформин:		
- монотерапия при HbA1C $\leq$ 8%	2,682; 0,005	6,27; 0,02
- компонент лечения при HbA1C $>$ 8%	2,537; 0,01	5,89; 0,03

На основании представленных данных, к критериям прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП могут быть 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 м<sup>2</sup>; концентрации цистатина С –  $<$  1,4 мкг/мл; вч-СРБ –  $<$  9,2 МЕ/л; TNF- $\alpha$  –

< 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 ≤ 8,0%).

#### 5.4 Клинический случай

В качестве иллюстрации позитивного эффекта сахароснижающего лечения с использованием метформина приведем описание клинического случая. При этом специально избран более сложный вариант – алкогольная форма ДЭП, обычно представляющая в лечении немало затруднений.

Больная В., 40 лет, ранее употреблявшая периодически большое количество спиртного по типу запоев, с развитием клинической картины хронического рецидивирующего панкреатита с болевым синдромом и постепенным снижением массы тела, находится под наблюдением гастроэнтеролога и хирурга с 2016 г. С 2019 г. у больной на основании стандартных критериев констатировано развитие ДЭП (высокие устойчивые уровни гликемии, отсутствие аутоантител к антигенам островкового аппарата ПЖ, отсутствие выраженной инсулинорезистентности, низкие уровни панкреатической фекальной эластазы и С-пептида, структурные нарушения ПЖ при МСКТ).

Последние 4 года больная достаточно устойчиво улучшила свое отношение к врачебным рекомендациям по изменениям образа жизни, практически отказалась от курения (в целом его стаж – не менее 20 пачко-лет), спиртное использует значительно реже, удается избегать запоев. Тем не менее 1-2 раза в год имеют место рецидивы панкреатита, по поводу которых проходит стационарное лечение. Нет дальнейшего снижения массы тела, хотя ее индекс остается < 25 кг/м<sup>2</sup>.

Приверженность к выполнению медикаментозных рекомендаций средняя, особенно в части приема сахароснижающих средств и самоконтроля гликемии. Получает инсулинотерапию, однако уровни HbA1C постоянно находятся не в целевых пределах, составляя 10-12%. Периодически имеются эпизоды гипогликемии 1-2 степени, купирующиеся с использованием самопомощи.

Смежными специалистами констатировано наличие периферической полинейропатии, непролиферативной ретинопатии, нефропатии с сохранной функцией почек.

Настоящая госпитализация обусловлена очередным эпизодом декомпенсации диабета с цифрами гликемии натощак 16,5 ммоль/л.

Родная тетя больной имеет СД 2 типа.

При поступлении в клинику жалобы на умеренную общую слабость, жажду, тошноту, стул со склонностью к поносам. Снижена масса тела (ее индекс – 23,7 кг/м<sup>2</sup>), артериальное давление – 160/90 мм рт.ст.

Из особенностей объективного статуса – тахикардия около 100 ударов в минуту, расширение левой границы сердца на 2 см, короткий дующий систолический шум на верхушке, усиление 2 тона над аортой, обложенность языка, печень пальпаторно на 4 см выступает из подреберья, плотная, болезненность в эпигастрии и околопупочной области, селезенка и почки не пальпируются, небольшие отеки голеней.

Данные обследования больной представлены в таблице 5.9.

Как видно из таблицы у пациентки имели место: отчетливое ускорение оседания эритроцитов (что трактовали как проявление обострения основного заболевания), выраженная гипергликемия, низкие уровни С-пептида и панкреатической фекальной эластазы, выраженное уменьшение значения индекса НОМА-В, а также гипербилирубинемия, гиперурикемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, повышение уровней

Таблица 5.9 – Данные обследования в динамике больной В., 40 лет

Параметры	Периоды		Параметры	Периоды	
	До лечения	12 месяцев лечения		До лечения	12 месяцев лечения
Гемоглобин, г/л	114	121	ЩФ, Ед/л	59	63
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	41	18	ГГТ, Ед/л	64	61
Глюкоза крови, ммоль/л	16,5	7,3	ХС ЛПНП, ммоль/л	3,58	2,26
НbA1C, %	10,7	7,1	Триглицериды, ммоль/л	2,14	1,62
С-пептид, нг/мл	0,86	1,04	Альфа-амилаза, ед/л	143	82
Индекс НОМА-IR	3,9	3,2	вч-СРБ, мг/мл	8,6	-
Индекс НОМА-В	43	62	TNF- $\alpha$ , пг/мл	7,4	-
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	74	76	IL-6, пг/мл	8,1	-
Мочевая кислота, ммоль/л	365	322	VEGF, МЕ/мл	352	-
Билирубин прямой, ммоль/л	14,2	8,4	Ag vWF, %	388	-
Билирубин непрямой, ммоль/л	32,5	26,8	Цистатин С, мкг/мл	1,24	-
АСТ, Ед/л	45	42	Панкреатическая фекальная эластаза, мг/г кала	149,8	-
АЛТ, Ед/л	78	56			

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гаммаглутамил-транспептидаза; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

печеночных ферментов, альфа-амилазы и умеренное увеличение концентраций изучавшихся биомаркеров.

В добавление к приведенным в таблице данным отметим протеинурию 0,7 г/л при не измененном осадке мочи, нормальные значения креатинина крови, признаки гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиографического и эхокардиографического исследований, неоднородность структуры и кисты поджелудочной железы при ее ультразвуковом исследовании, а также значение плотности ткани поджелудочной железы по данным МСКТ – 78,4 ед. Ну.

На основании имеющихся данных установлен диагноз основной: ДЭП, сахарный диабет, развившийся в результате первичного поражения поджелудочной железы – хронического рецидивирующего алкогольного панкреатита, с развитием периферической полинейропатии, непролиферативной ретинопатии и нефропатии (хроническая болезнь почек, стадия II), целевой HbA1C 7,0-7,5%.

Сопутствующие диагнозы: хронический панкреатит, алкогольный, сочетанная (болевая и диспепсическая) форма, с наличием кистозной трансформации поджелудочной железы, нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы и связанного с ним умеренно выраженного синдрома мальабсорбции. Хроническая алкогольная болезнь печени. Гипертоническая болезнь, стадия III, неконтролируемые цифры АД, дополнительный сердечно-сосудистый риск очень высокий.

Принимая во внимание отсутствие выраженного снижения функции почек, относительно невысокие уровни гиперурикемии и концентраций биомаркеров, а также отсутствие выраженного повышения содержания печеночных ферментов, у этой больной, несмотря на наличие алкогольной формы ДЭП можно прогнозировать достижение положительного результата от проведения настойчивого сахароснижающего лечения, направленного на стабилизацию длительно сохраняющихся нестабильных уровней гликемии.

Важную позитивную роль в том, что больная была включена в исследование, сыграл факт улучшающейся за последнее время ее приверженности к выполнению врачебных рекомендаций (включая полный отказ от курения, устранение запоев, значительное уменьшение приема спиртного в целом, дробный прием пищи, в том числе включающей продукты, восполняющие белковую и витаминную недостаточность). После учета критериев включения и исключения и установления отсутствия противопоказаний к назначаемым препаратам, больная путем рандомизации отнесена в группу Б. Ей в дополнение к инсулинотерапии (суммарная доза до 46 единиц в сутки) добавлен к лечению метформин, с медленным титрованием от 500 мг/сут до 1500 мг/сут (эта доза достигнута лишь через 2 месяца). Рекомендованы тщательный самоконтроль гликемии, регулярные визиты к врачу, вновь подробно разъяснена польза тщательного следования немедикаментозным и медикаментозным рекомендациям. Наряду с этим оптимизировано лечение панкреатита и имеющихся у больной различных сопутствующих состояний (заместительные ферментные препараты, антисекреторные, гепатопротекторы, препараты альфа-липоевой кислоты, лосартан, индапамид, розувастатин). Больная серьезно отнеслась к усилиям врачей и достаточно стабильно выполняла предписания. На фоне лечения постепенно были стабилизированы уровни гликемии (спустя 6 месяцев HbA1C составил уже 8,4 %), лучше стало общее самочувствие, за полгода набрала 3 кг массы тела. Лечение переносила удовлетворительно. Спустя 9 месяцев от его начала суммарную дозу инсулина можно было снизить до 26 единиц в сутки. В течение года от начала лечения у больной не было отмечено рецидивов панкреатита, сохранялась стабильной функция почек. Данные обследования через 12 месяцев также приведены в таблице 5.9. Как видно, на фоне проводимого комплексного лечения, имели место достижение целевых уровней HbA1C, улучшение значений индексов HOMA-IR и HOMA-B, значений липидемии и урикемии, а также печеночных параметров. За время

лечения отмечено увеличение индекса массы тела до 25,4 кг/м<sup>2</sup> и снижение артериального давления до 135 / 80 мм рт.ст.

Приведенный клинический случай с достижением желаемого контроля гликемии и устранением длительной декомпенсации ДЭП, несомненно, не отражает лишь позитивный эффект метформина, но есть следствие всего комплекса предпринятых мер – от достижения успеха в повышении приверженности больной к лечению до совокупности примененных адекватных медикаментозных и немедикаментозных подходов. Он также иллюстрирует удовлетворительную переносимость метформина и возможность его эффективного использования в качестве компонента комбинированного лечения таких довольно сложных больных. Обратим внимание еще раз на возможность уменьшения суточной дозы препаратов инсулина при сочетанном с ним применении метформина. Рассмотренный случай также показывает возможность корректного прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения с использованием разработанных и обоснованных критериев прогнозирования, приведенных выше. Позитивная динамика массы тела несмотря на прием метформина обусловлена, по нашему мнению, также всем комплексом благоприятных эффектов изменений образа жизни и многообразных упоминавшихся выше фармакологических подходов, а также повышением приверженности больной к лечебным рекомендациям.

Представленные в данной главе результаты можем сжато обобщить следующим образом. Выполненное проспективное рандомизированное исследование, включавшее представительную группу из 81 больного с ДЭП и продолжавшееся в среднем  $10,6 \pm 2,7$  месяцев, продемонстрировало удовлетворительную переносимость проводимого сахароснижающего лечения, включая как инсулинотерапию, так и применение метформина. За время наблюдения не было случаев возникновения необходимости в отмене назначенного сахароснижающего лечения по причине развития его побочных

эффектов. Сходными между группами А (инсулинотерапия) и Б (метформин, при необходимости в сочетании с инсулинотерапией) оказались доли лиц с эпизодами гипогликемии и с возникновением необходимости в госпитализации в эндокринологический стационар. Умеренные и транзиторные желудочно-кишечные побочные эффекты метформина были отмечены менее чем у 1/3 больных. Лечение, включавшее метформин, в сравнении с отсутствием его применения, ассоциировалось с более значимыми благоприятными эффектами на уровне гликемии, величины метаболических индексов НОМА-IR и НОМА-В, сопровождалось более частым достижением целевых показателей HbA1C, а также менее высокой частотой развития в ходе наблюдения рецидивов панкреатита и случаев снижения скорости клубочковой фильтрации на  $> 30\%$  от исходной величины. На фоне применения метформина в ряде случаев удалось отчетливо уменьшить используемую дозу препаратов инсулина. Все это в совокупности свидетельствует о достаточно высокой безопасности и эффективности метформина при включении его в число компонентов комбинированной лечебной тактики при ДЭП. Проведенный анализ позволил также оценить особенности динамики клинико-лабораторных параметров в ходе лечения у больных с разной этиологией ДЭП (алкогольной и билиарнозависимой), с развитием ДЭП после острого панкреатита и в результате течения хронического панкреатита, а также у лиц с разными исходными уровнями HbA1C. На основании полученных результатов разработаны и обоснованы критерии эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП, которые наряду с его этиологией включают особенности метаболических показателей (уровни аспартатаминотрансферазы, скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты, значения индекса НОМА-В), а также концентрации ряда исследованных биомаркеров и выбор метформина в качестве компонента лечебной тактики. Использование предлагаемых критериев прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей

терапии при ДЭП может способствовать улучшению результатов лечения этой категории больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная диссертационная работа посвящена изучению обособленной формы диабета, а именно ДЭП, входящей, в соответствии с отечественными и международными классификациями, в состав так называемых «других специфических типов СД» [3; 36; 58; 78; 133]. В число больных, вошедших в работу, были включены только лица с ДЭП, при котором либо развитие диабета имело связь с эпизодом острого панкреатита, либо СД сформировался в результате течения хронического панкреатита. Тот факт, что в исследование не входили лица с другими первичными поражениями поджелудочной железы, которые могли быть основой развития диабета (например, опухолевые поражения, кистозный фиброз, гемохроматоз) [39; 72; 128; 174], позволил рассматривать относительно более гомогенную группу больных, что является позитивным моментом, поскольку уменьшает вероятность разброса данных и появления при анализе результатов предопределенных случайных интерпретаций («bias») [132; 180]. Рядом исследователей за ДЭП закреплено обозначение «уникальная форма» диабета, поскольку ее отличают целый ряд особенностей этиопатогенеза, клинической картины, диагностики и лечения [12; 58; 153; 156]. Несмотря на достаточно высокую распространенность (до 9-10 % среди всех случаев СД), это состояние в течение длительного времени пребывает в определенном пренебрежении с точки зрения выполнения серьезных исследований с адекватными современными протоколами, что создает дефицит данных по различным аспектам проблемы ДЭП [117; 151; 196; 202]. Так, разночтения имеются даже в вопросах номенклатуры и терминологии этого состояния, предметом противоречий также являются эпидемиологические данные, вопросы патофизиологии, клинической картины, диагностики, прогнозирования и лечения [3; 117; 151; 195]. В целом, это является основой того, что знакомство врачей широкой практики с ДЭП

остается недостаточным, диагностика и лечение этого состояния во многом требуют уточнения [16; 26; 195]. Имеющиеся сложности хорошо иллюстрируют данные о том, что врачами первичного звена из Великобритании 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 [50; 58]. С противоречивых позиций оцениваются особенности патогенеза ДЭП в зависимости от причин, вызвавших его развитие, включая острый и хронический панкреатит, а также билиарнозависимую и алкогольную этиологию [32; 59; 101; 200]. Требуют уточнения вопросы активации провоспалительных механизмов при ДЭП, ее связи с особенностями метаболических нарушений, включая степень выраженности и вариабельность гипергликемии, инсулинорезистентность, гиперлипидемию, гиперурикемию [98; 107; 123; 136]. Сохраняют актуальность вопросы связи течения ДЭП с выраженностью экзокринной дисфункции ПЖ [8; 135; 198]. 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 [82; 95; 176]. Отсутствуют критерии прогнозирования течения диабета, развившегося на фоне эпизодов острого и хронического панкреатита [59; 78; 79]. Заслуживают оптимизации вопросы выбора сахароснижающего лечения при ДЭП, с учетом его тяжести, давности, этиологических особенностей, характера имеющихся осложнений [99; 102; 125; 159; 163]. Не установлены критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии при ДЭП [65; 163; 196]. В совокупности, все сказанное выше обосновывает целесообразность продолжения исследований вопросов патофизиологии, диагностики и лечебной тактики у обсуждаемой категории больных [117; 155; 157].

Целью предпринятого исследования явилось повышение качества прогнозирования течения ДЭП и улучшение подходов к выбору сахароснижающего лечения у больных с ДЭП. В соответствии с этой целью были поставлены следующие задачи: (1) у больных с ДЭП оценить демографические, анамнестические, клиничко-лабораторные (включая наряду с общеклиническими и биохимическими показателями также уровни С-пептида и ряда биомаркеров, таких как вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6, VEGF, цистатин С и Ag vWF в крови, и панкреатической фекальной эластазы) и инструментальные (включая УЗИ, МСКТ и 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 клиничко-лабораторные и клиничко-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 клиничко-лабораторными показателями больных, разработать и обосновать критерии эффективности и безопасности сахароснижающего лечения у больных с ДЭП. Установленные цели и задачи соответствовали теме работы; достижение цели и решение задач

обеспечивалось комплексом достаточно современных и адекватных методов исследования.

Количество обследованных лиц (133 больных с ДЭП, развившимся вследствие острого или хронического панкреатита, 30 больных с СД 2 типа и 30 практически здоровых лиц), а также продолжительность наблюдения за ними (составила в среднем  $11,4 \pm 3,6$  месяца) были достаточными для решения поставленных в работе задач. Диагноз ДЭП, СД 2 типа, а также панкреатита у больных с ДЭП во всех случаях устанавливали в соответствии со стандартными отечественными и международными рекомендациями [3; 30; 168; 180]. Основываясь на мнении Goodarzi M.O., Petrov M.S. [102; 155], выделяли билиарнозависимую и алкогольную этиологию ДЭП, с учетом ведущего причинного фактора, ассоциированного с развитием панкреатита. Обследование больных включало наряду со стандартными общеклиническими и биохимическими исследованиями также оценку содержания инсулина и С-пептида, индексов НОМА-IR (который характеризует степень инсулинорезистентности) и НОМА-В (показывает уровень остаточной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а также характеризует глюкозотоксичность) [23; 155; 195], исследование уровней биомаркеров (выполнялась в 54 случаях в начале наблюдения с использованием иммуноферментного анализа), определение содержания панкреатической фекальной эластазы (в 52 наблюдениях), выполнение абдоминального УЗИ (у всех больных), МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным усилением (у 97 человек) и МРТ (в 27 наблюдениях). Общеклинические и биохимические исследования во многих случаях выполнялись в динамике. В процессе обследования и наблюдения за больными широко использовали консультации смежных специалистов (хирург, кардиолог, невролог, нефролог, офтальмолог). Представленный спектр выполненных обследований позволил обеспечить адекватную диагностику ДЭП, выделить его особенности, достаточно подробно оценить

характер течения и выполнить необходимый контроль безопасности и эффективности исследуемых лечебных режимов. Протокол исследования получил одобрение локальной комиссии по биоэтике. Для проведения сахароснижающего лечения была использована рандомизация (метод конвертов), проводилось проспективное наблюдение за больными, что позволяет говорить о достаточной достоверности полученных результатов. При отборе больных использовались определенные протоколом критерии включения и исключения, в динамике оценивалась приверженность больных к лечебным рекомендациям. Отметим, что среди 96 исходно вошедших в исследование эффективности и безопасности сахароснижающего лечения больных с ДЭП 15 (15,6 %) выбыли из дальнейшего наблюдения по причине низкой приверженности к лечению, что подтверждает высказываемое целым рядом экспертов мнение об относительно высокой доле лиц с неприверженностью к выполнению врачебных рекомендаций среди лиц с ДЭП (в особенности при его связи с избыточным употреблением этанола) [63; 152; 170; 199]. Среди завершивших исследование (длительностью в среднем  $10,6 \pm 2,7$  месяца) 81 больного наряду со стандартными немедикаментозными мерами по изменению образа жизни, подходами к лечению панкреатита, а также применением адекватных органопротекторных средств, 37 больных (группа А) с целью сахароснижающего лечения получали препараты инсулина в индивидуально подобранных дозах, а 44 больных (группа Б) – 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% [3; 35; 180]. В качестве важной особенности методологии данного исследования отметим, что в работе с таким нередко сложным для установления продуктивного рабочего контакта контингентом больных, которым являются лица с ДЭП, настойчиво и тщательно использовали неоднократное доброжелательное разъяснение больным важности применения

методов самоконтроля гликемии, ведения дневника, необходимой коррекции пищевого рациона, важности отказа от курения и от злоупотребления спиртным [91; 138; 152; 170]. Полагаем, что возможность завершения довольно продолжительного исследования большим количеством больных может рассматриваться как подтверждение результативности предпринятых перечисленных выше деонтологических и организационных мер. После завершения наблюдения за больными выполняли необходимую математическую обработку данных, с использованием соответствующих методов статистического анализа [11; 13]; на их основе обосновывали критерии прогнозирования течения ДЭП, развившегося на фоне эпизодов острого и хронического панкреатита, а также критерии эффективности и безопасности выбора оптимальных сахароснижающих лекарственных средств у лиц с ДЭП.

При обсуждении характеристики вошедших в исследование больных с ДЭП заслуживает комментария их распределение в зависимости от связи с острым или хроническим панкреатитом, а также в зависимости от того, имел ли панкреатит у данного больного алкогольный или билиарнозависимый генез. Прежде всего, отметим, что выделение этих форм ранее было предусмотрено в работах ряда специалистов [102; 155], и не является нововведением автора. Соотношение между различными формами ДЭП в данной работе, однако, имеет отчетливые различия с теми данными, которые приводятся в других сообщениях. Так, в ряде работ [58; 67; 164; 196], указывается на более частую связь ДЭП с течением хронического панкреатита в сравнении с острым панкреатитом; также превалируют данные о более высокой доле билиарнозависимой этиологии ДЭП в сравнении с алкогольной. В настоящей работе, напротив, среди наблюдавшихся больных преобладали те, у кого ДЭП развился в результате эпизода острого панкреатита (66,2 %) в сравнении с теми, кто имел связь ДЭП с течением хронического панкреатита (33,8 %); также выше была доля лиц с алкогольной этиологией ДЭП в

сравнении с билиарнозависимой (62,4 % против 37,6 %). Вероятно, отмеченные в работе несоответствия литературным данным [170; 194] обусловлены отличиями между контингентами обследованных лиц – например, более высокой распространенностью в изученной популяции злоупотребления алкоголем, в т.ч. в форме запоев, что может видоизменять этиологическую и эпидемиологическую структуру случаев ДЭП в рассматриваемой популяции [192; 195]. Несомненно, еще одним важным фактором является психоэмоциональный – нельзя не принять во внимание тот факт, что вошедший в работу контингент больных с ДЭП в течение длительного времени пребывает в условиях постоянного психоэмоционального стресса (проживание вблизи линии боевого соприкосновения, с риском утраты родных и близких, при изменениях привычных социально-экономических условий жизни), что оказывает глубокое многостороннее влияние на различные заболевания внутренних органов [63; 190].

Требует обсуждения целый ряд отмеченных в работе клинико-лабораторных особенностей ДЭП. Некоторые из них (более высокие в сравнении с СД 2 типа уровни гликемии, потребность в инсулине и более значительная доля лиц с эпизодами гипогликемии) соответствуют литературным данным; эти особенности связывают как с характером патофизиологии (с наличием выраженного дефицита продукции инсулина как ведущего механизма ДЭП), так и с относительно невысокой приверженностью данного контингента больных к выполнению лечебных рекомендаций [63; 123; 124; 152]. Более значительная доля мужчин (72,1 %) в сравнении с женщинами (27,9 %) среди наблюдавшихся в работе больных с ДЭП, а также отмеченная значительные средние уровни триглицеридемии ( $1,96 \pm 0,34$  против  $1,89 \pm 0,28$  ммоль/л при СД 2 типа и  $1,64 \pm 0,25$  ммоль/л у здоровых), вероятно связаны с высоким удельным весом ДЭП алкогольной этиологии (именно у этой популяции имеется отчетливое преобладание мужчин; а

злоупотребление алкоголем рассматривается как весомый фактор развития устойчивой гипертриглицеридемии) [152; 170]. Обращает на себя внимание высокий удельный вес лиц с различными осложнениями диабета и коморбидностью (суммарно они имелись у подавляющего большинства – 88,7 % больных с ДЭП). При этом важно отметить значительные доли лиц как с макрососудистыми (включая перенесенный инфаркт миокарда, мозговой инсульт, имеющиеся поражения периферических артерий, хроническую сердечную недостаточность и различные формы фибрилляции предсердий), так и с микрососудистыми осложнениями (в т.ч. с нефропатией, ретинопатией и периферической полинейропатией). В отношении распространенности этих особенностей при ДЭП в литературе имеются довольно явные разночтения [117; 181; 196; 202]. Ряд специалистов отмечает у больных с ДЭП сравнительно с СД 2 типа менее высокую распространенность сердечно-сосудистых (макрососудистых) нарушений, в других работах указывается, что доля лиц с этими осложнениями при ДЭП близка к таковой при СД 2 типа или даже более высока [117; 153]. В крупном южнокорейском анализе было показано, что при ДЭП по сравнению с СД 2 типа риск развития ишемической болезни сердца был выше в 1,59 раза, цереброваскулярных поражений – выше в 1,38 раза, периферических сосудистых поражений – в 1,34 раза (все достоверно) [50; 55]. С мнением о довольно высокой доле лиц с макрососудистыми осложнениями среди лиц с ДЭП согласуются и данные настоящей работы – распространенность таких поражений среди наблюдавшихся в ней больных с ДЭП подобна таковой, отмечаемой в литературе при СД 2 типа [6; 18; 22]. Причиной высокой распространенности макрососудистых нарушений при ДЭП могут быть достаточно выраженные липидные нарушения, в частности, значительная гипертриглицеридемия, о которой выше уже говорилось, а также активация провоспалительных и протромботических механизмов [42; 107; 116; 158]. Повышать вероятность развития макрососудистых осложнений могут и присущие этому типу диабета

частые эпизоды гипогликемии (которая индуцирует гиперпродукцию реактивных кислородных радикалов, усиливает привлечение в ткани моноцитов / макрофагов, а все это представляет важные патофизиологические механизмы развития атеросклеротических сосудистых поражений) [136; 141; 150; 188]. Также полагают, что сам мальнутритивный статус, создавая гипоальбуминемию и дефицит жирорастворимых витаминов (в частности, витамина D) может создавать дополнительные условия для ускоренного при ДЭП развития атеросклероза [138; 185]. Неоднозначны и данные литературы, касающиеся распространенности при ДЭП таких осложнений, как нефропатия, ретинопатия и периферическая полинейропатия – одни авторы демонстрируют их менее высокие доли в сравнении с СД 2 типа, другие специалисты признают близкие значения частоты таких осложнений для этих двух типов диабета [74; 181; 194]. Robertson F.P. et al. отмечают, что у лиц с ДЭП в сравнении с больными с СД 2 типа распространенность диабетической нейропатии выше в 1,85 раза, нефропатии – в 1,38 раза, ретинопатии – в 1,1 раза (все эти различия были достоверными) [181]. В настоящей работе нефропатия констатирована в 29,3 % наблюдений, ретинопатия – в 39,8 %, периферическая полинейропатия – в 41,4 % случаев. Доли лиц с этими нарушениями близки к сообщаемым в литературе для диабета 2 типа [55; 176]. Следует отметить, что у 1/4 больных с ДЭП, вошедших в настоящее исследование, в семейном анамнезе присутствовал СД 2 типа; это может отражать наличие наследственной предрасположенности к развитию диабета и его осложнений (в том числе, макро- и микрососудистых), по крайней мере у части из наших больных с ДЭП [105; 107]. Отметим также значительную долю больных со стеатозом печени (в т.ч. по данным инструментальных исследований) среди лиц с ДЭП (36,8 %). Автор отдает себе отчет в том, что у такого мультидисциплинарного контингента больных, которым является ДЭП, установить определенную связь именно с диабетом таких особенностей, как стеатоз печени, периферическая полинейропатия и поражения

периферических артерий, довольно затруднительно, поскольку у этих больных нередко присутствуют и другие причинные факторы развития таких нарушений, в первую очередь, употребление значительного количества спиртного и курение [42; 112; 152].

Обратим внимание на достаточно высокие уровни урикемии у обследованных лиц с ДЭП ( $381,5 \pm 49,4$  мкмоль/л против  $364,6 \pm 50,4$  мкмоль/л при СД 2 типа и  $318,7 \pm 43,5$  мкмоль/л у здоровых). На связь между гиперурикемией / подагрой и СД 2 типа указывает ряд специалистов [117; 181; 193], в работе Cho J. et al. [54] такая связь показана также для подагры и ДЭП, причем, как отмечают авторы, она имеет характер двунаправленного взаимовлияния. При анализе более 10 тысяч лиц из национального фармацевтического реестра Новой Зеландии показано, что наличие ДЭП повышает риск развития подагры в 1,88 раза (в т.ч. у женщин в 2,72 раза); а наличие подагры увеличивает риск возникновения ДЭП в 1,58 раза (у женщин – в 2,66 раза) [199]. Важно, что наличие гиперурикемии / подагры рассматриваются в настоящее время как важный независимый фактор риска формирования сердечно-сосудистых осложнений у лиц как без диабета, так и при его наличии [176; 192]. Не случайно гиперурикемия и в настоящей работе, по данным проведенного статистического анализа, явилась одним из весомых критериев прогнозирования ухудшения течения ДЭП, а отсутствие гиперурикемии – одним из критериев прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения у этой категории больных.

Полагаем, что определенную важность имеет установление ряда достоверных различий в уровнях клинико-лабораторных параметров у лиц с алкогольной и билиарнозависимой этиологией ДЭП, что может рассматриваться в качестве косвенного свидетельства в пользу того, что такое подразделение является вполне оправданным [56; 155]. У больных с алкогольной этиологией ДЭП в сравнении с билиарнозависимой

статистически значимо ниже оказались средние значения возраста, индекса массы тела, давности диабета, уровней АД, значения индексов НОМА-IR и НОМА-V, но у них достоверно выше были величины гликемии, креатинина, триглицеридов, печеночных ферментов. Все эти различия соответствуют приводимым в литературных источниках и могут объяснить как особенности течения этих форм, так и характер ответа на проводимое лечение, в том числе сахароснижающее (как это показано в проспективном наблюдении и в настоящей работе) [65; 149; 163]. Как и ожидалось (с учетом особенностей диагностики ДЭП), уровни панкреатической фетальной эластазы у лиц с ДЭП были отчетливо ниже, чем в группах сравнения. Выполнение абдоминального УЗИ, МСКТ с внутривенным усилением и МРТ позволило при ДЭП выявить целый ряд нарушений, характер которых соответствует лежащим в основе развития этой формы диабета поражениям поджелудочной железы; спектр этих нарушений соответствует данным, приводимым другими авторами [23; 70; 201].

В развитии различных заболеваний внутренних органов важное место отводится активации биологических систем, определяющих течение процессов воспаления, коагуляции, эндотелиальной дисфункции [28; 40; 44; 69]. В полной мере это относится и к различным типам диабета, в том числе и к ДЭП [66; 80; 122]. Имеющиеся на этот счет данные немногочисленны и противоречивы, что отражает ситуацию с относительным «научным пренебрежением», в которой, по свидетельству авторитетных специалистов, до настоящего времени находится проблема ДЭП в целом [153; 193]. Хотя об активации провоспалительных цитокинов при ДЭП в литературе небольшое количество сообщений и имеется, однако данные об особенностях этих параметров в зависимости от характеристик панкреатита (билиарнозависимой или алкогольной природы, остроты), диабета (уровни гликемии, давность, метаболические индексы), а также демографических характеристик больных крайне ограничены [73; 157; 173]. В настоящей работе у репрезентативной

группы больных ДЭП, а также у лиц с ДЭП и контрольной группы изучены уровни ряда биомаркеров, включая вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6, VEGF, цистатин С и Ag vWF; полученные результаты сопоставлялись с клинико-лабораторными и инструментальными особенностями обследованных. Несмотря на то, что определение этих показателей проводилось у 40,6 % больных с ДЭП, полученные данные позволили в определенной мере восполнить имеющийся недостаток сведений об активации систем перечисленных цитокинов у обсуждаемого контингента лиц. Прежде всего, при ДЭП отмечены статистически значимо более высокие концентрации всех исследованных биомаркеров в сравнении не только с контрольной группой здоровых лиц, но также с группой больных с СД 2 типа. Объяснить этот результат возможно, приняв во внимание наличие при ДЭП первичного поражения поджелудочной железы воспалительного генеза, с поддержанием процессов хронического субклинического системного воспаления, активацией провоспалительных и протромботических цитокинов [48; 98; 100; 107]. Такие процессы могут играть важную роль в формировании ускоренного течения эндотелиальной дисфункции и атеросклеротических сосудистых поражений [116; 120; 136]. С этим соображением согласуются отмеченные в настоящей работе и более высокие уровни цистатина С при ДЭП (являющегося маркером эндотелиальной дисфункции [136]), и значительные доли лиц с макрососудистыми осложнениями среди лиц с ДЭП. Устойчивая активация провоспалительных и протромботических цитокинов, а также эндотелиальная дисфункция играют важную роль также и в формировании различных микрососудистых осложнений, включая нефропатию, ретинопатию и периферическую полинейропатию [73; 181; 196], доли которых среди наблюдавшихся лиц с ДЭП также оказались достаточно высокими. Обращают на себя внимание выявленные связи между уровнями изучавшихся биомаркеров, с одной стороны, и алкогольной этиологией ДЭП, а также курением, с другой стороны. О важной роли этих неблагоприятных факторов

в создании провоспалительного и протромботического микроокружения (*milieu*), способствующего реализации различных видов тканевого повреждения (кардиоваскулярного, бронхо-легочного, желудочно-кишечного, онкологического и др.), в литературе имеется достаточно много сведений [141; 146]; полученные в работе данные для контингента ДЭП позволяют их дополнить. Примечательны установленные взаимосвязи уровней изучавшихся биомаркеров с рядом особенностей течения диабета (давность, компенсация, уровни метаболических индексов, используемые дозы инсулина, наличие эпизодов гипогликемии). Персистирующие метаболические нарушения, присущие течению диабета (гипергликемия, глюкозотоксичность, накопление в тканях конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс и др.) могут дополнительно стимулировать активацию провоспалительных и протромботических механизмов путем воздействия на системы внутриклеточных вторичных мессенджеров [141; 177; 188]. Неблагоприятную роль в этом отношении могут играть и значительные колебания уровней гликемии (в т.ч. с чередованием гипергликемии и эпизодов гипогликемии, особенно тяжелых) [66; 111; 176; 191]. Установленные в настоящей работе взаимосвязи между уровнями биомаркеров и особенностями ДЭП дополняют представления о роли провоспалительных и протромботических факторов, а также факторов, влияющих на процессы тканевого роста и ремоделирования, в развитии и прогрессировании ДЭП [177; 191]. Отметим, что концентрации некоторых из изучавшихся биомаркеров оказались статистически значимо связанными и с прогнозом ДЭП, и с выбором тактики сахароснижающей терапии – это позволяет использовать определение таких параметров для улучшения прогнозирования течения ДЭП и для оптимизации выбора лечебной тактики.

В данной работе выполнялся комплекс клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений для установления связей особенностей течения ДЭП (включая выраженность гипергликемии, уровни

метаболических индексов, наличие и характер микро- и макрососудистых осложнений диабета, характер эпизодов гипогликемии) с демографическими параметрами, данными анамнеза, клинико-лабораторными и клинико-инструментальными показателями больных; на основании полученных результатов и данных проспективного наблюдения были разработаны и обоснованы критерии прогнозирования течения диабета, развившегося на фоне эпизодов острого и хронического панкреатита. 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 поджелудочной железы при оценке с помощью МСКТ, с другой стороны. Это позволяет говорить о связи эндокринных нарушений, присущих ДЭП, с выраженностью первичного панкреатического поражения, включая как степень снижения экзокринной функции поджелудочной железы, так и степень ее структурных изменений [1; 38; 46; 134; 198]. Полученный результат соответствует данным, представляемым в ряде работ [118; 162], однако противоречит сведениям, приводимым другими авторами [52; 156]; имеющаяся противоречивость мнений может быть объяснена различиями в изучаемых контингентах больных [153].

Одной из ярких клинических особенностей, которую считают присущей ДЭП, является более высокая, чем при СД 2 типа, распространенность эпизодов гипогликемии, в т.ч. более выраженной (3 степени) [176]. В работе отмечено, что у больных с эпизодами гипогликемии 3 степени статистически значимо ниже, чем у лиц без таких эпизодов, были средние величины давности диабета, индекса НОМА-В и панкреатической фекальной эластазы, но достоверно выше – значения креатинина, мочевой кислоты сыворотки крови, а также плотности ткани поджелудочной железы при МСКТ. Кроме того, у лиц с эпизодами гипогликемии 3 степени значительно выше, чем у не имевших таких эпизодов, была доля больных, которым требовалось

использование  $> 30$  единиц в сутки инсулина, доля лиц с алкогольной этиологией ДЭП, со значительным стажем курения, с употреблением значительных количеств спиртного, а также имевших такие микрососудистые осложнения, как ретинопатия и/или нефропатия. Перечисленные взаимосвязи тяжелой гипогликемии с клинико-лабораторными и инструментальными особенностями ДЭП находят параллели с литературными данными применительно к алкогольной природе ДЭП, применению высоких доз инсулина и давности диабета [57; 152; 170]. Связь гипогликемии со значениями азотемии, урикемии, особенностями внешнесекреторной функции поджелудочной железы и ее структурными особенностями по данным МСКТ, микрососудистыми осложнениями, курением и употреблением алкоголя в имеющихся в распоряжении автора литературных источниках не просматривается. Установленные зависимости, вероятно, не носят случайного характера – они могут отражать негативное воздействие значительных колебаний уровня гликемии на широкий спектр метаболических процессов и тканевых нарушений при ДЭП [141; 146], что требует дополнительного более детального исследования.

Проведение сопоставлений позволило определить наличие связей между рядом особенностей ДЭП и имеющимися у больных с ДЭП нефропатией / ретинопатией. К числу параметров, которые такие связи демонстрировало, относились возраст, давность диабета, значения метаболических индексов, уровни цистатина С и VEGF, артериальная гипертония, курение, наличие СД 2 типа в семейном анамнезе, давность диабета и использованные дозы инсулина. Среди перечисленных факторов ряд относится к тем, для которых подобные связи детально описаны у лиц с СД 2 типа (например, связь VEGF с диабетической ретинопатией, связи диабетической нефропатии с возрастом, давностью диабета, артериальной гипертонией, содержанием цистатина С) [47; 71]. Важно, что в данной работе значимость подобных связей показана и для менее изученного контингента больных с ДЭП. Еще раз обратим

внимание на негативную роль курения, стаж которого оказался в тесной связи с развитием микрососудистых осложнений. Отметим отсутствие связи ретинопатии / нефропатии с формой ДЭП – так, не отмечено различий в долях лиц с алкогольной этиологией ДЭП между группами с наличием и отсутствием этих микрососудистых нарушений. Несмотря на то, что при билиарнозависимой и алкогольной этиологии ДЭП механизмы формирования поражений сетчатки и гломерулярного аппарата могут иметь довольно значительные отличия [56; 170], степень риска развития таких поражений оказывается сходной, что важно для прогнозирования их развития.

Представляют интерес отмеченные связи периферической полинейропатии с уровнями гликемии, значениями индекса НОМА-В, гипертриглицеридемией, гиперурикемией, уровнями провоспалительных цитокинов, алкогольной формой ДЭП, курением, употреблением спиртного, низким индексом массы тела. Последние четыре фактора достаточно хорошо объяснимы, принимая во внимание комбинированный генез неврологических нарушений у ряда таких больных, у которых наряду с присущими диабету негативными патофизиологическими факторами (активация полиолового пути обмена глюкозы, оксидативный стресс, неферментное гликирование компонентов клеточных мембран нейронов, дефицит миоинозитола, сосудистые нарушения с эндоневральной гипоксией, дегенерация и демиелинизация нервных волокон) значительную роль также играют такие, которые связаны с неблагоприятными эффектами злоупотребления алкоголем и курением [152; 170]. Полученные данные подкрепляют мнение о высокой важности неблагоприятного метаболического микроокружения (с глюкозотоксичностью, дислипидемией, гиперурикемией, хроническим субклиническим системным воспалением) в развитии функциональных и органических повреждений сенсомоторных нервных проводников у лиц с разными формами диабета, и с ДЭП, в частности [118; 122; 137].

Примечательны отмеченные связи макрососудистых осложнений ДЭП (включая перенесенный инфаркт миокарда, мозговой инсульт, а также хроническую сердечную недостаточность и фибрилляцию предсердий) с возрастом больных, уровнями гликемии, гиперлипидемии, азотемии, выраженностью нарушений экзокринной функции поджелудочной железы, уровнями провоспалительных и протромботических цитокинов, а также цистатина С, артериальной гипертонией, курением, наличием СД 2 типа в семейном анамнезе, давностью диабета. Часть из этих факторов (возраст, гипергликемия, дислипидемии, артериальная гипертония, курение) являются классическими независимыми факторами сердечно-сосудистого риска, и их связь с макрососудистыми нарушениями хорошо известна для разных контингентов лиц – от общей популяции до СД 2 типа [5; 151; 166], в данной работе она продемонстрирована и для ДЭП. Также у этой категории больных показана роль провоспалительных, протромботических и влияющих на эндотелиальную дисфункцию механизмов в формировании макрососудистых нарушений, что дополняет имеющиеся представления о патофизиологии их развития при ДЭП [181; 196; 202]. Весомая и выявленная связь нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы (уровней панкреатической фекальной эластазы) с развитием макрососудистых осложнений; это может подчеркивать тесное единство патофизиологии эндо- и экзокринных нарушений при ДЭП и общность ряда лежащих в их основе патологических процессов [8; 143; 144].

Среди отмеченных связей особенностей ДЭП с артериальной гипертонией имеется значительная часть, которая является вполне объяснимой и закономерной – сюда относятся связи гипертонии с возрастом, гипергликемией, гиперлипидемией, азотемией, урикемией, курением [48; 114; 176]. Все эти факторы демонстрируют тесную связь с развитием артериальной гипертонии и в общей популяции, являясь ее известными факторами риска [5; 35]. Другие из выявленных связей менее ожидаемы – такие, например, как

связи артериальной гипертензии с билиарнозависимой этиологией ДЭП, провоспалительными и протромботическими цитокинами, используемой дозой инсулина. Однако объяснить наличие таких связей также вполне возможно, поскольку присущие развитию артериальной гипертензии изменения общего периферического сопротивления артериальных сосудов (включая как функциональные, так и структурные, с развитием гиперплазии комплекса интима-медиа, нарушениями баланса между образованием вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций) имеют многообразные связи с различными метаболическими нарушениями, имеющимися при ДЭП – они могут быть несколько более значительными при его билиарнозависимой этиологии в сравнении с алкогольной (например, дефекты образования мощного вазодилататора оксида азота), а также при высокой активности провоспалительных и протромботических механизмов, и при использовании более высоких дозировок инсулина [57; 177; 188]. Бесспорно, установленные в настоящей работе связи между различными патофизиологическими механизмами требуют верификации в дополнительных и, возможно, более крупных исследованиях. Проведенный в работе статистический анализ позволил отнести к критериям прогнозирования ухудшения течения ДЭП его алкогольную этиологию, исходные уровни HbA1C > 9,5%, индекса НОМА-В < 60, наличие эпизодов гипогликемии 3 степени, курение > 10 пачко-лет, наличие микрососудистых осложнений, содержание мочевой кислоты в крови > 380 мкмоль/л, величину панкреатической фекальной эластазы < 145 мкг/г кала, концентрации вч-СРБ > 9,2 мг/мл, Ag vWF > 265% и цистатина С > 1,4 мкг/мл. Эти разработанные и обоснованные критерии могут быть использованы для улучшения диагностических и лечебных подходов у больных с ДЭП [121; 133; 155; 195].

Подходы к выбору лечебной тактики являются одним из наиболее важных и наряду с этим наиболее дискуссионным аспектом мультидисциплинарной проблемы ДЭП [117; 149; 159; 163]. Относительно

менее спорными компонентами комбинированной лечебной программы у этих больных являются вопросы изменений образа жизни и применения лекарственных средств, направленных на предотвращение прогрессирования хронического панкреатита [59; 61; 76; 145]. Реальное воплощение этих подходов, по единому представлению различных исследователей, позволяет отчетливо улучшить течение ДЭП и не только существенно уменьшить рецидивирование панкреатита, но и отчетливо повысить эффективность сахароснижающей терапии [148; 165; 175]. Серьезным препятствием здесь может явиться достаточно низкая приверженность немалой части таких больных к врачебным рекомендациям [170]. Известно, что важнейшее место среди немедикаментозных рекомендаций лицам с ДЭП должны занимать предписания по отказу от курения и употребления спиртного, а также по соблюдению рационального диетического режима, включающего регулярное полноценное и сбалансированное питание с исключением как продуктов, которые потенциально могут вызывать обострение панкреатита, так и пищи, способствующей повышению уровня гликемии, атерогенных дислипидемий, печеночных ферментов, урикемии [139; 163; 185]. Рациональное, сбалансированное и здоровое питание рассматривается как «самый недорогой и естественный» подход к уменьшению клинических проявлений и темпа прогрессии всех типов диабета (включая как ДЭП, так и СД 2 и 1 типов), а также ассоциированных с ним микро- и макрососудистых осложнений [185]. Подчеркивается, что при успешном соблюдении диетических рекомендаций степень снижения HbA1C сходна с таковой, достигаемой при использовании лекарственных препаратов, либо даже превосходит ее; следование требованиям здорового питания может существенно уменьшить потребность в дорогостоящих медикаментозных средствах [139]. В то же время, у значительной части больных, в первую очередь у тех, которые имеют связь ДЭП со злоупотреблением алкоголем, в силу известных имеющихся у них личностных и социальных особенностей, действительного воплощения этих

рекомендаций достичь обычно весьма затруднительно [152; 170]. По этим же причинам значительные сложности возникают и с обеспечением регулярности приема медикаментозных средств (как направленных на лечение панкреатита, так и сахароснижающих, и органопротекторных), а также с адекватным самоконтролем (в первую очередь, гликемии, но также и артериального давления, и массы тела и, наконец, самочувствия в целом). Все это затрудняет достижение приемлемых результатов лечения, включая реализацию целевых уровней гликемии и других желаемых параметров [193]. В то же время, при настойчивом и доброжелательном отношении врачей, с терпеливым и сочувственным разъяснением, адекватным и нетравмирующим привлечением близких больного к решению этих задач, даже у лиц с исходным отсутствием позитивного отношения к врачебным рекомендациям удастся, по крайней мере, в части случаев, получить достаточно удовлетворительный результат – с повышением приверженности к лечению и достижением поставленных его целей [190]. Так, в данной работе у подобных больных с алкогольной природой ДЭП врачами прилагались значительные усилия по увеличению приверженности больного к немедикаментозным и медикаментозным предписаниям, с использованием всего спектра перечисленных мер, что дало вполне ожидаемые результаты – из исходно вошедших в исследование эффективности и безопасности сахароснижающих режимов 96 больных с ДЭП по причине низкой приверженности к лечению выбыли лишь 15 (15,6 %), а остальные 81 смогли завершить период наблюдения, длившийся в среднем более 10 месяцев. При этом алкогольная этиология ДЭП имела место у 60,5 % из этих завершивших исследование больных, среди которых в процессе лечения в 1/3 случаев удалось достичь целевых уровней HbA1C. Индивидуализированной иллюстрацией положительного результата усилий врачей по повышению приверженности больных к рекомендациям также могут быть приведенные в работе два описания клинических случаев с алкогольной формой ДЭП, среди которых в первом (Больной С.) полученный

результат может рассматриваться как позитивный, но неполный, а во втором (Большая В.) – как достаточно явный, в немалой степени обеспечивший достигнутую высокую эффективность и удовлетворительную переносимость лечения.

Достаточно однородной является позиция экспертов по поводу желательных (целевых) уровней HbA1C, к которым целесообразно привести больного с ДЭП в процессе сахароснижающего лечения [76; 97; 104; 125]. Отметим здесь, что для этой особой категории больных с диабетом в имеющихся отечественных и международных рекомендациях какого-то отличия от целевых значений HbA1C, предусмотренных для других типов СД не предусмотрено [3; 55]. Поэтому для ДЭП в качестве целевых используются те же значения HbA1C, что и для СД 1 и 2 типов. Общее мнение различных авторитетных специалистов сводится к тому, что для большинства больных с ДЭП целевым обычно должен быть уровень HbA1C в пределах 6,5-7,0 %, а при высокой лабильности гликемии приемлемыми могут быть величины 7,0-7,5 % [97; 133; 155]. Эти же значения были избраны в качестве целевых и в настоящем исследовании. Отметим, что для некоторых категорий больных с диабетом, в особенности с наличием эпизодов тяжелой гипогликемии в анамнезе, ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, тяжелыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями (например, с выраженной хронической сердечной недостаточностью), а также тех, кто, несмотря на все усилия не достигает стандартных целевых величин HbA1C, в качестве целевых могут рассматриваться даже и величины HbA1C в пределах 7,0-8,0 % [155]. Среди входивших в настоящее исследование больных в 1/5 наблюдений в анамнезе имелись эпизоды тяжелой гипогликемии (3 степени), требовавшие госпитализаций, что оказывало влияние на выбор для этих лиц целевых уровней гликемии.

Если касательно важного места изменений образа жизни в лечении больных с ДЭП и целевых величин HbA1C в ходе такого лечения разночтения

во мнениях экспертов весьма невелики, то по вопросу об оптимальном выборе сахароснижающих препаратов они имеют место [117; 196]. Сохраняется широко распространенной позиция, согласно которой в сахароснижающей терапии у лиц с ДЭП полностью доминирует инсулинотерапия, при этом обсуждаются лишь преимущества и недостатки тех или иных препаратов и/или аналогов инсулина [57; 65]. В ряде работ отмечается исключительный характер инсулинотерапии при ДЭП, а неинсулиновые лекарственные средства в лечении этих больных всерьез даже не рассматриваются [17; 81; 89; 99]. Мотивируется такая особая позиция инсулинотерапии важным патофизиологическим соображением – признанием дефицита инсулина в качестве ведущего патофизиологического механизма ДЭП [57; 99].

В то же время, в течение последних лет ряд специалистов указывает на возможность использования в лечении больных с ДЭП и неинсулиновых сахароснижающих препаратов, таких как метформин, что демонстрирует удовлетворительную переносимость и может повышать эффективность лечения [89; 99; 102; 159]. Наряду с бигуанидами также предлагается использовать и другие классы сахароснижающих средств (препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2, агонисты глюкагоноподобного пептида-1), однако данные, касающихся их применения, пока относительно ограничены [24; 37; 81; 163].

Протокол исследования эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов у лиц с ДЭП, использованный в настоящей работе, ставил целью сравнение возможностей применения традиционного режима лечения таких больных с использованием инсулинотерапии, с лечебной стратегией, в которой в качестве базового препарата выступал метформин, а инсулины использовались в добавление к нему, при необходимости. При этом была предусмотрена возможность монотерапии метформином при отсутствии значительной гипергликемии ( $HbA1C \leq 8\%$ ), а

у лиц с ее более высокими исходными значениями применяли комбинацию метформина с инсулинами. Исследование было рандомизированным и проспективным, включало репрезентативные количества больных – 37 в группе А (инсулины) и 44 в группе Б (метформин, возможно с инсулинами). Состав этих больных в полной мере соответствовал клинической картине ДЭП среди наблюдавшихся больных этой категории в целом. Билиарнозависимая этиология ДЭП была представлена среди этих пациентов в 39,5 % случаев, алкогольная – в 60,5%. Высокими были доли лиц с неудовлетворительным контролем гликемии, со значительным повышением уровней аспартатаминотрансферазы в крови, с гиперурикемией, с умеренным снижением функции почек, повышением уровней провоспалительных биомаркеров, существенным стажем курения, употребляющих значительное количество спиртного и переносивших операции на поджелудочной железе. Примерно у четверти из 81 завершившего исследование эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов больного с ДЭП имелись указания на наличие СД 2 типа в семейном анамнезе, чуть более 1/2 случаев составляла доля лиц с микрососудистыми осложнениями диабета.

Значительную проблему при проведении сахароснижающего лечения у больных с ДЭП составляет его переносимость [65; 89]. С учетом присущих ДЭП *per se* более значительных в сравнении с другими типами диабета колебаний гликемии, а также частого использования инсулинов, нередко в достаточно высоких дозах, и обычно имеющейся невысокой приверженности больных к лечению и неупорядоченности выполнения врачебных рекомендаций, о чем говорилось выше, при ДЭП в процессе сахароснижающего лечения достаточно высокой признается распространенность эпизодов гипогликемии [55; 74]. Это касается как гипогликемии 1-2 степени, при которых больной имеет возможность оказывать себе помощь самостоятельно (при выполнении заранее предоставленных ему инструкций по распознаванию таких эпизодов и по их

устранению), так и более тяжелых и глубоких ситуаций с развитием гипогликемии 3 степени, когда требуется врачебная помощь, обычно в условиях стационара [110; 181]. Среди больных в данном исследовании эпизоды гипогликемии 1-2 степени имелись в течение периода применения сахароснижающих средств у 38 (46,9%) больных, 3 степени – у 12 (14,8%). При этом несколько более низкими оказались доли лиц с гипогликемией (как 1-2, так и 3 степеней) среди больных группы Б в сравнении с группой А, однако различия между группами оказались недостоверными. 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. О менее высокой доле лиц с эпизодами тяжелой гипогликемии при использовании у лиц с ДЭП метформина в комплексном сахароснижающем лечении в сравнении с применением только инсулинотерапии, сообщают и некоторые другие исследователи [89; 178]. Отметим здесь, что гипогликемия считается ведущим фактором, ограничивающим возможность достижения и поддержания целевых уровней глюкозы крови и HbA1C у больных с диабетом всех типов [89]. 1 степень гипогликемии соответствует концентрации глюкозы в крови  $< 3,9$  ммоль/л. Установлено, что эта величина обычно представляет собой порог возникновения вегетативного (нейрогенного, нейроэндокринного) ответа на гипогликемию [69]. Поскольку больные с диабетом всех типов из-за нарушения контр-регуляторного ответа на гипогликемию нередко не ощущают ее ранних вегетативных проявлений (что обозначается как «неосознание гипогликемии», *«hypoglycemia unawareness»*), уровни глюкозы  $< 3,9$  ммоль/л рекомендуют рассматривать как клинически значимые независимо от наличия или отсутствия симптомов гипогликемии [71]. 2 степень гипогликемии определяется при содержании глюкозы в крови  $< 3,0$  ммоль/л. Эта величина соответствует порогу развития

нейрогликопенических (т.е. являющихся следствием низких уровней глюкозы в структурах центральной нервной системы) симптомов [99]. При таких значениях глюкозы крови больному требуется предпринять немедленные действия для устранения гипогликемии [65]. В случае отсутствия вегетативных или нейрогликопенических симптомов у больного со 2 степенью гипогликемии, более вероятно, что он имеет «неосознание гипогликемии» [99]. 3 степень гипогликемии представляет собой тяжелую ситуацию, с нарушением ментальных функций и/или физического состояния больного, при этом для устранения гипогликемии требуется помощь посторонних лиц [55]. Полученные в настоящей работе данные позволяют констатировать достаточную безопасность (в отношении риска возникновения эпизодов гипогликемии) включения метформина в комплексное сахароснижающее лечение при ДЭП.

У лиц группы Б в сравнении с больными группы А в течение периода лечения ниже была частота возникновения ситуаций, когда требовалась госпитализация в эндокринологический стационар (29,5% против 43,2%). Преимущественно такая потребность возникала при значительных уровнях гипергликемии, реже – при ухудшении течения ассоциированных с ним микрососудистых осложнений. Менее высокая доля лиц с выраженной гипергликемией на фоне применения метформина согласуется и с данными о более частом достижении в группе Б целевых уровней HbA1C. В сочетании эти данные также могут рассматриваться как аргумент в пользу возможности применения метформина, поскольку этот вариант лечебной тактики ассоциирован с лучшим достижением желаемых уровней гликемии [89; 178]. Несомненно, более точное определение места метформина в лечении больных с ДЭП (как и возможностей использования других классов сахароснижающих препаратов) будет возможно после проведения серьезных масштабных многоцентровых исследований с современным протоколом.

Желудочно-кишечные побочные эффекты метформина (включая тошноту, диарею, снижение аппетита, эпигастральную боль), которые в широкой клинической практике являются одним из наиболее частых ограничений его применения [89], в настоящей работе отмечались достаточно нечасто – менее чем у 1/3 больных. При этом они носили умеренный по выраженности и транзиторный характер, преодолевались при снижении дозы метформина, упорядочивании его приема во время или после еды и/или переводе на прием его пролонгированных форм. Необходимости в отмене метформина по причине возникновения желудочно-кишечной непереносимости среди наблюдавшихся больных не было отмечено. Различий в частоте желудочно-кишечных побочных эффектов в зависимости от использования метформина в режиме монотерапии или в комбинациях, а также в зависимости от этиологии ДЭП отмечено не было. Отмеченную в данной работе удовлетворительную желудочно-кишечную переносимость метформина можно объяснить предпринятыми мерами предосторожности, среди которых начало применения с низких доз, постепенное титрование, прием во время или после еды [178]. При этом следует отметить, что использованные у обсуждаемых больных дозы метформина были довольно значительными – в группе Б, где назначался этот препарат, при завершении периода наблюдения его средняя доза составила  $1622 \pm 214$  мг/сут. О вполне удовлетворительной переносимости метформина при ДЭП сообщается в нескольких работах [99], хотя некоторые специалисты в этом отношении высказывают определенные опасения (отмечая повышение частоты желудочно-кишечных побочных эффектов препарата) [89].

В обеих группах – как в группе А, так и в группе Б – в процессе лечения отмечалось отчетливое улучшение уровней гликемии, индексов НОМА-IR и НОМА-B, а также уровней артериального давления. Этот последний эффект не может рассматриваться как связанный с использованием анализируемых сахароснижающих средств, но скорее отражает эффект адекватной

гипотензивной терапии, которая составляла неотъемлемый компонент комбинированных лечебных режимов. Более значительными благоприятными метаболическими эффектами на уровни HbA1C, HOMA-IR и HOMA-B оказались в группе Б в сравнении с группой А. На это указывают более значительные в группе Б абсолютные и относительные значения показателя  $\Delta$  ( $\Delta$ , %), отражающего динамику анализируемых клинико-лабораторных параметров в сравнении с их исходными значениями. Важно, что в группе А в отличие от группы Б в процессе наблюдения отмечены отчетливое повышение уровней креатинина сыворотки крови, а также снижение уровней скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, лица из группы Б существенно реже демонстрировали снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 30 % в сравнении с ее исходной величиной (9,1 % против 24,3 % в группе А). Известно, что риск развития почечных поражений при ДЭП примерно на 1/3 выше, чем при СД 2 типа (при ДЭП также выше риск хронической обструктивной болезни легких, подагры, различных инфекционных осложнений, ментальных нарушений, онкологических поражений) [87]. Нефропатия при ДЭП развивается на более ранних этапах и может протекать с более быстрым снижением функции почек в сравнении с СД 2 типа [55; 74]. Применение метформина у больных с уровнями скорости клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> не рекомендуется ввиду повышенного риска развития лактатацидоза [89]. В то же время, у этого препарата признается определенный ренопротекторный потенциал, который требует дополнительного изучения [99].

Исходно сахароснижающее лечение в виде монотерапии было назначено 43,1% больных группы Б, 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, чем в группе А. Кроме

того, добавление метформина к препаратам инсулина в группе Б дало возможность в процессе подбора дозировок этих лекарственных средств уменьшить дозу инсулина на  $\geq 20\%$  в сравнении с исходной у 9 из 25 больных. Об эффективности монотерапии метформином в случаях умеренной гипергликемии при ДЭП сообщают в ряде работ; этот подход для подобных случаев их авторы рассматривают как предпочтительный [159]. При более высоких значениях гипергликемии метформин (как и изменения образа жизни) может служить ценным дополнением к инсулинотерапии [89]. Важным позитивным моментом при его назначении, наряду с усилением устойчивого сахароснижающего эффекта, у таких больных является и отмеченная нами возможность снижения суточной дозы инсулинов [99]. Это связано с наличием при ДЭП отчетливо повышенного онкологического риска (в особенности, аденокарциномы панкреатических протоков) [37; 49; 52; 65; 68; 174; 187]; при этом имеются доказательства того, что использование препаратов инсулина, особенно в высоких дозах, может быть ассоциировано с дополнительным повышением такого риска, а метформин, напротив, может этот риск значительно снижать [57; 141].

В течение периода наблюдения у 9,1 % больных группы Б и у 27,0 % лиц группы А имели место рецидивы панкреатита, различия между группами оказались достоверными. Наличие у метформина подобного протекторного эффекта требует подтверждения, однако следует указать, что по масштабным данным новозеландской группы COSMAS (включавшей комбинированный ретроспективный и проспективный анализ 836 больных с ДЭП), назначение метформина у обсуждаемой категории больных способствовало достоверному снижению смертности на 37-51 % [199]. Известно также, что рецидивы панкреатита нередко приводят к утяжелению течения ДЭП и ухудшают прогноз [55; 65; 88].

Важными, с точки зрения автора работы, также являются данные анализа результатов сахароснижающего лечения в зависимости от этиологии

ДЭП (алкогольной или билиарнозависимой), от его связи с острым или с хроническим панкреатитом, а также от исходных уровней HbA1C. Продемонстрирована более высокая степень снижения гликемии и улучшения метаболических индексов, а также меньшая степень снижения функции почек на фоне лечения у лиц с билиарнозависимой формой ДЭП в сравнении с алкогольной. Эти результаты могут отражать истинно более благоприятный вариант течения диабета при билиарнозависимой этиологии, быть проявлением более высокой чувствительности этих больных к лечению метформином, а также в определенной степени являться следствием меньшей дисциплинированности больных с алкогольным вариантом ДЭП, о чем уже неоднократно говорилось выше [56; 152; 170]. По литературным данным, для лиц с алкогольным генезом ДЭП эффективность сахароснижающего лечения оказывается в одних сообщениях более низкой в сравнении с другими вариантами панкреатогенного диабета; в других работах подобные различия не удавалось выявить [112; 152].

Показательно отсутствие значимых различий в динамике величин HbA1C на фоне лечения в зависимости от того, развился ли ДЭП после острого панкреатита, либо в результате течения хронического панкреатита. В отношении динамики других метаболических параметров более предпочтительным выглядели лица с ДЭП, развившимся в результате течения хронического панкреатита. По данным Goodarzi M.O., Petrov M.S., 2023 [102], существенных отличий в ответе на лечение между вариантами ДЭП, отличающимися по особенностям приведшего к развитию гликемических нарушений панкреатита (острый или хронический) не было отмечено.

У больных с HbA1C > 8 % в сравнении с лицами с HbA1C ≤ 8 % статистически значимо более высокими оказались степень снижения HbA1C в ходе лечения, степень уменьшения индекса НОМА-IR, а также степень повышения индекса НОМА-В. Эти различия могут быть объяснены тем, что у тех больных, которые исходно имели более значительную выраженность

метаболических нарушений, использование адекватной и достаточной по интенсивности терапии обеспечило и получение более значительного терапевтического эффекта [51; 130].

Проведенная далее на основании результатов, полученных в настоящем проспективном рандомизированном исследовании, и выполненных клинико-лабораторных сопоставлений, статистическая обработка, позволила отнести к критериям прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП 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 м<sup>2</sup>; концентрации цистатина С < 1,4 мкг/мл; вч-СРБ < 9,2 МЕ/л; TNF- $\alpha$  < 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%). Использование предлагаемых критериев прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии при ДЭП может способствовать улучшению результатов лечения этой категории больных [2; 15; 18; 19].

В обсуждении следует отразить наличие у данного исследования эффективности и безопасности различных сахароснижающих средств при ДЭП целого ряда как преимуществ, так и ограничений. К его преимуществам могут быть отнесены наличие рандомизации и проспективный характер исследования, учет заранее разработанных критериев включения и исключения, тщательность отбора больных с использованием достаточно широкого спектра клинико-лабораторных и инструментальных исследований, а также пристальное внимание врачей к индивидуальной работе с больными, с многократным разъяснением полезности выполнения немедикаментозных и медикаментозных предписаний и постоянным контролем приверженности к

лечению [63; 152; 170]. Среди ограничений исследования – отсутствие «слепого» характера протокола (где бы предусматривалась неосведомленность больного и лечащего врача о характере лечения), относительно небольшое количество включенных больных, а также срок наблюдения до 1 года, что не позволило оценить эффекты разных видов лечения на отдаленный прогноз. К сожалению, подавляющее большинство публикуемых работ по этой проблеме включают относительно небольшие контингенты обследуемых [63; 75; 199], а крупные анализы, представляемые Petrov M. et al [51; 53; 157], не носят в полной мере рандомизированного и контролируемого характера и являются комбинацией проспективных и ретроспективных данных. До настоящего времени не проведено (и пока даже не запланировано) ни одного крупного исследования с современным протоколом, где бы изучалось влияние различных сахароснижающих режимов на уровни гликемии, риск осложнений и выживаемость при ДЭП [159; 163]. В этих условиях проведение исследований не крупного размера (подобных настоящему) может быть вынужденной альтернативой, позволяющей в определенной степени восполнить имеющиеся пробелы в изучении вопросов лечения ДЭП [2; 14; 15; 20; 25].

## 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- $\alpha$ , 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 уровне 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 аспартатаминотрансферазы в 3 раза выше верхней границы нормы; величина индекса НОМА-B > 50; уровень скорости клубочковой фильтрации > 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 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 ≤ 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, Аг 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 аспаратаминотрансферазы, величину индекса НОМА-В, уровень скорости клубочковой фильтрации, концентрации цистатина С, вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертония
Аг vWF	– антиген фактора Виллебранда
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
вч-СРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ГГТ	– гаммаглутамил-транспептидаза
ДЭП	– сахарный диабет, развившийся вследствие острого или хронического панкреатита
ИМТ	– индекс массы тела
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ОП	– острый панкреатит
ПЖ	– поджелудочная железа
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХП	– хронический панкреатит
ЩФ	– щелочная фосфатаза
GIP	– глюкозозависимый инсулиноотропный пептид
GLP-1	– глюкагоноподобный пептид-1
HbA1C	– гликозилированный гемоглобин
НОМА-В	– индекс глюкозотоксичности
НОМА-IR	– индекс инсулинорезистентности
HU	– единицы Хаунсфилда
IL-6	– интерлейкин-6

TNF- $\alpha$	– фактор некроза опухоли-альфа
VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста
$\varphi$	– угловое преобразование Фишера
$\chi^2$	– хи-квадрат Пирсона

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ближайшие и отдаленные результаты дистальной резекции поджелудочной железы [Текст] / В. Н. Барыков, А. Г. Истомин, Р. Р. Абдрашитов, А. С. Рыжих // Пермский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 6-13.
2. Возможности применения метформина у больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита [Текст] / А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, И.Ю. Никулин // Университетская клиника. – 2022. – № 4 (45). – С. 5-11.
3. Дедов, И.И. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации [Текст] / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23 (S2). – С. 4-102.
4. Друк, И. В. Рак поджелудочной железы, панкреатогенный диабет, сахарный диабет 2 типа [Текст] / И.В. Друк // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 9. – С. 205.
5. Игнатенко, Г.А. Сахарный диабет. Руководство для врачей [Текст] / Г. А. Игнатенко, А. Э. Багрия, А. А. Оприщенко. – Донецк, 2022. – 640 с.
6. Клинико-лабораторные особенности больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита [Текст] / А. Э. Багрий, Е. В. Щукина, И.Ю. Никулин [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2023. – Т.8, № 3 – С. 6-16.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита [Текст] / В.Т. Ивашкин, А.Г. Кригер, А.В. Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т.32. – № 2. – С. 99-156.
8. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы [Текст] / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В.

Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т.28. – № 2 – С. 72-100.

9. Механизмы регуляции гликемии через систему гастроинтестинальных гормонов у больных хроническим панкреатитом [Текст] / Г.Г. Варванина, И. Е. Трубицына, А. В. Смирнова, Е. А. Дубцова // Доктор.Ру. – 2018. – № 7 (151). – С. 39-42.

10. Нарушения углеводного обмена у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы: особенности диагностики и патогенеза [Текст] / А.С. Аметов, А.В. Шабунин, Е.Ю. Пашкова, И.И. Голодников [и др.] // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – № 3 (36). – С. 52-58.

11. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю.Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко; Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

12. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога [Текст] / Ж.С. Тарасова, Д.С. Бордин, Д.В. Килейников, Ю.А. Кучерявый // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 15. – С. 92-101.

13. Петри, А. Наглядная медицинская статистика [Текст] / А. Петри, К. Сабин. – Москва: Гэотар-Медиа, 2021. – 224 с.

14. Применение метформина у больных с панкреатогенным сахарным диабетом [Текст] / А. Э. Багрий, Е. В. Щукина, И. Ю. Никулин [и др.] // Боткинские чтения: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 20–21 апреля 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. – С. 27.

15. Режимы сахароснижающей терапии у больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита [Текст] / Никулин И.Ю., Пылаева Е.А., Михайличенко Е.С. [и др.] // Сборник тезисов IX(XXVIII)

национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии» XXI века», Москва, 5–8 сентября 2022 года. – 2022. – С. 147

16. Рюткина, Л.А. Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3с: современное состояние проблемы [Текст] / Л.А. Рюткина, Д.С. Рюткин // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 28-35.

17. Сахарный диабет в исходе хронического панкреатита: особенности течения и терапии [Текст] / А.С. Аметов, Е.Ю. Пашкова, К.А. Амикишиева, В. Р. Гаджиев [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – № 22 (4). – С. 59-63.

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

19. Сахарный диабет, развившийся на фоне панкреатита: клинико-лабораторные и инструментальные особенности [Текст] / И.Ю. Никулин, А.Э. Багрий, Е. С. Михайличенко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 23-29.

20. Тактика сахароснижающего лечения больных сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита: проспективное исследование [Текст] / И.Ю. Никулин, А. Э. Багрий, Е. С. Михайличенко [и др.] // Фарматека. – 2023. – № 12. – С. 84-90.

21. Углеводный обмен у пациентов после панкреатодуоденальной резекции [Текст] / А.С. Аметов, А.В. Шабунин, Е.Ю. Пашкова [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – № 14 – С. 120-126.

22. Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы [Текст] / Е. Ю. Ломакина, О. В. Таратина, Е. А. Белоусова // Альманах клинической медицины. – 2019. – № 6. – С. 525-534.

23. Шигапова, А. Р. Панкреатогенный сахарный диабет: методы диагностики и особенности коррекции [Текст] / А.Р. Шигапова, Г.И. Хабибуллина, Р.Р. Шаймухаметов // Студенческий вестник. – 2022. – № 17-7(209). – С. 10-11.
24. Шумилова, Н. А. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты [Текст] / Н.А. Шумилова, С.И. Павлова // Actamedica Eurasica. – 2019. – № 1. – С. 44-51.
25. Эффективность и безопасность применения метформина у больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита [Текст] / И.Ю. Никулин, А. Э. Багрий, Е. С. Михайличенко [и др.] // Практическая медицина. – 2024. – № 22 (1). – С. 47-52.
26. A classification algorithm for types of diabetes in chronic pancreatitis using epidemiological characteristics: outcome of a longitudinal cohort study [Text] / M.A. Kempeneers, Y. Issa, U. A. Ali, [et al.] // Pancreas. – 2021. – Vol.50, №10. – P. 1407-1414.
27. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management [Text] / Z. Zheng, Y. X. Ding, Y X. Qu, [et al.] // Annals of translational medicine. – 2021. – Vol.9, № 1. – P. 69.
28. A reduced pancreatic polypeptide response is associated with new-onset pancreatogenic diabetes versus type 2 diabetes [Text] / P.A. Hart, Y.C. Kudva, D. Yadav [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2023. – Vol. 108, № 5. – P. e120-e128.
29. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis [Text] / M. B. Zilio, T. F. Eyff, A. L. Azeredo-Da-Silva [et al.] // HPB. – 2019. – Vol.21, № 3. – P. 259-267.
30. ACG clinical guideline: chronic pancreatitis [Text] / T.B. Gardner, D.G. Adler, C.E. Forsmark, [et al.] // Official Journal of the American College of Gastroenterology. – 2020. – Vol.115, №3 – P. 322-339.

31. Acute pancreatitis and pancreatic cancer risk: a nationwide matched-cohort study in Denmark [Text] / J. Kirkegård, D. Cronin-Fenton, U. Heide-Jørgensen, [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol.154, № 6. – P. 1729-1736.
32. Acute pancreatitis concomitant with diabetic ketoacidosis: a cohort from South China [Text] / S. Yuan, J. Liao, R. Cai, [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48, № 3 – P. 0300060520912128.
33. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence [Text] / J.X. Hu, C.F. Zhao, S.L. Wang, [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol.29, № 37 – P. 5268.
34. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment [Text] / P. Szatmary, T. Grammatikopoulos, W. Cai, [et al.] // *Drugs*. – 2022. – Vol. 82, № 12. – P. 1251-1276.
35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities [Text] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43 (Suppl.1). – P. S37–S47.
36. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines [Text] / D. L. Conwell, L. S. Lee, D. Yadav, [et al.] // *Pancreas*. – 2014. – Vol.43, № 8 – P. 1143-1162.
37. Antidiabetic medications and mortality risk in individuals with pancreatic cancer-related diabetes and postpancreatitis diabetes: a nationwide cohort study [Text] / J. Cho, R. Scragg, S. J. Pandol, [et al.] // *Diabetes care*. – 2019. – Vol.42, № 9. – P. 1675-1683.
38. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis [Text] / E. R. Bálint, G. Fűr, L. Kiss, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol.10, № 1. – P. 17936.
39. Associations between iron homeostasis and pancreatic enzymes after an attack of pancreatitis [Text] / W. Kimita, J. Ko, X. Li, [et al.] // *Pancreas*. – 2022. – Vol.51, № 10. – P. 1277-1283.

40. Associations between ketone bodies and fasting plasma glucose in individuals with post-pancreatitis prediabetes [Text] / S.H. Bharmal, S.A. Pendharkar, R.G. Singh [et al.] // Archives of Physiology and Biochemistry. – 2020. – Vol.126, № 4. – P. 308-319.
41. Autoimmunity may explain diabetes in a subset of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis: a pilot study [Text] / D. Yadav, D.C. Whitcomb, G. Tang [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 226-228.
42. Baggett, A.B. Glycogenic hepatopathy in a patient with pancreatogenic diabetes [Text] / A.B. Baggett, R.A. Jiwani, B. Shahid // Journal of the Endocrine Society. – 2021. – Vol.5. – P. A383-A384.
43. Bakhti, M. Modelling the endocrine pancreas in health and disease [Text] / M. Bakhti, A. Böttcher, H. Lickert // Nature Reviews Endocrinology. – 2019. – Vol.15, № 3. – P. 155-171.
44. Banday, M. Z. Pathophysiology of diabetes: An overview [Text] / M.Z. Banday, L. P. Roma, J. C. Jonas // Avicenna Journal of Medicine. – 2020. – Vol.10, № 4. – P. 174-188.
45. Barkin, J. A. Chronic pancreatitis and bone disease [Text] / J.A. Barkin, J.S. Barkin // Journal of Clinical Densitometry. – 2020. – Vol. 23, № 2 – P. 237-243.
46. Beger, H. G. Early postoperative and late metabolic morbidity after pancreatic resections: An old and new challenge for surgeons – A review [Text] / H.G. Beger, B. Mayer // The American Journal of Surgery. – 2018. – Vol.216, № 1. – P.131-134.
47. Blood levels of adiponectin and IL-1Ra distinguish type 3c from type 2 diabetes: Implications for earlier pancreatic cancer detection in new-onset diabetes [Text] / L. Oldfield, A. Evans, R. G. Rao [et al.] // EBioMedicine. – 2022. – Vol.75. – P. 103802.

48. Cao, C. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials [Text] / C. Cao, S. Yang, Z. Zhou // *Endocrine*. – 2020. – Vol.68, № 3. – P. 518-525.

49. Chang, M. L. Fatty pancreas-centered metabolic basis of pancreatic adenocarcinoma: From obesity, diabetes and pancreatitis to oncogenesis [Text] / M.L. Chang // *Biomedicines*. – 2022. – Vol.10, № 3. – P. 692.

50. Characteristics and clinical course of diabetes of the exocrine pancreas: a nationwide population-based cohort study [Text] / N. Lee, S. J. Park, D. Kang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol.45, № 5. – P. 1141-1150.

51. Cho, J. Pancreatitis, pancreatic cancer, and their metabolic sequelae: projected burden to 2050 [Text] / J. Cho, M. S. Petrov // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2020. – Vol.11, № 11 – P. e 00251

52. Cho, J. Postpancreatitis diabetes confers higher risk for pancreatic cancer than type 2 diabetes: results from a nationwide cancer registry [Text] / J. Cho, R. Scragg, M.S. Petrov // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol.43, № 9. – P. 2106-2112.

53. Cho, J. Relationship between gout and diabetes mellitus after acute pancreatitis: A nationwide cohort study [Text] / J. Cho, N. Dalbeth, M. S. Petrov // *The Journal of Rheumatology*. – 2020. – Vol.47, № 6. – P. 917-923.

54. Cho, J. Risk of cause-specific death, its sex and age differences, and life expectancy in post-pancreatitis diabetes mellitus [Text] / J. Cho, S. J. Pandol, M.S. Petrov // *Acta Diabetologica*. – 2021. – Vol.58. – P. 797-807.

55. Cho, J. Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: a population-based matched cohort study [Text] / J. Cho, R. Scragg, M.S. Petrov // *Official Journal of the American College of Gastroenterology ACG*. – 2019. – Vol.114, № 5 – P. 804-812.

56. Cho, J. The influence of cholecystectomy and recurrent biliary events on the risk of post-pancreatitis diabetes mellitus: a nationwide cohort study in

patients with first attack of acute pancreatitis [Text] / J. Cho, R. Scragg, M.S. Petrov // HPB. – 2021. – Vol.23, №6. – P. 937-944.

57. Cho, J. Use of insulin and the risk of progression of pancreatitis: A population-based cohort study [Text] / J. Cho, R. Scragg, M. S. Petrov // Clinical Pharmacological Therapy. – 2020. – Vol.107, № 3. – P. 580-587.

58. Cho, J. Epidemiology of post-pancreatitis diabetes mellitus: Doctoral dissertation / Cho Jaelim; The University of Auckland. – Auckland, 2021. – P. 419.

59. Chronic calcific pancreatitis and its association with secondary diabetes mellitus [Text] / G. Bahl, M. S. Hussain, D. K. Upadhyay, [et al.] // Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2023. – Vol.13, № 3. – P. 89-95.

60. Chronic pancreatitis [Text] / A. Gupte, D. Goede, R. Tuite, [et al.] // British Medical Journal. – 2018. – Vol.361. – P. k2126.

61. Chronic pancreatitis and diabetes of exocrine pancreas type 3c diabetes mellitus/post-pancreatitis diabetes mellitus [Text] / P. Dite, M. Bojkova, J. Belobradkova, [et al.] // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. – 2022. – Vol.31, № 4. – P. 371-374.

62. Chronic pancreatitis leading to pancreatogenic diabetes presenting in diabetic ketoacidosis: a rare entity [Text] / G. Melki, L. Laham, G. Karim, [et al.] // Gastroenterology Research. – 2019. – Vol.12, № 4. – P. 208.

63. Clinical and biochemical characteristics of postpancreatitis diabetes mellitus: a cross-sectional study from the Danish nationwide DD2 cohort [Text] / S.S. Olesen, H. M. L. Svane, S. K. Nicolaisen, [et al.] // Journal of Diabetes. – 2021. – Vol.13, № 12. – P. 960-974.

64. Coles, M. Chronic autoimmune pancreatitis presenting with exocrine deficiency and type 3c diabetes mellitus [Text] / M. Coles, P. Mude, R. Kennedy // Official Journal of the American College of Gastroenterology ACG. – 2021. – Vol.116. – P. S731-S732.

65. Comment on Cho et al. Antidiabetic medications and mortality risk in individuals with pancreatic cancer-related diabetes and postpancreatitis diabetes: a

nationwide cohort study [Text] / A. C. Devouge, N. Foussard, P. Poupon [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol.42. – P. 1675–1683.

66. Comparison of CGM-derived measures of glycemic variability between pancreatogenic diabetes and type 2 diabetes mellitus [Text] / C. Shivaprasad, Y. Aiswarya, S. Kejal [et al.] // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 134-140.

67. Comparison of clinical characteristics in acute pancreatitis with and without diabetes mellitus: a retrospective study [Text] / K. Song, C.R. Guo, C.L. Li [et al.] // *Signa Vitae*. – 2021. – Vol.17, № 2. – P. 181-187.

68. Comparison of fasting human pancreatic polypeptide levels among patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, chronic pancreatitis, and type 2 diabetes mellitus [Text] / S. J. S. Nagpal, W. R. Bamlet, Y. C. Kudva [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – Vol.47, № 6. – P. 738.

69. Comparison of independent and combined effects of the neurotensin receptor agonist, JMV-449, and incretin mimetics on pancreatic islet function, glucose homeostasis and appetite control [Text] / S.L. Craig, V.A. Gault, C.E. Shiels [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. – 2021. – Vol.1865, № 8. – P. 129917.

70. Computed tomography scan imaging in diagnosing acute uncomplicated pancreatitis: Usefulness vs cost [Text] / S. Kothari, M. Kalinowski, M. Kobeszko [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25, № 9. – P. 1080.

71. C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: a real-world study [Text] / Y. Huang, Y. Wang, C. Liu [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2022. – Vol.38, № 4. – P. e3514.

72. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: A scoping review [Text] / M.L. Ramsey, S.S. Li, L.F. Lara [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2023. – Vol.22, № 2. – P. 193-200.

73. Cytokine signature for predicting new-onset prediabetes after acute pancreatitis: A prospective longitudinal cohort study [Text] / S.H. Bharmal, W. Kimita, J. Ko [et al.] // *Cytokine*. – 2022. – Vol.150. – P. 155768.

74. Design flaws in study of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus [Text] / Y. Liu, T. Xie, Z. S. Li, [et al.] // *Official journal of the American College of Gastroenterology*. – 2019. – Vol.114, № 11. – P. 1820.

75. Development of a clinical prediction model for diabetes in chronic pancreatitis: The PREDICT3c Study [Text] / C. Jeon, P. A. Hart, L. Li, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, № 1. – P. 46-55.

76. Diabetes and chronic pancreatitis: considerations in the holistic management of an often-neglected disease [Text] / P C. Johnston, J. Thompson, A. Mckee [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2019. – Vol.2019. – P. 2487804.

77. Diabetes following acute pancreatitis [Text] / P A. Hart, D. Bradley, D.L. Conwell [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol.6, № 8. – P. 668-675.

78. Diabetes in chronic pancreatitis: risk factors and natural history [Text] / M.O. Goodarzi, M.S. Petrov, D.K. Andersen [et al.] // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 37, № 5. – P. 526-531.

79. Diabetes mellitus as a consequence of acute severe pancreatitis: Unraveling the mystery [Text] / M. Manrai, A. K. Singh, C.L. Birda [et al.] // *World Journal of Diabetes*. – 2023. – Vol. 14, № 8. – P. 1212.

80. Diabetic keto-acidosis in pancreatic diabetes–how is it different from DKA in type 1 or type 2 DM? [Text] / S. Mondal, R. DasGupta, M. Lodh [et al.] // *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. – 2023. – Vol.1 – P. 11.

81. Discovery potent of thiazolidinedione derivatives as antioxidant,  $\alpha$ -amylase inhibitor, and antidiabetic agent [Text] / M. Y. Sameeh, M. M. Khowdiary, H. S. Nassar [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 24.
82. Distinguishing diabetes secondary to pancreatic diseases from type 2 diabetes mellitus [Text] / P. A. Hart, D. K. Andersen, M S. Petrov, [et al.] // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 37, № 5. – P. 520-525.
83. DJalilovna, R. D. Current views on chronic pancreatitis: diagnosis and treatment [Text] / R. D. DJalilovna // *European Journal of Innovation in Nonformal Education*. – 2022. – Vol. 2, № 11. – P.39-46.
84. Domínguez-Muñoz, E. Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons, second edition [Text] / E. Domínguez-Muñoz. – John Wiley & Sons Ltd., 2021. – 698 p.
85. Drozdinsky, G. Factors associated with the development of diabetes mellitus following a first episode of acute pancreatitis [Text] / G. Drozdinsky, A. Grossman, S Shiber // *J. Pancreas*. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 287-290.
86. Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis [Text] / A. Saluja, V. Dudeja, R. Dawra [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 7. – P. 1979-1993.
87. Early microvascular complications in type 1 and type 2 diabetes: recent developments and updates [Text] / K. L. Tommerdahl, A. L. Shapiro, E. J. Nehus [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2022, – Vol. 37, № 1. –P. 79-93.
88. Effect of chronic pancreatitis on complications and mortality in DM patients: a 10-year Nationwide Cohort Study [Text] / L. Cheng-Heng, Y. Nai-Cheng, W. Jhi-Joung [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2020. – Vol. 105, № 3. – P. e739-e745.
89. Effects of metformin on survival outcomes of pancreatic cancer patients with diabetes: a meta-analysis [Text] / W. Xin, L. Fang, Q. Fang [et al.] // *Molecular and Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 483-488.

90. Endoscopic ultrasonography findings of early and suspected early chronic pancreatitis [Text] / Y. Takasaki, S. Ishii, T. Fujisawa [et al.] // *Diagnostics*. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 1018.
91. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis [Text] / M. Arvanitakis, J. Ockenga, M. Bezmarevic [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2020. – Vol. 39, № 3. – P. 612-631.
92. Etiology and mortality in severe acute pancreatitis: a multicenter study in Japan [Text] / H. Yasuda, M. Horibe, M. Sanui [et al.] // *Pancreatology*. – 2020. – Vol. 20, № 3. – P. 307-317.
93. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021 [Text] / K. Shimizu, T. Ito, A. Irisawa [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 57, № 10. – P. 709-724.
94. Experimental acute pancreatitis models: history, current status, and role in translational research [Text] / X. Yang, L. Yao, X. Fu [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol.11. – P. 614591.
95. Genetic risk score in diabetes associated with chronic pancreatitis versus type 2 diabetes mellitus [Text] / M. O. Goodarzi, T. Nagpal, P. Greer [et al.] // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 10, № 7. – P. e00057.
96. Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis [Text] / J. Mayerle, M. Sendler, E. Hegyi [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 7. – P. 1951-1968.
97. Glucose intolerance after pancreatectomy was associated with preoperative hemoglobin A1c, insulin resistance, and histological pancreatic fatty infiltration [Text] / C. Ishibashi, J. Kozawa, Y. Fujita [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, № 8. – P. e48.
98. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is a pancreatic polypeptide secretagogue in humans [Text] / S. Veedfald, L. Vedtofte, K. Skov-Jepesen, [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2020. – Vol. 105, № 3. – P. e502-e510.

99. Glucose-lowering therapy in patients with postpancreatitis diabetes mellitus: a nationwide population-based cohort study [Text] / R. Viggers, M.H. Jensen, H.V.B. Laursen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44, № 9 – P. 2045-2052.

100. Gold-Smith, F.D. Elevated circulating levels of motilin are associated with diabetes in individuals after acute pancreatitis [Text] / F.D. Gold-Smith, R.G. Singh, M.S. Petrov // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 2020. – Vol. 128, № 1. – P. 43-51.

101. Gold-Smith, F.D. Post-pancreatitis diabetes mellitus: towards understanding the role of gastrointestinal motility [Text] / F. D. Gold-Smith, S.K. Chand, M.S. Petrov // *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. – 2018. – Vol. 64, № 4. – P. 363-375.

102. Goodarzi, M. O. Diabetes of the exocrine pancreas: implications for pharmacological management [Text] / M.O. Goodarzi, M.S. Petrov // *Drugs*. – 2023. – Vol. 83, № 12. – P. 1077-1090.

103. Habtezion, A. Acute pancreatitis: a multifaceted set of organelle and cellular interactions [Text] / A. Habtezion, A.S. Gukovskaya, S.J. Pandol // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 7. – P. 1941-1950.

104. Han, K. Challenges in the management of pancreatogenic (Type 3c) diabetes [Text] / K. Han // *Diabetes in Practice: Case Studies with Commentary*. – 2022. – Vol. 5. – P.2993

105. Hasan, A. The role of genetics in pancreatitis [Text] / A. Hasan, D.I. Moscoso, F. Kastrinos // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 587-603.

106. Hygum, K. Diabetes and bone [Text] / K. Hygum, J. Starup-Linde, B.L. Langdahl // *Osteoporosis and sarcopenia*. – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 29-37.

107. Identification of inflammation-related biomarkers in diabetes of the exocrine pancreas with the use of weighted gene co-expression network analysis

[Text] / G. Li, J. Sun, J. Zhang [et al.] // *Front Endocrinol.* – 2022ю – Vol. 13. – P. 839865.

108. Identifying endotypes of individuals after an attack of pancreatitis based on unsupervised machine learning of multiplex cytokine profiles [Text] / W. Kimit, S.H. Bharmal, J. Ko [et al.] // *Translational Research.* – 2023. – Vol. 251. – P. 54-62.

109. Ilkhomovich, A. N. Pancreas in a patient with diabetes mellitus the current state of the issue [Text] / A.N. Ilkhomovich // *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences.* – 2023. – Vol. 1, № 9. – P. 501-506.

110. Impact of complications after pancreatoduodenectomy on mortality, organ failure, hospital stay, and readmission: analysis of a nationwide audit [Text] / F. J. Smits, M. E. Verweij, L. A. Daamen [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2022. – Vol. 275, № 1. – P. e222-e228.

111. Impact of stress hyperglycemia on long-term prognosis in acute pancreatitis without diabetes [Text] / Zhang, J., Wang, X., Hou, J. [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2024. – Vol. 19, № 3. – P.681-688.

112. Implications of tobacco smoking and alcohol consumption on ectopic fat deposition in individuals after pancreatitis [Text] / C.E. Stuart, J. Ko, A.E. Modesto [et al.] // *Pancreas.* – 2020. – Vol. 49, № 7. – P. 924-934.

113. Increased risk of type 3c diabetes mellitus after acute pancreatitis warrants a personalized approach including diabetes screening [Text] / A. Walker, J. O’Kelly, C. Graham [et al.] // *British Journal of Surgery.* – 2022. – Vol. 6, № 6. – P. 148.

114. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials [Text] / M. Abd El Aziz, O. Cahyadi, J. J. Meier [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 699-704.

115. International Consensus Guidelines for risk factors in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international

consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club [Text] / P. Hegyi, A. Párniczky, M. M. Lerch [et al.] // *Pancreatology*. – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 579-585.

116. Intraislet glucagon signaling is critical for maintaining glucose homeostasis [Text] / L. Zhu, D. Dattaroy, J. Pham, [et al.] // *Journal of Clinical Investigation Insight*. – 2019. – Vol. 4, № 10. – P. e127994.

117. Is type 3c diabetes the ‘middle child’ of diabetes groups? Under appreciated, complicated and ignored [Text] / K. Chatoor, K. Seomangal, Y. Bashir, [et al.] // *HPB*. – 2020. – Vol. 22. – P. S383.

118. Kattner N. Immune cell infiltration in the pancreas of type 1, type 2 and type 3c diabetes [Electronic resource] / N. Kattner // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. – 2023. – Vol. 14. – <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/20420188231185958>

119. Kimita, W. Iron metabolism and the exocrine pancreas [Text] / W. Kimita, M. S. Petrov // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol.511. – P. 167-176.

120. Komatsu, H. Impact of oxygen on pancreatic islet survival [Text] / H. Komatsu, F. Kandeel, Y. Mullen // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, № 5. – P. 533.

121. Kozłowska, M. The link between diabetes, pancreatic tumors, and miRNAs-new players for diagnosis and therapy? [Text] / M. Kozłowska, A. Śliwińska // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 12. – P. 10252.

122. Lee, J. H. Endoplasmic reticulum (ER) stress and its role in pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and senescence in type 2 diabetes [Text] / J.H. Lee, J. Lee // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 4843.

123. Lee, S. H. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies [Text] / S.H. Lee, S. Y. Park, C. S. Choi // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2022. – Vol. 46, № 1. – P. 15-37.

124. Loss of Reg proteins' protection of islet  $\beta$  cells in chronic pancreatitis: A potential mechanism for the pathogenesis of type 3c diabetes [Text] / C. Huan, A. Stanek, C. Mueller [et al.] // *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. – 2019. – Vol. 5. – P. 21-28.

125. Machine learning for post-acute pancreatitis diabetes mellitus prediction and personalized treatment recommendations [Text] / J. Zhang, Y. Lv, J. Hou [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 4857.

126. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / M.J. Davies, D.A. D'Alessio, J. Fradkin [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – P. 2461-2498.

127. Marshall, S. M. The pancreas in health and in diabetes [Text] / S.M. Marshall // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63, № 10. – P. 1962-1965.

128. Mechanisms of post-pancreatitis diabetes mellitus and cystic fibrosis-related diabetes: A review of preclinical studies [Text] / E. Gál, J. Dolensšek, A. Stožer [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 715043.

129. Mederos, M. A. Acute pancreatitis: a review [Text] / M.A. Mederos, H.A. Reber, M.D. Girgis // *J. Amer. Med. Ass.* – 2021. – Vol. 325, № 4. – P. 382-390.

130. Metabolic dysfunction and diabetes mellitus during long-term follow-up of severe acute pancreatitis: A case-matched study [Text] / S.N. Duggan, D.B. O'Connor, A. Antanaitis [et al.] // *Pancreatology*. – 2020ю – Vol. 20, № 5. – P. 813-821.

131. MR imaging for acute pancreatitis: the current status of clinical applications [Text] / H. Sun, H. D. Zuo, Q. Lin [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. 269.

132. Multiple risk factors for diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis: A multicentre study of 1117 cases [Text] / S.S. Olesen, J.L. Poulsen,

S. Novovic [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 453-461.

133. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: a systematic review and meta-analysis [Text] / X. Zhu, D. Liu, Q. Wei [et al.] // Pancreas. – 2019. – Vol. 48, № 7. – P. 868-875.

134. New-onset diabetes mellitus after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Yu, R. Sun, X. Han [et al.] // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. – 2020. – Vol. 30, № 11. – P. 1215-1222.

135. Nightingale, J. M. Intestinal Failure [Text] / J. M. Nightingale, R. Spiller – Great Britain: Springer Cham, 2023. – 971 p.

136. Novel biomarkers to distinguish between type 3c and type 2 diabetes mellitus by untargeted metabolomics [Text] / C. Jimenez-Luna, A. Martin-Blazquez, C. Dieguez-Castillo [et al.] // Metabolites. – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 423.

137. Number of recurrences is significantly associated with the post-acute pancreatitis diabetes mellitus in a population with hypertriglyceridemic acute pancreatitis [Text] / X. Tu, Q. Liu, L. Chen, [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 82.

138. Nutritional markers in patients with diabetes and pancreatic exocrine failure [Text] / L. Alexandre-Heymann, A. Y. Lemoine, S. Nakib [et al.] // Acta Diabetologica. – 2019. – Vol.56. – P. 651-658.

139. O'Brien, S. J. Chronic pancreatitis and nutrition therapy [Text] / S.J. O'Brien, E. Omer // Nutrition in Clinical Practice. – 2019. – Vol.34. – P. S13-S26.

140. Olesen, S. S. The spectrum of diabetes in acute and chronic pancreatitis [Text] / S.S. Olesen, F.G. Toledo, P. A. Hart // Current Opinion in Gastroenterology. – 2022. – Vol. 38, № 5. – P. 509-515.

141. Oxidative stress pathways in pancreatic  $\beta$ -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction [Text] / P. Newsholme, K. N. Keane, R. Carlessi [et al.] // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2019. – Vol. 317, № 3. – P. C420-C433.

142. Painless chronic pancreatitis [Text] / A. Amodio, G. De Marchi, N. de Pretis [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2020. – Vol. 52, № 11. – P. 1333-1337.

143. Pancreatic and gut hormone responses to mixed meal test in post-chronic pancreatitis diabetes mellitus [Text] / L. Qi, Q. Wei, M. Ni [et al.] // *Diabetes & Metabolism*. – 2022. – Vol. 48, № 3. – P. 101316.

144. Pancreatic and gut hormones as predictors of new-onset prediabetes after non-necrotising acute pancreatitis: a prospective longitudinal cohort study [Text] / S.H. Bharmal, W. Kimita, J. Ko [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2021. – Vol.10, № 7. – P. 715-724.

145. Pancreatic atrophy and exocrine insufficiency associate with the presence of diabetes in chronic pancreatitis patients, but additional mediators are operative [Text] / S.S. Olesen, R. Hagn-Meincke, A.M. Drewes [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 56, № 3. – P. 321-328.

146. Pancreatic enzymes and abdominal adipose tissue distribution in new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis [Text] / J. Ko, L. Skudder-Hill, J. Cho, [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol.27, № 23. – P. 3357.

147. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management [Text] / A. M. Pathanki, J. A. Attard, E. Bradley, [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. – 2020. – Vol.11, № 2. – P. 20.

148. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus-prevalence and characteristics [Text] / E. Søfteland, J. L. Poulsen, J. Starup-Linde [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2019. – Vol.68. – P. 18-22.

149. Pancreatic polypeptide revisited: potential therapeutic effects in obesity-diabetes [Text] / W. Zhu, N. Taday, P.R. Flatt [et al.] // *Peptides*. – 2023. – Vol.160. – P. 170923.

150. Pancreatogenic diabetes presenting with diabetic ketoacidosis: A rare manifestation of chronic pancreatitis [Text] / U. K. Shriwastav, M. Agarwal, R. Raina [et al.] // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2023. – Vol. 12, № 6 – P. 1226-1228.

151. Pancreatogenic diabetes, 2 onset forms and lack of metabolic syndrome components differentiate it from type 2 diabetes [Text] / P. Valdez-Hernández, I. Pérez-Díaz, A. Soriano-Rios [et al.] // *Pancreas*. – 2021. – Vol. 50, № 10. – P. 1376-1381.

152. Pancreatogenic diabetes: triggering effects of alcohol and HIV [Text] / M. New-Aaron, M. Ganesan, R. S. Dagur [et al.] // *Biology*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 108.

153. Pancreatogenic type 3C diabetes [Text] / A. M. Pantea Stoian, G. Ditu, M. Diculescu [et al.] // *Journal of Mind and Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. 270-277.

154. Pathological mechanisms in diabetes of the exocrine pancreas: what's known and what's to know [Text] / Q. Wei, L. Qi, H. Lin [et al.] // *Front Physiol*. – 2020. – Vol.11. – P. 570276.

155. Petrov, M.S. Diagnosis of endocrine disease: diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas [Text] / M.S. Petrov, M. Basina // *European Journal of Endocrinology*. – 2021. – Vol. 184, № 4. – P. R151–R163.

156. Petrov, M.S. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis [Text] / M.S. Petrov, D. Yadav // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 175-184.

157. Petrov, M.S. Panorama of mediators in postpancreatitis diabetes mellitus [Text] / M.S. Petrov // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2020. – Vol.36, № 5. – P. 443-451.

158. Petrov, M.S. Post-pancreatitis diabetes mellitus and excess intra-pancreatic fat deposition as harbingers of pancreatic cancer [Text] / M.S. Petrov // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, № 17. – P.1936.

159. Petrov, M.S. Post-pancreatitis diabetes mellitus: investigational drugs in preclinical and clinical development and therapeutic implications [Text] / M.S. Petrov // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2021. – Vol. 30, № 7. – P. 737-747.

160. Post-acute pancreatitis diabetes: A complication waiting for more recognition and understanding [Text] / D. García-Compeán, A. R. Jiménez-Rodríguez, J. M. Muñoz-Ayala [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29, № 28. – P 4405.

161. Post-pancreatectomy diabetes index: a validated score predicting diabetes development after major pancreatectomy / D. W. Maxwell, M. R. Jajja, R. J. Galindo [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2020. – Vol. 230, № 4. – P. 393-402.

162. Post-pancreatitis diabetes mellitus is common in chronic pancreatitis and is associated with adverse outcomes [Text] / A. Dugic, H. Hagström, I. Dahlma [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 79-91.

163. Post-pancreatitis diabetes mellitus: insight on optimal management with nutrition and lifestyle approaches [Text] / A Singh, M. Aggarwal, R. Garg [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 1776-1786.

164. Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis [Text] / A. Mikó, N. Farkas, A. Garami [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, № 8. – P. 917.

165. Pre-existing, concurrent / early-onset, and late-onset diabetes in chronic pancreatitis: do outcomes differ? [Text] / S.A. Zuberi, I. Shah, R.L. Bocchino [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2023. – Vol. 68, № 4. – P. 1519-1524.

166. Qi, L. Identification of differential metabolites between type 2 diabetes and postchronic pancreatitis diabetes (Type 3c) based on an untargeted metabolomics approach [Text] / L. Qi, Z. Ye, H. Lin // *Laboratory Medicine*. – 2023. – Vol. 54, № 6. – P. 562-573.

167. Quality of life of patients with type 3c diabetes mellitus after partial, total pancreatectomy and pancreaticoduodenectomy – systematic review [Text] / G. Kimouliati, M. Bourazani, A. Kalogianni [et al.] // *Perioperative Nursing-Quarterly Scientific*. – 2022. – Vol. 11. – P. 402-415.

168. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis [Text] / J. E. Dominguez-Munoz, A. M. Drewes, B. Lindkvist [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – Vol. 18, № 8. – P. 847-854.

169. Reduced pancreatic polypeptide response is associated with early alteration of glycemic control in chronic pancreatitis [Text] / M. Aslam, K. Vijayasarathy, R. Talukdar [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 160. – P. 107993.

170. Relationship of pancreas volume to tobacco smoking and alcohol consumption following pancreatitis [Text] / C.E. Stuart, R.G. Singh, G.C.A. Ramos [et al.] // *Pancreatology*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 60-67.

171. Relationships are between metformin use and survival in pancreatic cancer patients concurrent with diabetes: A systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Q. Shi, X C. Zhou, P. Du [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, № 37. – P. e21687.

172. Rickels, M.R. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction [Text] / M.R. Rickels, A.W. Norris, R.L. Hull // *Diabetologia*. – 2020. – Vol.63. – P. 2030-2039.

173. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: a systematic review [Text] / L. Wu, C.B. Nahm, N.B. Jamieson [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2020. – Vol. 92, № 5. – P. 396-406.

174. Risk factors for pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Mellenthin, V.D. Balaban, A. Dugic [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 19. – P. 4684.

175. Risk factors of recurrent pancreatitis after first acute pancreatitis attack: a retrospective cohort study [Text] / J. H. Cho, Y. H. Jeong, K. H. Kim [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 55, № 1. – P. 90-94.

176. Risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality in postpancreatitis diabetes mellitus versus type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study [Text] / S.S. Olesen, R. Viggers, A.M. Drewes, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45, № 6. – P. 1326-1334.

177. Roma, L. P. Nutrient metabolism, subcellular redox state, and oxidative stress in pancreatic islets and  $\beta$ -cells [Text] / L.P. Roma, J. C. Jonas // *Journal of Molecular Biology*. – 2020. – Vol. 432, № 5. – P. 1461-1493.

178. Shurrab, N. T. Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects [Text] / N.T. Shurrab, E.S.A. Arafa // *Obesity Medicine*. – 2020. – Vol.17. – P. 100186.

179. Śliwińska-Mossoń, M. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): The effect of smoking on the exocrine–endocrine interactions of the pancreas [Text] / M. Śliwińska-Mossoń, S. Milnerowicz, H. Milnerowicz // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2018. – Vol.15, № 3. – P. 243-259.

180. Standards of medical care in diabetes. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes [Text] / *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43 (Suppl. S1). – P. S48–S65.

181. The development of new onset post-pancreatitis diabetes mellitus during hospitalisation is not associated with adverse outcomes [Text] /

F.P. Robertson, W. Lim, B. Ratnayake [et al.] // HPB. – 2023. – Vol. 25, № 9. – P. 1047-1055

182. The direct effect of lobeglitazone, a new thiazolidinedione, on pancreatic beta cells: a comparison with other thiazolidinediones [Text] / M.J. Kwon, Y. J. Lee, H S. Jung [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2019. – Vol.151. – P. 209-223.

183. The enigma of type 3c diabetes in chronic pancreatitis [Text] / M. Sasikala, R. Talukdar, C. Subramanyam [et al.] // Pancreas Open Journal. – 2016. – Vol.1, № 2. – P. 19-21.

184. The impact of pancreatic exocrine diseases on the  $\beta$ -cell and glucose metabolism – a review with currently available evidence [Text] / M. Ciochina, D.V. Balaban, G. Manucu [et al.] // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 618.

185. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis [Text] / S. N. Duggan, N. Ewald, L. Kelleher [et al.] // European Journal of Clinical Nutrition. – 2017. – Vol.71, № 1. – P. 3-8.

186. The potential causes of cystic fibrosis-related diabetes [Text] / L. Coderre, L. Debieche, J. Plourde, [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol.12. – P. 702823.

187. The relationship between diabetes mellitus and pancreatic cancer – diabetes mellitus as a red flag for pancreatic cancer [Text] / K. Popovic, B. Smolović, M. Martinović[et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2023. – Vol.32, № 3. – P. 298-305.

188. The role of oxidative stress in pancreatic  $\beta$  cell dysfunction in diabetes / N. Eguchi, N. D. Vaziri, D. C. Dafoe [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 1509.

189. Therapeutic opportunities for pancreatic  $\beta$ -cell ER stress in diabetes mellitus [Text] / J. Yong, J. D. Johnson, P. Arvan [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2021. – Vol. 17, № 8. – P. 455-467.

190. Towards an improved global understanding of treatment and outcomes in people with type 2 diabetes: Rationale and methods of the DISCOVER observational study program [Text] / L. Ji, F. Bonnet, B. Charbonnel [et al.] // *Journal Diabetes Complications*. – 2017. – Vol. 3, № 7. – P. 1188-1196.

191. Trajectories of glycaemia following acute pancreatitis: a prospective longitudinal cohort study with 24 months follow-up [Text] / S. H. Bharmal, J. Cho, G. C. Alarcon Ramos [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol.55. – P. 775-788.

192. Type 2 diabetes mellitus in a young female later diagnosed as pancreatogenic diabetes: The dilemma in classifying diabetes mellitus [Text] / M. Lamba, A. Yadav, D. Bhagchandani [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 12. – P. e50828.

193. Type 3c diabetes mellitus [Text] / H.R.A. Arjun, P. Halagali, M. Tausif [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 698-702.

194. Type 3c diabetes mellitus, diabetes of exocrine pancreas-an update [Text] / S.K. Bhattamisra, T.C. Siang, C.Y. Rong [et al.] // *Current Diabetes Reviews*. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 382-394.

195. Vidyadhar, T. U. Pancreatogenic diabetes–neglected, underdiagnosed or misdiagnosed [Text] / T. U. Vidyadhar, A. Rotte // *General Surgery Open Access Open Journal*. – 2018. – Vol. 1, № 1. – P. 4-5.

196. Vonderau, J. S. Type 3c: Understanding pancreatogenic diabetes [Text] / J. S. Vonderau, C. S. Desai // *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. – 2022 – Vol. 35, № 11. – P. 20-24.

197. Weiss, F. U. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis [Text] / F U. Weiss, F. Laemmerhirt, M. M. Lerch // *Visceral medicine*. – 2019. – Vol. 35, № 2. – P. 73-81.

198. Whitcomb, D. C. AGA Clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review

[Text] / D. C. Whitcomb, A. M. Buchner, C. E. Forsmark // *Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 165, № 5. – P. 1292-1301.

199. Wicks, M. M. Pancreatitis and post-pancreatitis diabetes in Central Australia [Text] / M. M. Wicks, E L. Barr, L. Maple-Brown // *Internal Medicine Journal*. – 2023. – Vol. 53, № 4. – P. 568-576.

200. Worldwide variations in demographics, management, and outcomes of acute pancreatitis [Text] / B. Matta, A. Gougol, X. Gao [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1567-1575.

201. Yamashita, Y. Endoscopic ultrasonography for pancreatic solid lesions [Text] / Y. Yamashita, M. Kitano // *Journal of Medical Ultrasonics*. – 2020. – Vol.47. – P. 377-387.

202. Yi, J.H. Comments on post-pancreatitis diabetes mellitus is common in chronic pancreatitis and is associated with adverse outcomes [Text] / J.H. Yi, J.J. Xu, L.H. Hu // *United European Gastroenterology Journal*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 242.