

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи

ПАШКОВА ЕВГЕНИЯ ЮРЬЕВНА

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
ИСХОДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ,

заведующий кафедрой эндокринологии

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Научный консультант:

Шабунин Алексей Васильевич

д.м.н., профессор, академик РАН,

заведующий кафедрой хирургии

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Москва 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы	19
1.1 Сахарный диабет. Современная классификация. Место особых типов сахарного диабета. Сахарный диабет экзокринной части поджелудочной железы. Степень разработанности проблемы	19
1.2 Эмбриогенез, строение и функции поджелудочной железы. Взаимодействие между различными гормонами, управляющими гомеостазом глюкозы	25
1.3 Сахарный диабет в исходе острого и хронического панкреатита	30
1.4 СД и рак поджелудочной железы.....	47
1.5 Сахарный диабет в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе.....	55
1.6 Сахарный диабет в исходе тотальной дуоденопанкреатэктомии	68
1.7 Заключение	71
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	74
2.1 Дизайн исследования	74
2.2 Методы исследования.....	80
2.2.1 Общеклинические методы исследования.....	80
2.2.2 Лабораторные методы исследования.	82
2.2.3 Инструментальные методы исследования	84
2.2.4 Непрерывное мониторирование гликемии системой флэш-мониторинга	85
2.2.5 Статистические методы обработки результатов	86
Глава 3. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов, перенесших панкреонекроз «Модель 1,2 и 3». Зависимость исходов от объема панкреонекроза и его кратности (впервые возникший или повторный)	89
Глава 4. Особенности эндо- и экзокринной функции поджелудочной железы у пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом.....	104

Глава 5. Частота и спектр метаболических нарушений у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы до и после резекционных вмешательств.....	130
Глава 6. Обоснование персонализированного подхода к диагностике и лечению ДЭП в исходе изученных заболеваний поджелудочной железы.....	137
Глава 7. Особенности ведения пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии периоперационно и в отдаленном послеоперационном периоде.....	158
Глава 8. Обсуждение и заключение.....	200
ВЫВОДЫ.....	212
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	217
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	221

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или сочетания этих двух факторов [1].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) количество людей с сахарным диабетом, возросло со 108 миллионов в 1980 до 537 миллионов в 2021 году [2]. Большую часть всех случаев составляют, без сомнения, пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2), значительно меньшую группу – пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД1), небольшую долю – моногенные формы диабета MODY и другие варианты, относящиеся к «специфическим типам сахарного диабета». В этой гетерогенной группе «специфических типов СД» есть обширный пул пациентов, у которых нарушение углеводного обмена возникает вторично по отношению к заболеванию или оперативному вмешательству на поджелудочной железе (ПЖ). Этот особый тип диабета ранее называли панкреатогенным диабетом или сахарным диабетом 3с (СД3с). В 2019г. ВОЗ было утверждено название – *Diabetes of the Exocrine Pancreas* – «СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы» – ДЭП [3].

Ряд авторов считает, что количество пациентов с ДЭП в странах Западной Европы составляет 5-10% от общего числа пациентов СД, поэтому своевременное выявление, диагностика и адекватное лечение больных этим вариантом СД имеет колоссальное значение для практической медицины [4; 5]. ДЭП в большинстве развивается у пациентов с панкреатитом (хроническим или острым), на него приходится около 78,5% всех его случаев [6–9]. В отношении метаболических исходов острого и хронического панкреатита накоплены и опубликованы результаты большого количества исследований, хотя ни одно из них не увенчалось написанием каких-либо руководств для практических врачей о своевременной

диагностике и лечении параллельно развивающейся эндо- и экзокринной недостаточности [5; 10–15]. Возможно, это обусловлено тем, что исследования проведены, в подавляющем большинстве случаев, гастроэнтерологами и хирургами, и недоступны широкому кругу эндокринологов. Также, ни в одном из них нет пригодного к практическому применению анализа эффективности сахароснижающей терапии [16; 17].

Помимо панкреатита причинами ДЭП могут быть рак поджелудочной железы (РПЖ), гемохроматоз и муковисцидоз, а также оперативное вмешательство на поджелудочной железе [18]. В странах Юго-Восточной Азии и Индии, где тропический или фиброкальцифицирующий панкреатит является эндемическим заболеванием, распространенность достигает 15-20% [19].

Несомненно, с учетом высокой распространенности, лучше всего изучены патогенез, распространенность и лечение больных ДЭП при остром и хроническом панкреатите, другие причины встречаются значительно реже (Рисунок 1).

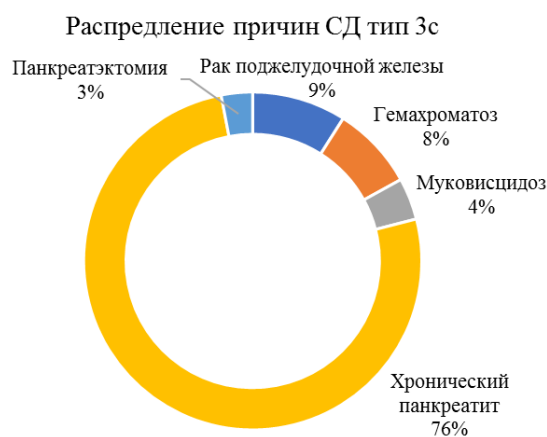


Рисунок 1 – Причина ДЭП [20]

Необходимо отметить, что в России нет никаких эпидемиологических данных, посвященных распространенности ДЭП. Вероятно, это обусловлено отсутствием критериев диагностики ДЭП в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов. Единственное упоминание о СД в исходе заболеваний поджелудочной железы относится к рубрике «Другие специфические типы

сахарного диабета» в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [21].

Следует подчеркнуть, что это совершенно особенный вариант СД [14; 15; 22–24], он вторичен по отношению к повреждению и уменьшению массы ацинарной части поджелудочной железы. Вовлеченность и снижение экзокринной функции поджелудочной железы с развивающимся выраженным нутритивным дефицитом диктуют необходимость параллельной оценки экзокринной функции поджелудочной железы и назначения заместительной ферментной терапии (ЗФТ) одновременно с сахароснижающей терапией [25–27].

Не вызывает сомнений, что пациенты с заболеваниями поджелудочной железы должны наблюдаться с момента установления диагноза командой специалистов, включающей хирурга, эндокринолога и гастроэнтеролога, и иметь четкий план диспансерного наблюдения и периодического обследования.

Обращает внимание, что точные алгоритмы диагностики, лечения и динамического наблюдения разработаны только для сахарного диабета 1 и 2 типов. Тактика в отношении специфических видов сахарного диабета четко не определена и выбор терапии остается на усмотрение врача. В то же время ДЭП представляет собой крайне неоднородную группу и тактика лечения должна в значительной степени зависеть от исходного заболевания ПЖ, объема и локализации повреждения ее паренхимы, уровня гормонов, участвующих в углеводном обмене, показателей гликемии на момент начала лечения и, что крайне важно для осуществления комплексного подхода к лечению таких пациентов, от состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы и потребности в одновременной заместительной ферментной терапии.

Помимо этого, стоит учитывать, что некоторые новые группы сахароснижающих препаратов, являющиеся во многих ситуациях препаратами выбора у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, могут быть неприменимы у больных, имеющих уменьшенный объем функционирующей ткани поджелудочной железы. В значительной степени, это касается инкретин-направленной терапии: ингибиторов дипептидил-пептидазы 4 типа (ДПП-4) и агонистов рецепторов

глюкагоноподобного пептида-1 (а-р-ГПП-1). При всех неоспоримых преимуществах этих препаратов, они могут способствовать развитию острого панкреатита даже у не имевших анамнеза панкреатита пациентов. В литературе описаны наблюдения острого панкреатита при применении вилда-, сита-, сакса- и линаглиптина [28], а также экзенатида и лираглутида [29–31].

Очевидно, что для пациентов с заболеваниями поджелудочной железы такая терапия не может относиться к терапии первого ряда и безопасность ее назначения требует изучения.

Стоит с осторожностью относиться и к препаратам группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (и-НГЛТ-2) у таких пациентов. На фоне вызванной ими глюкозурии и, обусловленных этим, гиперглюкагонемии и умеренного кетогенеза, может клинически реализоваться относительный дефицит инсулина и развиваться эугликемический кетоацидоз [32].

Итак, СД в исходе заболеваний поджелудочной железы представляет собой совершенно особый тип СД, при котором экзо- и эндокринный дефицит и их параллельная коррекция имеют одинаково важное значение. Именно поэтому очевидный для классических вариантов СД алгоритм лечения, в основе которого лежит только выбор приоритетного сахароснижающего препарата, неприменим.

Степень разработанности проблемы

На сегодняшний день СД в исходе заболеваний поджелудочной железы относится к категории «Другие специфические типы сахарного диабета» и рекомендаций по его своевременному выявлению и пошаговой тактике лечения в существующих клинических рекомендациях нет.

В частности, в российских клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом» 2021г. упоминание о СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы присутствует только в разделе «Классификация сахарного диабета». В отношении тактики лечения в данном руководстве информация не представлена [21].

В клинических рекомендациях Американской Диабетологической ассоциации (ADA) – Стандарты Медицинской помощи при диабете 2023 (Standards of Medical

Care in Diabetes 2023) – также отсутствует информация о тактике ведения таких пациентов. Среди специфических типов СД обсуждаются только посттрансплантационный СД и СД у пациентов с муковисцидозом.

Таким образом, основные клинические рекомендации по диагностике и лечению СД не содержат необходимой практическому врачу информации по диагностике и выбору тактики лечения ДЭП.

Еще одним аспектом, недостаточно изученным и при этом актуальным для практического здравоохранения, является управление гликемией у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии. Очевидно, что такие пациенты требуют особого внимания со стороны эндокринологов, реаниматологов и хирургов в связи с высочайшим риском гипогликемии при проведении инсулинотерапии из-за тотального отсутствия как эндо- так и экзокринной функции поджелудочной железы.

Цель диссертационного исследования

Разработать персонализированный подход к управлению метаболическими исходами у пациентов с тяжелыми заболеваниями поджелудочной железы (панкреонекроз, хронический кальцифицирующий панкреатит, рак поджелудочной железы, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль).

Задачи исследования:

1. Определить состояние углеводного обмена у пациентов, перенесших панкреонекроз. Оценить зависимость метаболических исходов от объема панкреонекроза (с вовлечением менее 30% и 30-50% объема паренхимы железы («Модель-1, 2 или 3»)) и его кратности (впервые возникший или повторный).

2. Установить распространённость различных нарушений углеводного обмена, влияние вида лечения (консервативное, оперативное) на риск развития сахарного диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы, а также оценить экзокринную функцию поджелудочной железы и проследить ее взаимосвязь с эндокринной функцией у пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом

3. Определить частоту и спектр метаболических нарушений у пациентов со

злокачественными опухолями поджелудочной железы до и после резекционных вмешательств – проксимальной и дистальной резекции поджелудочной железы.

4. Выявить основные отличия сахарного диабета в исходе заболеваний поджелудочной железы от других видов сахарного диабета, в первую очередь, сахарного диабета 1 и 2 типа.

5. Разработать технологии по раннему выявлению метаболических нарушений и персонализированному подходу по динамическому наблюдению и назначению сахароснижающей терапии пациентам каждой группы.

6. Разработать и внедрить в клиническую практику научно-обоснованную концепцию по управлению гликемией, нутритивной поддержкой и заместительной ферментной терапией у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии на различных этапах периоперационного периода.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Показано, что уже через 6 месяцев после перенесённого панкреонекроза с вовлечением менее 30% («Модель-1») и 30-50% объема паренхимы железы («Модель- 2 и 3») нарушения углеводного обмена в виде предиабета, ДЭП или СД выявляются у 40,2% пациентов, а при наблюдении 18 месяцев и более- у 66.7%) при исходном показателе 12-18%.

Выявлено достоверное снижение соотношения С-пептид/глюкоза, отражающего секреторные способности β -клеток, у пациентов с отрицательной динамикой показателей гликемии после перенесённого панкреонекроза.

Установлено, что при объеме панкреонекроза 30-50% («Модель- 2 и 3») ДЭП развивается у 35,3% пациентов, в то время как при объеме панкреонекроза менее 30% («Модель-1») – у 15,4% ($p = 0,007$), сроки манифестации также различаются: при объеме панкреонекроза 30-50% («Модель- 2 и 3») ДЭП выявляется в течение первого года (медиана – 0 лет), при объеме панкреонекроза менее 30% («Модель-1») – в течение 6,5 лет (медиана 4 года)($p=0,022$). В то же время кратность заболевания – первичное или повторное – не показала связи с риском развития ДЭП.

Показано, что у 69% пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом развивается нарушение углеводного обмена, при этом не выявлено

значимых различий в спектре нарушений углеводного обмена у пациентов в зависимости от вида лечения (консервативное, проксимальная или дистальная резекция поджелудочной железы, дренирующие операции) ($p=0.071$)

Установлено, что у 40% пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом имеется тяжелый дефицит внешнесекреторной функции поджелудочной железы и у всех этих пациентов имеется сахарный диабет, требующий инсулинотерапии.

Выявлена прямая статистически значимая умеренная зависимость между уровнем панкреатической эластазы-1 и соотношением С-пептид/ глюкоза ($p = 0,042$, $\rho = 0,448$), а также умеренная значимая взаимосвязь между соотношением С-пептид/ глюкоза и дозой полиферментных препаратов, необходимой для коррекции внешнесекреторного дефицита ($p < 0,001$, $\rho = -0,325$).

Показано, что у пациентов с тяжелым внешнесекреторным дефицитом вследствие хронического кальцифицирующего панкреатита отмечается значимое снижение секреции инсулина в тесте со смешанной пищей по сравнению со здоровыми добровольцами (*в 1,9 раз и 2,9 раз, соответственно, $p < 0,001$*).

Таким образом, доказано параллельное снижение экзо- и эндокринной функции ПЖ у пациентов с хроническим панкреатитом с формированием кальцинатов в протоках и паренхиме железы, а также существенное снижение стимулированной секреции С-пептида у пациентов с тяжелым дефицитом панкреатической эластазы-1.

Продемонстрировано, что у пациентов с диагнозом «рак поджелудочной железы», получающих консервативное лечение, при динамическом наблюдении в течение 6-24 месяцев доля лиц с нормогликемией снижается с 55% до 24%.

Установлено, что у 23,5% пациентов с диагнозом «рак поджелудочной железы» до оперативного лечения выявляется нарушение углеводного обмена при локализации опухоли в головке поджелудочной железы и у 45,5% – при локализации в хвосте поджелудочной железы.

Выявлено, что резекция левой и правой половины поджелудочной железы при раке по-разному влияют на риск развития нарушений углеводного обмена: после

панкреатодуоденальной резекции нормогликемия сохраняется у 34,1% пациентов, после дистальной резекции – только у 9,1% ($p = 0,029$).

Установлено, что в группе пациентов, оперированных по поводу рака поджелудочной железы, оральный глюкозотолерантный тест позволяет выявить большую когорту (34,1% в группе панкреатодуоденальной резекции и 36,4% в группе дистальной резекции) пациентов с предиабетом.

Показано, что тест с пищевой нагрузкой в общей группе пациентов с ДЭП в исходе изученных заболеваний ПЖ является достоверным методом, позволяющим выделить пациентов с высокой вероятностью эффективности пероральной сахароснижающей терапии.

Установлено, что в общей группе пациентов с ДЭП в исходе изученных заболеваний поджелудочной железы повышение С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой в 2,7 раза и более можно считать отрезной точкой возможности назначения препаратов группы секретогогов ($p < 0,001$).

Доказано, что соотношение С-пептид/глюкоза даже при длительном течении ДЭП и потребности в препаратах инсулина всегда выше, чем у пациентов с СД 1 типа, что делает этот факт одним из критериев дифференциальной диагностики типа СД ($p=0,003$).

Установлено, что ДЭП диагностируется в среднем на 5 лет раньше, чем СД2 (52 и 57 лет, соответственно, $p= 0,037$) и масса тела пациентов ниже, чем при СД2 (медиана индекса массы тела (ИМТ) составляет 24,19 и 27,7 кг/м², соответственно, $p < 0,001$), что является дополнительным критерием дифференциальной диагностики ДЭП и СД2.

Показано, что суточная доза базального инсулина при ДЭП в 1.5 раза ниже по сравнению с прандиальной ($p=0.003$), в то время как для большинства пациентов с СД2 и СД1 они примерно равны, что также является важной особенностью этого типа СД и должно учитываться при инициации инсулинотерапии.

Обосновано применение алгоритма персонализированного назначения сахароснижающей и заместительной ферментной терапии пациентам с ДЭП на

основании комплексной оценки эндо- и экзокринной функции доступными в рутинной клинической практике лабораторными методами.

Обоснованы подходы к терапевтическому ведению пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии в разные сроки послеоперационного периода. Показано, что сахарный диабет после тотальной дуоденопанкреатэктомии относится к категории крайне лабильного и требует обязательного контроля глюкозы при помощи систем непрерывного мониторингирования гликемии и установления более высоких индивидуальных целевых показателей углеводного обмена.

Разработан алгоритм назначения инсулинотерапии и заместительной ферментной терапии в периоперационном, раннем и позднем послеоперационном периоде тотальной дуоденопанкреатэктомии. Установлено, что у таких пациентов в отдаленном послеоперационном периоде потребность в базальном инсулине составляет в среднем 0,17 ЕД/кг массы тела, в прандиальном – 0.28 ЕД на кг массы тела, потребность в ферментных препаратах составляет 75000-100000 ЕД на основной прием пищи и половину этой дозы на перекус.

Обосновано поддержание более высоких целевых показателей гликемии, приравненных к рекомендованным для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Разработана концепция персонализированного подхода к управлению метаболическими исходами у пациентов с различными заболеваниями поджелудочной железы, сутью которой является параллельная коррекция экзо- и эндокринного дефицита у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы.

Выявлены особенности нарушений углеводного обмена и связь их с экзокринной функцией у пациентов с тяжелыми хирургическими заболеваниями поджелудочной железы: панкреонекрозом, хроническим кальцифицирующим панкреатитом, раком поджелудочной железы, а также изучены особенности углеводного обмена у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии.

Полученные в работе данные впервые демонстрируют крайне высокую распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с хирургическими заболеваниями поджелудочной железы.

Обоснована необходимость динамического наблюдения за пациентами каждой изученной группы, поскольку метаболические нарушения развиваются с течением времени, что требует динамического контроля показателей углеводного обмена.

Решена важная научная задача – выбор сахароснижающей терапии на основании оценки секреторных возможностей β -клеток в ходе теста с пищевой нагрузкой, что может быть успешно применяться в практике эндокринолога.

Обоснована целесообразность мультидисциплинарного командного подхода в ведении пациентов, которым планируется, а затем проводится тотальная дуоденопанкреатэктомия.

Полученные результаты существенно расширяют границы их применения не только в эндокринологии, но и других отраслях медицины и способствуют усовершенствованию помощи пациентам с хирургическими заболеваниями поджелудочной железы.

Разработанные диагностические подходы к своевременному выявлению нарушений углеводного обмена и простые алгоритмы назначения терапии позволяют повысить качество жизни пациентов и снизить риск развития осложнений несвоевременно выявленного ДЭП и избежать развития острых и хронических осложнений СД.

Представленный алгоритм назначения сахароснижающей и заместительной ферментной терапии является, по сути, «системой поддержки принятия решения» врачом любой терапевтической специальности и может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику, внесению в программы профессиональной подготовки в ординатуре по специальности «эндокринология», а также циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов с высшим медицинским образованием.

Применение на практике рекомендаций, разработанных для каждой категории пациентов с учетом выявленных особенностей динамики снижения эндо- и экзокринной функции поджелудочной железы позволяет персонализировать ведение каждого конкретного пациента.

Разработанный алгоритм подбора сахароснижающей и заместительной ферментной терапии основан на определении доступных врачу любой специальности лабораторных маркеров и позволяет улучшить ближайшие и отдаленные исходы.

Впервые в мировой и отечественной практике обоснован комплексный подход к терапевтическому периоперационному ведению пациентов после тотальной дуоденопанкреатиктомии, показана жизненная необходимость применения непрерывного мониторинга гликемии для контроля развивающегося лабильного ДЭП, сформулированы принципы назначения сахароснижающей и заместительной ферментной терапии на различных этапах послеоперационного ведения. Высокая эффективность приведенных рекомендаций подтверждается нулевой послеоперационной летальностью таких пациентов в нашем исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с заболеваниями поджелудочной железы, такими как перенесенный панкреонекроз («Модель- 1,2 и 3»), хронический кальцифицирующий панкреатит и рак поджелудочной железы при исходной нормогликемии нуждаются в динамической оценке состояния углеводного обмена не менее 2 раз в год в связи с высоким риском развития предиабета или ДЭП с течением времени. С диагностической целью целесообразно использовать стандартные тесты, также рекомендована динамическая оценка соотношения С-пептид/глюкоза, снижение которого с течением времени характерно для пациентов с высоким риском развития ДЭП.

2. У пациентов с ДЭП снижение эндо-и экзокринной функции поджелудочной железы происходит параллельно и требует одновременной диагностики и коррекции. Всем пациентам с ДЭП необходимо проводить оценку уровня панкреатической эластазы-1 кала и возмещать дефицит пищеварительных

ферментов. С целью подбора сахароснижающей терапии целесообразно использовать тест с пищевой нагрузкой.

3. Для пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии характерно лабильное течение заболевания и для них следует устанавливать более высокий индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина, приравнивая их к пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском. С учетом лабильного течения для осуществления гликемического контроля следует использовать системы непрерывного мониторинга гликемии, что позволяет своевременно предотвращать возникновение гликемических пиков. Разработанный алгоритм периоперационного терапевтического ведения пациентов, которым проводится тотальная дуоденопанкреатэктомия, включает обязательное параллельное назначение заместительной ферментной терапии и инсулинотерапии.

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделения эндокринологии, отделений хирургии ГБУЗ ММНКЦ имени С.П. Боткина ДЗМ (акт внедрения от 15.09.24 г.). Полученные в результате исследования данные используются в учебном процессе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 10 сентября 2024 г.).

Степень достоверности и апробация диссертационной работы

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным объемом выборки (518 пациентов), адекватной цели и задачам исследования, системным подходом с использованием лабораторных, инструментальных, клинических и статистических методов исследования. Полученные в результате исследования выводы и рекомендации полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания №16 от 30.11.2021 года). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 7 от 13

июня 2024 г.). Достоверность данных подтверждается актом проверки первичной документации материалов диссертационной работы от 01.10.2024.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании сотрудников кафедр эндокринологии и хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 5 от 31.10.2024 года).

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на:

– Конгрессе, посвященном всемирному дню борьбы с ожирением, г. Москва, 01.03.22;

– Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии 21 века» г. Москва, 08.09.2022;

– Всероссийской Научно-практической конференции «Жизнь с сахарным диабетом от 0 до 100», г. Москва, 17.09.2022;

– XII Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы клинической эндокринологии», г. Москва, 11.12.22;

– Всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина-2023». г. Самара, 01.06.2023;

– Междисциплинарном конгрессе «Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания», с международным участием г. Санкт-Петербург, 02.06.2023;

– Научно-практической конференции «Практическая гастроэнтерология, гепатология и колопроктология», г. Екатеринбург, 15.06.2023;

– Региональной конференции «Метаболическое здоровье», с международным участием г. Владивосток, 22.09.2023;

– Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе, г. Москва, 27.09.2023;

– Конгрессе эндокринологов СФО «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии» г. Новосибирск, 27.10.2023.

Научные публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 печатных работ, из них: 20- в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 5— в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных (Web of Science, Scopus, PubMed), в журналах категории К1- 5, в журналах категории К2- 11, 1 учебно-методическое пособие, 1 патент РФ на изобретения.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в науку заключается в расширении современных представлений о клинике, дифференциальной диагностике и тактике ведения пациентов с сахарным диабетом в исходе заболеваний поджелудочной железы.

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы и степень ее разработанности, формирование идеи работы, формулировка цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения, в получении исходных данных. Самостоятельно выполнена основная часть работы – сбор анамнеза, обследование, лечение пациентов и дальнейшее динамическое наблюдение за ними. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Персонализированное управление метаболическими исходами у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями поджелудочной железы» соответствует формуле специальности 3.1.19 – «Эндокринология» и областям исследования: п. № 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий», п. № 7 «Разработка методов профилактики, выявления и эпидемиологии

эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными, страдающими эндокринными заболеваниями»

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 249 страницах машинописного текста и включает 79 таблиц, 60 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. В список литературы включены 272 источников, в том числе 231 иностранных авторов.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Сахарный диабет. Современная классификация. Место особых типов сахарного диабета. Сахарный диабет экзокринной части поджелудочной железы. Степень разработанности проблемы.

По данным Международной Федерации Сахарного Диабета (International Diabetes Federation – IDF) в 2021 г. в мире насчитывалось 537 миллионов взрослых в возрасте 20-79 лет, живущих с СД, это примерно каждый десятый житель Земли. С 2000 г., когда впервые была проведена оценка популяции пациентов с СД, количество пациентов утроилось и, если в 2000г СД страдали 4,6% человечества, к 2021 г. этот процент увеличился до 10,5. Ожидается существенный рост заболеваемости и, согласно прогнозам, число людей с СД составит 643 миллиона человек в 2030 г. и 783 миллиона к 2045 году. Кроме того, 541 миллион взрослых имеют нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), что делает их группой высокого риска по развитию СД. Такой рост количества заболевших обусловлен многими факторами, в том числе увеличением продолжительности жизни и более качественным ведением регистров. СД остается серьезной и растущей проблемой для общественного здравоохранения и ложится огромным бременем на заболевших людей и их семьи, за последние 15 лет затраты на лечение пациентов с сахарным диабетом увеличились на 316%. Во всем мире СД входит в топ-10 причин смертности. Каждые 5 секунд один человек погибает от СД и его осложнений и в 2021 г. от СД умерли 6,7 миллионов человек. Согласно современной классификации, выделяют 4 основных типа СД: СД 1 типа, СД 2 типа, гестационный СД (ГСД) и обширную группу, включающую «другие специфические виды сахарного диабета» [21].

По официальным данным СД2 составляет более 90% всех случаев СД [21].

На сегодняшний день четко установлены дефиниции СД1 и ГСД и определены характеристики, позволяющие дифференцировать их от СД2. В большинстве

случаев, пациентам, не подходящим под эти две диагностические категории, устанавливают диагноз СД2, поскольку в отношении специфических типов СД клинические рекомендации по диагностике и лечению существуют только у посттрансплантационного СД (не входящего в классификацию в российских клинических рекомендациях) и СД вследствие муковисцидоза. Примечательно, что в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях и учебных пособиях для студентов четко сформулированы критерии установления диагноза СД по уровню гликемии, гликированного гемоглобина и результатам орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), но при этом полностью отсутствуют какие-либо рекомендации или опросники, позволяющие дифференцировать специфические типы СД. Именно поэтому информации об истинной распространённости СД, относящегося к этой большой и разнородной группе нет. Данные регистров позволяют сделать заключение только о том, что существуют существенные пробелы в установлении истинного типа СД и что диагнозом «СД2» зачастую кодируются совершенно другие варианты СД и пациенты не всегда получают то лечение, которое им необходимо, что приводит к ухудшению прогноза, развитию осложнений и снижению качества жизни. Очевидно, что пациентам с атипичной клиникой СД может потребоваться применение современных методов обследования, которые в условиях реальной клинической практики бывают не всегда доступны [33].

Пробелы клинической диагностики «других видов СД» стали очевидными при проведении клинических исследований с использованием препаратов группы иНГЛТ2 [32; 34; 35]. Неожиданно высокая частота диабетического кетоацидоза у пациентов, принимающих иНГЛТ2, по сравнению с другими группами сахароснижающих препаратов (иДПП-4, препараты СМ (PCM), а-р-ГПП1, метформин) – до 2,5 раз выше по отношению к группе сравнения – нивелировалась при тщательном обследовании пациентов и исключении диабета LADA (варианта СД1, быстро манифестирующего кетоацидозом) и СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы [36].

Диагностика СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы представляет особую проблему. В отношении этого типа СД в литературе нет даже общепринятого термина. Наиболее часто предлагаемый в настоящее время диагностический термин звучит как «диабет экзокринной части поджелудочной железы» (ДЭП) [14], хотя такие понятия, как сахарный диабет типа 3с (Т3сDM) и вторичный панкреатогенный сахарный диабет все еще используются. В данной работе будет использован термин ДЭП, рекомендованный в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2023 года [37].

Принципиальным отличием данного типа СД является то, что он возникает вторично по отношению к какому-либо заболеванию поджелудочной железы. К заболеваниям поджелудочной железы относятся повреждения экзокринной части поджелудочной железы вследствие острого, рецидивирующего и хронического панкреатита (любой этиологии), муковисцидоза, гемохроматоза, рака поджелудочной железы, панкреатэктомии и редких причин, таких как неонатальный СД из-за агенезии поджелудочной железы [38]. Достоверных данных об истинной распространенности ДЭП на сегодняшний день нет. Некоторые более ранние исследования оценивали низкую распространенность примерно в 0,5%-1,15% среди всех случаев сахарного диабета в Северной Америке [39]. Отдельные исследования, проведенные в Юго-Восточной Азии, где распространен тропический или фиброкальцифицирующий панкреатит, показывают большую распространенность – от 15 до 20% случаев СД [40–42].

Недавние обзоры показывают, что распространенность ДЭП составляет 5-10% среди всех пациентов с СД в западной популяции. Таким образом, это заболевание встречается чаще, чем принято считать [43–45].

Стоит учитывать, что эта форма СД весьма гетерогенна и включает в себя ряд различных состояний, характеризующихся разной степенью снижения как экзокринной, так и эндокринной функции [46].

Проблема взаимосвязи между внешнесекреторной функцией поджелудочной железы и СД была выявлена еще в 60-х годах прошлого века, и исходно экзокринная

недостаточность рассматривалась, как осложнение СД. Однако, уже тогда было отмечено, что при наличии тяжелого дефицита ферментов поджелудочной железы течение СД заметно отличается от типичного СД1 или СД2 и, вероятно, представляет собой отдельный тип СД, требующий особого подхода [47].

В клинической практике бывает сложно дифференцировать ДЭП и внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы, развивающуюся при длительном течении СД1 [48] и СД2, поскольку доказано, что каждый второй пациент с СД1 (26-74%) и каждый третий пациент с СД2 (28-36%) имеют недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы [49–51]. Более того, на основании результатов неинвазивной оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы, складывается впечатление, что эта патология вообще гораздо более широко распространена в популяции, чем принято считать [6; 52; 53].

На основании результатов проведенных исследований в 2013 г. Ewald N. с соавт. были впервые сформированы «большие» критерии ДЭП:

- диагноз сахарного диабета;
- экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) – уровень панкреатической эластазы кала <200 мкг/гр или патологические прямые функциональные тесты;
- изменения поджелудочной железы по данным визуализирующих методов исследования (УЗИ, МРТ, КТ);
- отсутствие аутоиммунных маркеров сахарного диабета 1 типа (антитела к глутамат-декарбоксилазе, к инсулину, бета клеткам) [6].

При всей ценности этих критериев они не всегда могут быть использованы в рутинной клинической практике [46].

Во-первых, дефицит внешнесекреторной функции часто встречается как при СД1, так и при СД2 [54]. Во-вторых, при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы может не быть внешнесекреторного дефицита [55].

Помимо этого, сложности представляет широкая распространенность СД 2 типа, на который может накладываться ДЭП и тогда сформулировать правильный диагноз особенно затруднительно [56].

Колоссальное значение имеет тщательный сбор анамнеза и взаимодействие с гастроэнтерологами и хирургами, помогающими установить истинную причину заболевания [57].

К важным характеристикам ДЭП относят отсутствие инсулинорезистентности (хотя при раке поджелудочной железы она присутствует и об этом будет идти речь далее), нарушение секреции глюкагоно-подобного пептида-1 (ГПП-1) и снижение продукции всех гормонов панкреатических островков, включая глюкагон и панкреатический полипептид (ПП). Действительно, сниженный ответ ПП на прием смешанной пищи (подъем менее, чем в 2 раза по сравнению с базальным уровнем) рассматривается как высокоспецифичный маркер этого типа СД [24; 55; 58–60]. Значительно облегчают постановку диагноза анамнестические данные о перенесенном остром деструктивном панкреатите (панкреонекрозе [61; 62]), резекции поджелудочной железы [63] или дебюте СД у пациента с недавно диагностированной аденокарциномой поджелудочной железы [3].

Очевидно, что после панкреатэктомии СД развивается у всех пациентов сразу после операции, в остальных случаях развитие его медленное, поэтому диагноз зачастую ставится несвоевременно, при появлении клинических симптомов.

Таблица 1 – Классификация ДЭП (адаптировано из Hart и др.) [3]

Вид ДЭП	Причина
Транзиторный	Транзиторная гипергликемия при остром панкреатите
Полное отсутствие островков	Тотальная панкреатэктомия Агенезия поджелудочной железы
Частичный дефицит островков	Хронический панкреатит Резекция поджелудочной железы Тяжелый острый панкреатит/панкреонекроз Муковисцидоз Гемохроматоз
Паранеопластический	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы

По данным проведенного эпидемиологического исследования показано, что средний возраст пациентов на момент постановки диагноза ДЭП составляет 59 лет, 58,9% составляют мужчины; средний ИМТ среди этих пациентов составляет 29,2 кг/м². Интересно, что заболеваемость ДЭП была значительно выше, чем заболеваемость СД1 у взрослых, и составила 2,59 на 100 000 человек в год и 1,64 на 100 000 человек в год, соответственно [64].

Приведенные данные наглядно демонстрируют, что эта недооцененная форма СД гораздо более распространена, чем считалось ранее. ДЭП обусловлен прямым влиянием ряда заболеваний экзокринной части поджелудочной железы на глюкозорегилирующую функцию эндокринной ее части [32; 65–69].

В исследовании Ewald с соавт., включившем 1868 пациентов с СД, в 9,2% случаев был выявлен ДЭП. Среди этих пациентов у 78,5% заболевание возникло на фоне хронического панкреатита, у 10% – рака поджелудочной железы, у 9% – наследственного гемохроматоза и у 5% – муковисцидоза [6].

Пациенты с хроническим воспалением и фиброзом поджелудочной железы имеют высокий риск развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ) [70; 71], что делает ее второй по частоте причиной развития ДЭП, которая составляет 8% случаев [6]. Интересно, что отмечена и обратная взаимосвязь – пациенты с впервые возникшим СД входят в группу высокого риска развития ПАПЖ [72]. Это подтверждается различными клиническими и эпидемиологическими данными.

Хирургия поджелудочной железы является еще одним фактором риска развития ДЭП. Другим фактором риска, способствующим развитию ДЭП, является пол, мужчины более склонны к развитию хронического панкреатита и, соответственно, панкреатогенного СД [73].

Большая продолжительность заболевания поджелудочной железы, курение, наличие кальцинатов и фиброза поджелудочной железы увеличивают риск развития гипергликемии [74].

1.2 Эмбриогенез, строение и функции поджелудочной железы.

Взаимодействие между различными гормонами, управляющими гомеостазом глюкозы

Поджелудочная железа – непарный орган, расположенный забрюшинно в верхнем этаже живота. Размеры и масса ее у здорового взрослого человека варьируют. Длина поджелудочной железы составляет 15-20 см, ширина в средней части тела-2-5 см, толщина – до 3 см. Вес железы –70-100 г. В поджелудочной железе выделяют головку– расширенную часть, лежащую справа от позвоночника; тело и хвост, суживающийся в направлении селезенки. Иногда выделяют еще перешеек поджелудочной железы, но нужно помнить, что границы между различными отделами железы весьма условны, четких анатомических ориентиров, разделяющих части, не существует. У нижнего края головки располагается крючковидный отросток длиной 2-4 см, шириной 3-4 см (Рисунок 2) [75].

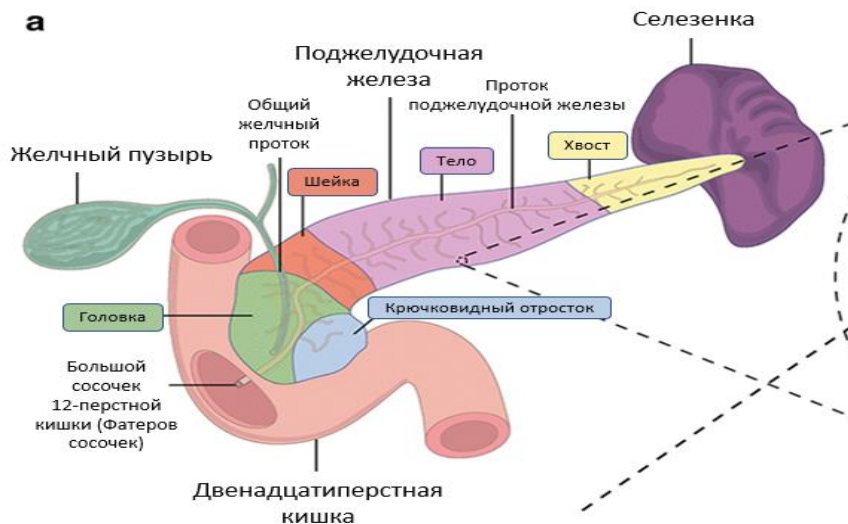


Рисунок 2 – Анатомическое строение поджелудочной железы

Поджелудочная железа представляет собой сложный орган, формирующийся из двух зачатков, дорсального и вентрального, которые возникают по обе стороны от дистальной энтодермы передней кишки [76].

Экзокринная ткань состоит из ацинарных клеток, которые выделяют секрет, богатый пищеварительными ферментами, и системы протоков, по которым этот секрет попадает в кишечник. Эндокринная часть представлена отдельными островками Лангерганса, которые содержат 6 различных типов клеток, секретирующих (по меньшей мере) пять различных гормонов в кровоток (α -клетки – глюкагон; β -клетки – инсулин; δ -клетки – соматостатин; ϵ -клетки – грелин; и γ - или ПП-клетки – панкреатический полипептид) [77].

Эндокринные клетки в поджелудочной железе появляются в 5–6 недель развития задолго до образования панкреатических островков, поскольку первые ацинусы появляются на 8-9 неделе развития. Островки обособляются лишь на 10–12 неделях эмбриогенеза [78].

Островки передней части головки и хвоста поджелудочной железы происходят из первичного дорсального зачатка и в них преобладают β - и α -клетки. Дорсальный зачаток более крупный и именно он формирует в дальнейшем основную массу поджелудочной железы [79]. Островки задней части головки происходят из первичного вентрального зачатка и в них преобладают β -продуцирующие и β -клетки [46].

Первыми в 7–8 недель дифференцируются α -клетки, в 9–10 недель β -клетки, в 11–12 – δ -клетки, а к 13–14 неделям эндокринная часть поджелудочной железы представлена клетками пяти типов. Появление дифференцированных эндокринных клеток совпадает с быстрым нарастанием секреции инсулина и глюкагона. Развитие панкреатических островков опережает развитие элементов экзокринной паренхимы органа [78].

Поджелудочная железа содержит от одного до двух миллионов островков Лангерганса, каждый всего около 0,3 мм в диаметре. Островки являются «мини-органом», они хорошо васкуляризируются и иннервируются, содержат в своем составе фибробласты и клетки иммунной системы [80].

Одним из авторов островки были названы «два грамма метаболического мозга» (Рисунок 3) [81].

Функция каждой эндокринной и неэндокринной клетки островка регулируется как межклеточными взаимодействиями и аутокринными, эндокринными и паракринными механизмами обратной связи, так и гуморальными и нейрональными факторами [82].

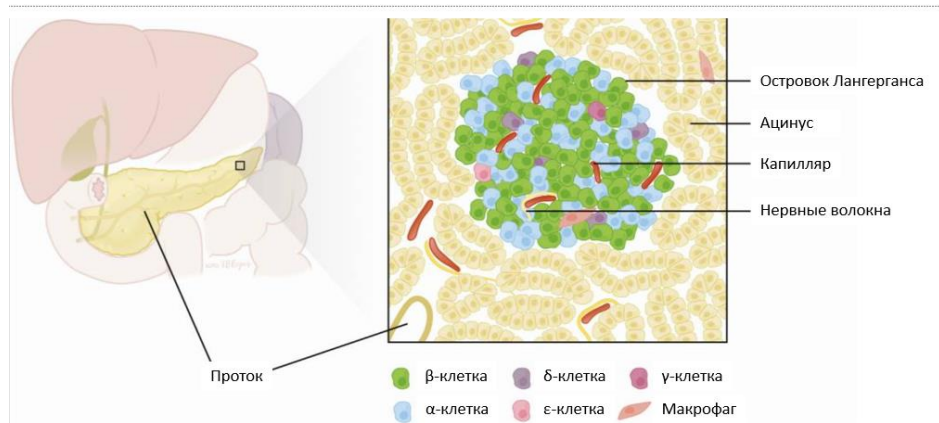


Рисунок 3 – Строение островков поджелудочной железы [37]

Экзокринные ацинарные клетки составляют почти 85% массы железы и вырабатывают щелочные пищеварительные ферменты, расщепляющие жиры, белки и углеводы. Основными ферментами являются амилаза, липаза и трипсин [10]. Секретция сока поджелудочной железы невелика между приемами пищи (0,2–0,3 мл/мин) и заметно увеличивается во время еды (4,0 мл/мин) при общем суточном объеме около 2,5 л. Когда пища попадает в двенадцатиперстную кишку, липаза клетки, находящиеся в слизистой оболочке, выделяют гормоны (в частности, секретин, холецистокинин) в кровоток, которые, в свою очередь, стимулируют поджелудочную железу вырабатывать и выделять большое количество воды, бикарбоната, пищеварительных ферментов и неактивных проферментов- зимогенов, таких как трипсиноген, химоотрипсин ген, химоотрипсин ген, химоотрипсин ген), которые активируются протеолитическими ферментами после их секреции. Эти ферменты играют решающую роль в переваривании пищи, которая поступает в тонкий кишечник из желудка [75].

Строение островков поджелудочной железы человека

Человеческие островки значительно различаются по размеру (~ 50-500 мкм в диаметре), в среднем содержат 1500 клеток на островок. Масса бета- клеток может значительно варьировать между индивидуумами [83], хотя различия в распределении эндокринных клеток между различными участками поджелудочной железы относительно незначительны [84].

Вопросы распределения островков в различных частях поджелудочной железы интересовали исследователей с момента развития хирургии поджелудочной железы. В одном из первых исследований 1974 года был проведен количественный анализ островков в различных частях поджелудочной железы. В исследование взяты 9 поджелудочных желез людей в возрасте 49-82 лет, у которых причина смерти не была связана с каким-либо заболеванием поджелудочной железы. Было показано, что количество островков в 6 мм срезе хвоста поджелудочной железы значительно больше, чем в аналогичном срезе головки и составляет 45,7 и 25,5 соответственно. Особый интерес представлял анализ двух желез- пациента с СД и хроническим панкреатитом. В обоих случаях отмечено существенное уменьшение количества островков в 6 мм срезе, которое составило 17,1 при СД и 5,7 при хроническом панкреатите в головке и 39,3 и 17,8 хвосте, соответственно [85].

В недавнем исследовании было проанализировано в общей сложности 5423 островка, принадлежащих к различным частям поджелудочной железы. Островковые группы постепенно рассеиваются, начиная с головки и заканчивая хвостом поджелудочной железы, при этом максимальное количество островков было обнаружено в срезе тела поджелудочной железы, минимальное количество – в срезе перешейка. При сравнении срезов тела и хвоста общая площадь островков и средняя площадь одного островка сопоставимы. Основное отличие заключается в различном распределении островков в ткани тела и хвоста железы – в хвосте они разбросаны более диффузно, в теле – более компактно.

Одним из самых интересных наблюдений было обнаружение скоплений островков- кластеров. Скопления островков состоят из маленьких островков, которые плотно собираются вдоль более крупных кровеносных сосудов. Маленькие

человеческие островки менее уязвимы к гипоксии и содержат больше β -клеток с более высоким содержанием инсулина, чем в крупных островках [81].

Нейрогормональный контроль: взаимодействие между островковыми клетками

В то время как системные сигналы имеют важнейшее значение для контроля секреции инсулина, структура островка создает уникальную микросреду для локальных внутри островковых сигналов [86].

Островковые клетки секретируют множество факторов, которые взаимодействуют с различными рецепторами и типами клеток внутри островка. Эти порайонные сигналы обеспечивают дополнительный уровень контроля работы β -клеток. Действительно, по-отдельности β -клетки не демонстрируют такой же скоординированный паттерн секреции, как в интактных островках, считается, что порайонные сигналы от α -клеток имеют решающее значение в этом отношении [87].

Кроме того, β -клетки внутри островка синхронизируют свои электрические реакции и Ca^{2+} ответ через межклеточные щелевые контакты. Важно отметить, что эти контакты имеют решающее значение для адекватного секреторного инсулинового ответа, поскольку отдельные β -клетки имеют инсулиновый ответ, отличный от интактных островков [88].

В недавнем исследовании было показано, что, что внутри островков β -клетки могут выполнять различные роли – некоторые более чувствительны к глюкозе и могут выполнять роль «командной клетки» для остальных β -клеток в островке, их действие напоминает роль «водителя ритма» в сердце [89].

Эти исследования были проведены на мышинных моделях, но результаты их подтверждаются математическим моделированием человеческих островков. Сигналы, через которые «командные клетки» координируют деятельность остальных, до конца не изучены [90].

Несмотря на противоположные физиологические эффекты инсулина и глюкагона, глюкагон может регулировать и усиливать секрецию инсулина. Рецептор глюкагона (РГ) экспрессируется β -клетками и представляет собой рецептор, связанный с G-белком, действующий через цАМФ [91].

1.3 Сахарный диабет в исходе острого и хронического панкреатита

Эпидемиология

Сахарный диабет в исходе панкреатита – постпанкреатический СД (ППСД) является наиболее частой причиной ДЭП [64]. Поскольку существует два основных типа панкреатита – острый панкреатит (ОП) и хронический панкреатит (ХП)), можно выделить два подтипа ППСД – сахарный диабет в исходе острого панкреатита (ППСД -О) и сахарный диабет в исходе хронического панкреатита (ППСД-Х) [92]. Известно, что СД может оставаться недиагностированным до или во время госпитализации по поводу панкреатита, термин «впервые выявленный сахарный диабет после панкреатита» (ВВДПП) используется для описания лиц с ППСД, у которых был задокументирован нормальный гомеостаз глюкозы исходно (о чем свидетельствуют показатели гликированного гемоглобина и/или уровня глюкозы в плазме натощак).

В отношении острого панкреатита стоит отметить, что это хирургическое заболевание следует классифицировать в зависимости от ряда факторов:

1. По степени тяжести: легкий, средний и тяжелый.

При легкой степени отсутствует полиорганная дисфункция. При средней степени имеется транзиторная полиорганная дисфункция продолжительностью до 48 часов. Для тяжелой степени характерна полиорганная дисфункция.

2. По объему некроза паренхимы поджелудочной железы: мелкоочаговый (объем < 30%), среднеочаговый (объем от 30 до 50%), крупноочаговый (объем > 50%).

3. По локализации процесса: в головке, теле, хвосте, двух и более отделах поджелудочной железы соответственно: правый тип, центральный тип, левый тип и смешанный тип.

4. По форме: стерильный или инфицированный [93].

Учитывая все возрастающий интерес к проблеме ДЭП, проведено большое количество исследований, направленных на изучение его различных аспектов. В частности, общенациональное популяционное исследование COSMOS, показало,

что заболеваемость ДЭП в Новой Зеландии в 2010 году составила 2,8 на 100 000 населения. При этом заболеваемость ППСД-О и ППСД-Х составила 1,8 на 100 000 населения [94].

В трех общенациональных популяционных исследованиях (два из Тайваня и одно из Израиля) сравнивались риски развития СД у людей после первого приступа ОП по сравнению с таковыми в общей популяции. Первое исследование, проведенное Lee и соавт. включало 3187 взрослых (без предшествующего СД), которые пережили первый приступ ОП, и 709 259 случайно выбранных контрольных лиц из общей популяции (без предшествующего СД или ОП). Было обнаружено, что скорректированный риск впервые диагностированного СД был в 2,15 (95% ДИ: 1,92–2,41) раза выше среди тех, у кого был приступ ОП. Второе исследование Shen и соавт. включало 2966 взрослых (без предшествующего СД), которые перенесли первый приступ ОП, и 11 864 человек группы контроля из общей популяции (без предшествующего СД или заболевания экзокринной поджелудочной железы), индивидуально подобранных по возрасту и полу в соотношении 1:4 [95; 96].

Было обнаружено, что скорректированный риск впервые диагностированного СД был в 2,54 (95% ДИ: 2,13–3,04) раза выше среди тех, у кого был приступ ОП.

Третье исследование, проведенное Vendor и соавт. включало 281 подростка (без предшествующего СД), которые перенесли первый приступ ОП, и 1 801 716 подростков из общей популяции (без предшествующего СД или заболевания поджелудочной железы). Было обнаружено, что риск развития СД у взрослых пациентов был в 2,10 (95% ДИ: 1,15–3,84) раза выше среди тех, у кого был один приступ ОП [97].

Общенациональное популяционное исследование, проведенное группой COSMOS, показало, что общая распространенность ДЭП составила 1,13 (95% ДИ: 1,12–1,14) на 1000 населения в целом. ОП был основной причиной в большинстве (61%) случаев ДЭП. Общая распространенность ППСД-О составила 77 (95% ДИ: 77–78) и ППСД-Х – 10 (95% ДИ: 9–11) на 1000 человек с заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы [98].

Эти данные неудивительны, поскольку ОП является наиболее распространенным заболеванием поджелудочной железы (заболеваемость 34 на 100 000 населения в год) во всем мире – гораздо более распространенным, чем ХП (заболеваемость 9 на 100 000 населения в год) [99].

Частота впервые диагностированного СД после ОП или ХП была исследована в десятках клинических исследований [100–103] и объединена в двух мета-анализах (первый оценивал исходы острого, второй – хронического панкреатита), обобщенные данные приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты обобщенного анализа ППСД [104]

Характеристики	ППСД	
	ППСД-О	ППСД-Х
Включенные работы, n	24	15
Пациенты с панкреатитом, n	1102	8970
Критерий исключения – пациенты с ранее диагностированным СД	Да	Да
Критерий исключения – пациенты с оперативным вмешательством на поджелудочной железе в анамнезе	Да	Нет
Проспективные исследования, включающие изучение гомеостаза глюкозы крови	24/24	13/15
Частота встречаемости СД, % (95% ДИ) 95% ДИ	23% (16-31) 16-31%	30% (27-33) 27-33%
Частота встречаемости СД, требующего инсулинотерапии, % (95% ДИ) 95% ДИ	15% (9-21) 9-21%	17% (13-22) 13-22%

Метаанализ 2014 года, проведенный группой COSMOS, объединил данные из 24 клинических исследований пациентов после первого приступа ОП. В исследовании применялись строгие критерии отбора, при этом все лица, у которых

был диагностирован СД или предиабет до ОП, ранее диагностирован ХП или проведена резекция поджелудочной железы, были исключены. Исследование показало, что у 23% (95% ДИ: 16-31%) пациентов после первого приступа ОП развился ППСД-О [104].

Эта же методология была опробована в 2019 году группой из Китая, которая статистически обобщила данные из 15 клинических исследований пациентов с ХП (включая тех, у кого после ОП развился ХП [105].

Исследование показало, что у 30% (95% ДИ: 27-33%) людей развился ППСД-Х. Это свидетельствует о том, что оценки частоты СД при ХП до 86% в более ранних исследованиях были завышены по крайней мере частично из-за включения лиц с уже существующим СД [106–108].

Учитывая, что более поздний метаанализ [105] включал исследования как с проспективным, так и с ретроспективным наблюдением (тогда как первый был ограничен только проспективным наблюдением) [104] и принимая во внимание, что по крайней мере у 8% пациентов после первого приступа ОП прогрессируют до ХП похоже, что частота впервые диагностированного диабета после ОП и ХП существенно не отличается [109].

Исследование LACERTA 2020 года стало первым проспективным лонгитюдным когортным исследованием динамики гликемии через регулярные промежутки времени в сплошной выборке пациентов с ОП (т.е. независимо от этиологии, тяжести и рецидива ОП исходно). В него были включены пациенты без СД (как диагностированного, так и недиагностированного, последний был определен как $HbA1c \geq 48$ ммоль/моль (6,5%)) на момент госпитализации по поводу ОП и отслеживались показатели гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак каждые 6 месяцев в течение 24 месяцев. Результаты исследования представлены на рисунке 4.

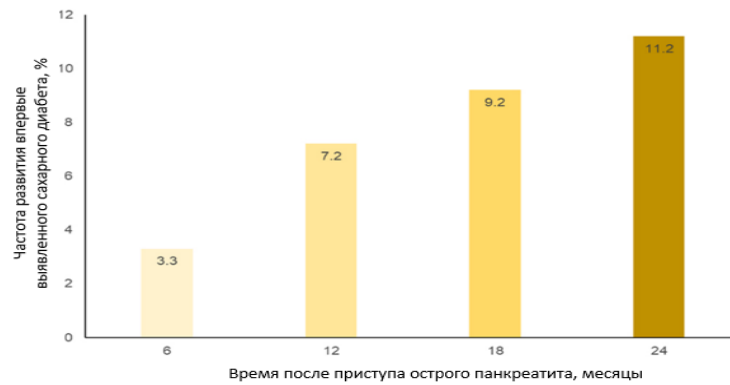


Рисунок 4 – Частота развития ППСД-О в течение 3 лет после приступа [110]

Все участники находились под очным наблюдением (т.е. «дистанционное» наблюдение считалось неприемлемым). Совокупная частота впервые выявленного СД (определенная в соответствии с рекомендациями Американской диабетической ассоциации) составила 3,3% через 6 месяцев, 7,2% через 12 месяцев, 9,2% через 18 месяцев и 11,2% через 24 месяца наблюдения ($p = 0,008$) [110].

Исследование LACERTA предоставило самые убедительные на сегодняшний день доказательства, оправдывающие регулярное наблюдение за лицами из группы высокого риска после приступа ОП.

Факторы риска развития ППСД

Мужской пол как фактор риска ППСД

Мужчины и женщины, как правило, имеют одинаковый риск развития СД2. Напротив, мужчины подвергаются значительно более высокому риску развития ППСД, чем женщины. Популяционное исследование, проведенное на Тайване, показало, что как у мужчин, так и у женщин, перенесших острый панкреатит, риск развития СД (классифицируемого как ППСД-О) значительно выше, чем в общей популяции [96]. Однако риски были значительно выше у мужчин (скорректированный коэффициент риска (ОР): 3,21; 95% ДИ: 2,59–3,98), чем у женщин (скорректированный ОР: 1,58; 95% ДИ: 1,14–2,20) ($p = 0,0004$). Примечательно, что это различие было связано только с ППСД, поскольку распространенность СД, связанного с раком поджелудочной железы, существенно не различалась между полами. Последующие популяционные исследования,

проведенные в других условиях, неизменно демонстрировали заметно более высокую долю мужчин, чем женщин, среди пациентов с ППСД [98].

Возраст, как фактор риска ППСД

Хорошо известно, что люди среднего и пожилого возраста имеют самый высокий риск развития СД2. Напротив, масса фактических данных указывает на то, что среди взрослых молодого и среднего возраста особенно высок риск развития именно ППСД.

Популяционное исследование взрослых с впервые диагностированным СД (в возрасте 18 лет и старше) из Великобритании показало, что лица в возрасте 30-39 лет (ОР: 1,68; 95% ДИ: 1,20-2,35) и 20-29 лет (ОР: 4,25; 95% ДИ: 2,58–7,01) с историей заболевания поджелудочной железы имели значительно более высокий риск впервые диагностированного СД, чем в популяции в целом (у которого, соответственно, ранее не было заболевания поджелудочной железы). Лица в возрасте 40-59 лет имели равные риски развития ДЭП и СД2, в то время как лица в возрасте 60-79 лет, как правило, имели более высокий риск развития классического СД2 [64].

Состав тела, как фактор риска ППСД

Ожирение или избыточный вес (определяемый по ИМТ) является важнейшим фактором риска развития СД2. Напротив, риск развития ППСД повышен как у людей с избыточным весом, так и у худых, особенно имеющих дефицит массы тела.

Популяционное исследование, проведенное в Израиле, показало, что у лиц с ОП в анамнезе в целом риск впервые диагностированного СД был в 2,10 (95% ДИ: 1,15–3,84) раза выше, риск дополнительно возрастал при включении в анализ только лиц с нормальным ИМТ (скорректированный ОР: 3,09; 95% ДИ: 1,57–6,08) [97].

Крайне интересным представляются результаты изучения роли распределения жировой ткани у людей после перенесенного панкреатита (средний ИМТ составлял 28 кг/м²) в серии МРТ-исследований [111].

Объем висцерального жира и количество жира внутри поджелудочной железы (но не объем подкожного жира или количество жира в печени) были значительно выше у лиц, перенесших ОП, у которых развился ППСД [112]. Интересно, что в то

время, как общим объемом висцерального жира можно объяснить 22% различий в отложении жира внутри поджелудочной железы в общей когорте людей после ОП, стратифицированный анализ показал, что объем висцерального жира коррелировал с количеством жира в поджелудочной железе у 44% лиц без ППСД и только у 14% людей с ППСД [113].

Это говорит о том, что накопление жира внутри поджелудочной железы может быть фактором риска развития ППСД независимо от общего количества висцерального жира [114]. Более того, количество жира внутри поджелудочной железы было обратно пропорционально чувствительности к инсулину у лиц только с впервые выявленным ППСД, но не у лиц с СД2 или здоровых контрольных групп [115].

Повторные эпизоды панкреатита как фактор риска ППСД

Крупное популяционное исследование, проведенное на Тайване, включало 12 284 человека, и было показано, что у лиц с двумя или более рецидивами ОП значительно возрастал риск ППСД (ОР: 1,94; 95% ДИ: 1,48–2,40; $p < 0,001$) [116]. Другое популяционное исследование, проведенное группой COSMOS, включало в общей сложности 2147 человек после первого приступа ОП, перенесших холецистэктомию, и исследовало влияние количества рецидивов билиарного панкреатита (комбинированная конечная точка, включающая рецидивирующий ОП) до холецистэктомии на риск ППСД. Исследование показало, что один рецидив не был достоверно связан с риском ППСД (скорректированный ОР: 0,93; 95% ДИ: 0,56–1,52), а два рецидива (скорректированный ОР: 1,97; 95% ДИ: 1,04–3,76) и три или более рецидивов (скорректированный ОР: 2,77; 95% ДИ: 1,34–5,72) были ассоциированы со значительно повышенным риском ППСД. Результаты двух популяционных исследований, приведенных выше [117] хорошо согласуются с результатами исследования MPT, проведенного группой COSMOS, целью которого была оценка объема ткани поджелудочной железы у лиц после ОП (без признаков ХП) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [118]. Значительное уменьшение общего объема поджелудочной железы на 22% было продемонстрировано у лиц после двух или более рецидивов ОП, но не у лиц с одним

эпизодом ОП или без такового. Кроме того, именно хвост поджелудочной железы (который имеет максимальную концентрацию наиболее эффективно функционирующих островков Лангерганса), но не головка или тело, был значительно уменьшен у людей после двух или более рецидивов ОП [118]. Вышеуказанные результаты не зависели от возраста, пола, уровня HbA1c и ИМТ – все эти факторы, как известно, влияют на объем поджелудочной железы [119]. Исследование, проведенное в Германии, показало аналогичное уменьшение общего объема поджелудочной железы (на 21%) у лиц с гистологически подтвержденным ХП по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уменьшение общего объема поджелудочной железы было прямо пропорционально уменьшению массы β -клеток [120].

Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы как фактор риска ППСД

Существует множество доказательств того, что пациенты с СД имеют высокую частоту внешнесекреторной дисфункции поджелудочной железы. Напротив, до недавнего времени было недостаточно убедительных доказательств обратной взаимосвязи (т.е. экзокринной дисфункции поджелудочной железы как фактора риска впервые возникшего СД) [121]. Единственным хорошо известным примером был муковисцидоз, при котором мутации в гене CFTR приводят к снижению экзокринной функции поджелудочной железы, что способствует развитию СД, ассоциированного с муковисцидозом (подтип ДЭП). Анализ последовательности всего экзона, проведенный в США в 2019 году, показал, что мутации в другом гене- CELA2 – приводят к снижению уровня панкреатической эластазы, которую он кодирует, и сопровождается гипергликемией, снижением секреции инсулина и увеличению клиренса инсулина [122].

В систематическом обзоре и мета-анализе 2020 года было обнаружено, что низкие циркулирующие уровни других ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы) в значительной степени коррелируют с гипергликемией [123]. Популяционное исследование 2020 года, проведенное группой COSMOS, изучало

лиц после ОП или ХП без предшествующего внешнесекреторного дефицита и СД [124].

Исследование показало, что снижение экзокринной функции поджелудочной железы связано со значительно более высоким риском ППСД (скорректированный ОР: 2,51; 95% ДИ: 1,38–4,58) [124]. Кроме того, у лиц с ХП и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (скорректированный ОР: 3,14; 95% ДИ: 1,44–6,84) риск развития ППСД был примерно такой же, как у лиц, перенесших ОП и имевших внешнесекреторный дефицит (скорректированный ОР: 4,85; 95% ДИ: 2,57–9,16). Предыдущие результаты заложили основу для тщательно разработанных проспективных исследований по длительному использованию препаратов ферментов поджелудочной железы пациентов с панкреатитом с целью снижения риска развития ППСД [125].

Роль других факторов

Длительное время считалось, что ППСД-О развивается только у пациентов с тяжелой формой ОП. В 2014 году был опубликован крупный мета-анализ и мета-регрессия, опровергающие этот постулат [104]. Исследование показало, что лица с легкой формой ОП (которые составляют большинство случаев ОП) были подвержены высокому риску развития ППСД и что тяжесть ОП существенно не влияла на риск развития ППСД. Следующая линия доказательств была получена из популяционных исследований, опубликованных в 2015-2016 годах [96]. Исследование Lee и соавт. показало, что скорректированный риск ППСД в общей когорте ОП составил 2,10 (95% ДИ: 1,92–2,41), и он существенно не изменился, когда анализ был ограничен лишь лицами с тяжелым течением острого панкреатита (скорректированный ОР: 2,22; 95% ДИ: 1,50-3,29) [95].

Исследование, проведенное Shen и соавт. [96] показало, что скорректированный риск ППСД в общей когорте ОП составил 2,54 (95% ДИ: 2,13–3,04), и он существенно не изменился, когда анализ был ограничен лицами с легкой формой ОП (скорректированный ОР: 2,49; 95% ДИ: 2,04–3,04). В совокупности вышеприведенные исследования показали, что люди с ОП в анамнезе подвергаются высокому риску развития ППСД независимо от тяжести приступа.

Связь между этиологией ОП и риском ППСД была признана статистически значимой только в одном популяционном исследовании. Исследование, проведенное Но и соавт. [116] показало, что ОП алкогольного генеза (диагноз устанавливался на основе кодов выписки из больницы) был связан со значительно повышенным риском ППСД (ОР: 1,89; 95% ДИ: 1,52-2,27) по сравнению с билиарным ОП. Однако это можно объяснить тем, что пациенты с билиарным панкреатитом в большинстве случаев после первого же эпизода подвергаются холецистэктомии, после которой эпизоды панкреатита прекращаются и риск ППСД не повышается. Для пациентов с алкогольным панкреатитом не существует достаточно эффективных методов профилактики повторных эпизодов панкреатита [126].

Патогенез ППСД

На протяжении большей части 20-го века ОП и ХП считались совершенно различными заболеваниями. Кроме того, считалось, что после выздоровления после острого панкреатита происходит полное восстановление структуры и функции поджелудочной железы. Только в 1990-х годах впервые была выдвинута теория о том, что панкреатит может представлять собой непрерывный континуум [127].

В 2015 г был опубликован систематический обзор, и мета-анализ обсервационных исследований с периодом наблюдения не менее 1 года и было показано, что у 22% людей после первого приступа ОП развились повторные приступы, а у 36% людей после повторного ОП развился ХП. Полученные результаты убедительно демонстрируют, что течение панкреатита часто представляет собой прогрессирующий процесс. Основные патофизиологические изменения у в континууме ППСД показаны на рисунке 5 [128].

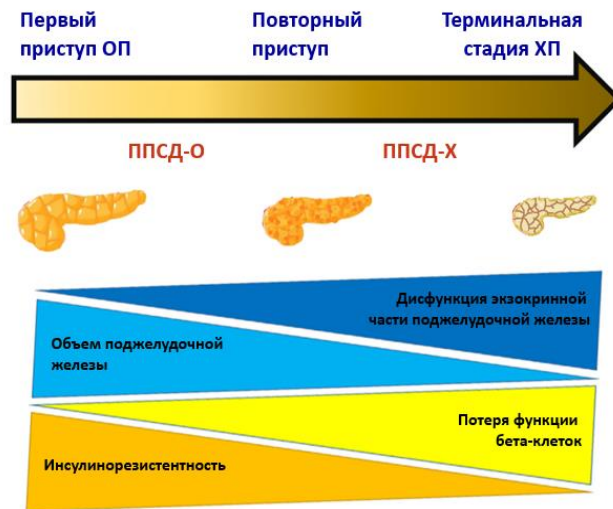


Рисунок 5 – Ключевые патофизиологические изменения в континууме СД после панкреатита. ОП-, острый панкреатит; ХП, хронический панкреатит; ППСД-О, сахарный диабет после острого панкреатита; ППСД-Х, СД после хронического панкреатита

Соответственно, в патогенезе ППСД происходит постепенный переход от повышенной резистентности к инсулину после первого приступа ОП до постоянной потери функции β -клеток в финальной стадии ХП [92].

Хотя ППСД-О и ППСД-Х рассматриваются как взаимоисключающие состояния, может быть нелегко отличить СД после рецидива ОП от раннего ХП [58]. При этом в клинической практике крайне важно отличить СД после первого приступа неосложненного ОП и СД в терминальной стадии ХП. Это связано с тем, что ключевые патогенетические факторы – инсулинорезистентность или необратимая недостаточность β -клеток – будут диктовать необходимость в различных методах лечения. В то же время, различие подтипов СД в середине спектра ППСД (например, СД после рецидива ОП или СД на ранней стадии ХП) может быть менее важным для практикующего диабетолога.

В исследованиях DORADO [129] и MENSA [130] описан ряд медиаторов, определяющих риск развития ППСД-О. В этих проектах было охарактеризовано более 50 анализируемых маркеров (как натошак, так и в тесте со смешанной пищей) у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе после ОП по сравнению с

нормальной толерантностью к глюкозе. Результаты этих исследований обобщены в таблице 3 и показывают, что ППСД-О характеризуется признаками хронического низкоуровневого воспаления, нарушением метаболизма липидов и железа и дисфункцией оси поджелудочная железа-кишечник-мозг. Одним из медиаторов, который стоит выделить, является окцинтотомодулин, поскольку значительное снижение его уровней натощак и после приема пищи было продемонстрировано у лиц с впервые выявленным ДЭП по сравнению с пациентами с СД2 и здоровыми добровольцами (Таблица 3) [131].

Таблица 3 – Изменения в лабораторных анализах крови, характерные для предиабета или СД, развившегося после приступа острого панкреатита [128]

Маркер	Натощак	После приема пищи
Инсулин	Повышен	Повышен
С-пептид	Нет отличий	Повышен
Панкреатический полипептид	Понижен	Нет отличий
Амилин	Повышен	Нет отличий
Кальцитонин-ген-связанный пептид	Понижен	Не исследован
Интерлейкин-6	Повышен	Не исследован
Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид	Нет отличий	Повышен
Окцинтотомодулин	Понижен	Понижен
Глицентин	Понижен	Не исследован
Вазоактивный интестинальный пептид	Понижен	Не исследован
Гастрин-релизинг пептид	Повышен	Не исследован
Гепсидин	Повышен	Не исследован
Ферритин	Понижен	Не исследован
Триглицериды	Повышены	Не исследованы
Глицерин	Повышен	Не исследован

Окцинтотомодулин является кишечным пептидом, производным проглюкагона, но, в отличие от глюкагоноподобного пептида-1, участвует в регуляции экзокринной функции поджелудочной железы. Его действие осуществляется через

холецистокинин – хорошо изученный стимулятор экзокринной секреции поджелудочной железы [129], и не прямое влияние на функцию блуждающего нерва [132]. Окситомодулин является перспективным биомаркером, позволяющим отличить ППСД от СД2 [131]. В настоящее время публикуются и новые исследования, посвященные поиску биомаркеров ППСД [133; 134].

Контроль гликемии у пациентов с ППСД по сравнению с пациентами с СД2

Исследования показывают, что гликемический контроль, определяемый на основании оценки гликированного гемоглобина, хуже у пациентов с ППСД по сравнению с пациентами с СД 2 [110; 135–138]. Крупное исследование первичной медицинской помощи в Великобритании показало, что средние уровни HbA1c на момент постановки диагноза СД были значительно выше у лиц с ДЭП, чем у лиц с СД2: 8,3 ($\pm 2,4$) % против 7,9 ($\pm 2,0$) %; $P = 0,002$.

Разница оставалась статистически значимой через 1 год 7,1 ($\pm 1,5$) % против 6,8 ($\pm 1,2$) %; $p < 0,001$ и 5 лет 7,6 ($\pm 1,7$) % против 7,2 ($\pm 1,4$) %; $p < 0,001$ после постановки диагноза СД. Неудовлетворительный контроль гликемии (определяемый как HbA1c $> 7\%$) наблюдался в 40% случаев ДЭП через 1 год и в 62% случаев ДЭП через 5 лет после постановки диагноза СД.

Доля лиц с плохим контролем гликемии, была очень схожей между ППСД-О и ППСД-Х через 1 год после постановки диагноза СД (39 и 43% соответственно) и через 5 лет после постановки диагноза СД (62 и 65% соответственно). Анализы были скорректированы с учетом нескольких важных ковариаций, включая (но не ограничиваясь ими) возраст, пол и ИМТ [64].

В клиническом исследовании, проведенном в Индии, сравнивалась вариабельность гликемии у лиц с ППСД-Х в исходе тропического фиброкалькулезного панкреатита ($n = 55$) и СД2 ($n = 56$) с использованием непрерывного мониторинга уровня глюкозы в течение 3-5 дней. Группы были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы натощак, постпрандиальной гликемии, продолжительности СД, доли лиц, получавших инсулин, потреблению калорий и распределению по полу. При этом пациенты с

ППСД-Х были значительно моложе на момент постановки диагноза СД ($34,8 \pm 6,8$ и $45,1 \pm 11,9$ лет, соответственно, $p < 0,001$) и имели более низкий ИМТ ($18,8 \pm 3$ и $24,4 \pm 3,9$ кг/м² соответственно, $p < 0,05$). Ни один из пациентов не имел оперативных вмешательств на поджелудочной железе. Исследование показало, что пять из шести показателей вариабельности уровня глюкозы (SD, MAGE, CONGA, MODD и %CV) были значимо повышены у лиц с ППСД-Х [139] ($p < 0,05$) [103].

Прогноз и отдалённые исходы у пациентов с ППСД

В серии международных исследований изучены долгосрочные (период наблюдения до 18 лет) исходы у лиц с ППСД [70; 140]. Риск сердечно-сосудистых заболеваний, требующих госпитализации, существенно не отличался у лиц с ППСД и СД2. Однако риск заболевания почек и инфекционных заболеваний, требующих госпитализации, был значительно увеличен на 33 и 32% соответственно у лиц с ППСД по сравнению с СД2. В анализе подгрупп риски были значительно выше как при ППСД-О, так и при ППСД-Х по сравнению с лицами с СД2. Лица с ППСД также имели значительно более высокий риск хронической обструктивной болезни легких, требующей госпитализации, хотя это наблюдалось только у лиц с ППСД-Х.

В анализе подгрупп риски были значительно выше как при ППСД-О, так и при ППСД-Х по сравнению с СД2. Лица с ППСД также имели значительно более высокий риск хронического заболевания легких, требующего госпитализации, хотя это наблюдалось только у лиц с ППСД-Х [141]. ППСД был достоверно связан с повышением риска развития подагры на 88% в когорте лиц с панкреатитом и без ранее существовавшей подагры; однако анализ, стратифицированный по полу, показал, что эта ассоциация оставалась статистически значимой только у женщин [142].

У пациентов с ППСД уровень смертности от всех причин составлял 80,5 на 1000 человеко-лет, в то время как у лиц с СД2 он составлял 65,6 на 1000 человеко-лет. Это соответствует 14,8 избыточным смертям на 1000 человеко-лет и на 13% более высокому скорректированному риску смертности от всех причин по сравнению с лицами с СД2. Кроме того, у лиц с ППСД средний возраст на момент

смерти был ниже, чем у лиц с СД2 (67,8 против 70,0 лет, $P < 0,001$) [141]. На рисунке 6 приведен сравнительный анализ причин смерти у пациентов с СД2 и ППСД. На первом месте оказались сердечно-сосудистые события (25,2 на 1000 человеко-лет), и летальность по этому показателю соответствовала таковой при СД2 [143]. Второй по распространенности причиной смерти при ППСД явились онкологические заболевания (22,8 на 1000 человеко-лет).

Уровень смертности от онкологических заболеваний был на 44% выше при ППСД по сравнению с СД2 и составил 9,4 избыточных смертей на 1000 человеко-лет. Смертность от желудочно-кишечных заболеваний и инфекционных заболеваний составила 5,5 и 5,0 избыточных смертей на 1000 человеко-лет соответственно. Смертность от этих причин существенно ниже, чем при онкологических заболеваниях, но при этом при ППСД они фиксировались гораздо чаще по сравнению с СД2 [141].

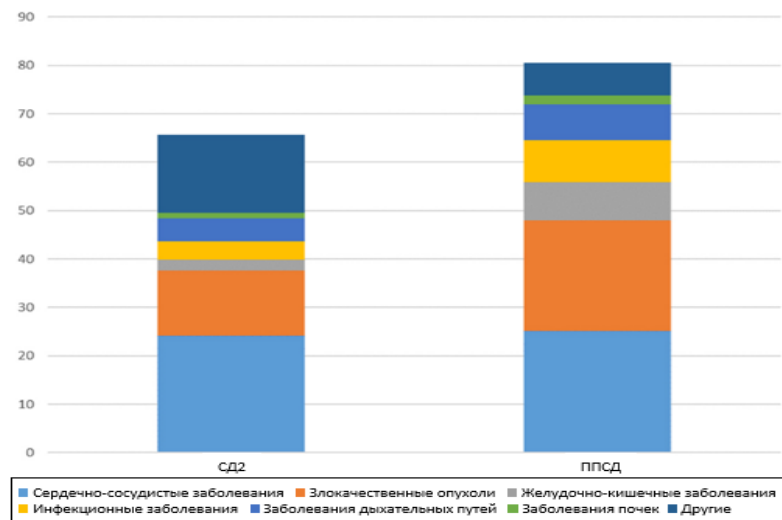


Рисунок 6 – Причины смерти у пациентов с СД2 и ППСД (по данным Cho и соавт.)

Важно отметить, что приведенные различия в смертности от рака (и, соответственно, от всех причин) между ППСД и СД2 занижены, поскольку лица с раком поджелудочной железы в течение всего периода исследования были намеренно исключены. Отдельное исследование сравнило риск развития первичного рака поджелудочной железы при ППСД и СД2 и показало, что при ППСД риск

развития рака поджелудочной железы повышен в 7 раз (скорректированный ОР: 6,94; 95% ДИ: 4,09–11,77) [143]. Чтобы изучить возможное влияние обратной причинно-следственной связи между СД и раком поджелудочной железы, из анализа исключили пациентов, у которых интервал между диагнозом СД и рака поджелудочной железы составлял менее года, и результаты существенно не изменились (скорректированный ОР: 7,93; 95% ДИ: 3,53–17,81). Более того, в исследовании изучалась временная взаимосвязь между СД и панкреатитом и было обнаружено, что СД, развивающийся после панкреатита (т.е. ППСД), является гораздо более сильным фактором риска развития первичного рака поджелудочной железы, чем СД2, предшествующий панкреатиту [143].

Особенности сахароснижающей терапии ППСД

Исследований, оценивающих влияние сахароснижающих препаратов (ССП) на краткосрочные результаты (например, контроль уровня глюкозы) при ППСД мало и результаты их недостаточно убедительны. Результаты большинства оригинальных проспективных исследований в области СД (например, Британское проспективное исследование СД- UKPDS, Исследование по контролю СД и осложнениям-DCCT) не могут быть в полной мере экстраполированы на пациентов с ППСД, поскольку в этих исследованиях обычно исключались пациенты с панкреатитом в анамнезе [144; 145].

Интересные результаты получены в результате проведенного в 2017 году исследования лиц с впервые диагностированным СД из Великобритании, в котором изучалась частота использования инсулина у 559 человек с ДЭП (включая 361 с ППСД-О) по сравнению с СД2. Было обнаружено, что частота использования инсулина через 1 год после постановки диагноза СД была в 9,6 раза выше при ДЭП в целом и в 6,4 раза выше при ППСД-О в частности. Через 5 лет после постановки диагноза СД частота использования инсулина была в 7,4 раза выше при ДЭП и в 5,2 раза выше при ППСД-О [64].

Приведенные выше результаты были скорректированы с учетом нескольких важных ковариаций, включая возраст, пол и ИМТ [64].

Представленные ранее данные о значительно худшем контроле гликемии как через 1 год, так и через 5 лет после постановки диагноза СД при ППСД по сравнению с СД2 свидетельствуют, что гораздо более раннее начало инсулинотерапии при ППСД (в наибольшей степени ППСД-О) не влияет на качество гликемического контроля.

Влияние сахароснижающих препаратов (ССП) на отдаленные исходы при ППСД было оценено в фармакоэпидемиологическом исследовании 2019 года. Были включены 836 человек с ППСД (в том числе 620 с ППСД-О) и изучалась связь между приемом метформина, инсулина и смертностью (в группу сравнения вошли пациенты, никогда не принимавшие ССП). В анализе, ограниченном первым назначенным ССП, монотерапия метформином была связана со значительно более низким риском смертности (скорректированный ОР: 0,22; 95% ДИ: 0,09–0,53).

Медиана первой дозы метформина составила 1000 мг/сут. В анализе, ограниченном длительным приемом ССП, постоянное применение метформина было связано со значительно более низкой смертностью (скорректированный ОР: 0,50; 95% ДИ: 0,36–0,70). Снижение риска было более выраженным при ППСД-О, чем при ППСД-Х (51% против 37%), хотя и не отличалось существенно. Кроме того, было проведено сравнение благоприятного эффекта применения метформина между ППСД и СД2, и было обнаружено, что более низкий риск смертности, связанный с применением метформина, на 25% более выражен у лиц с ППСД (скорректированный ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,72–0,77) [146]. Подобные результаты были получены и другими авторами [147; 148].

Популяционное исследование впервые выявленного СД, проведенное в 2017 году, показало, что лица с ППСД в 9,6 раза чаще получают инсулин в течение 1 года после постановки диагноза СД и в 7,4 раза чаще в течение 5 лет по сравнению с пациентами с СД2 [64]. Это исследование также показало, что средние уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) были значительно выше при ППСД по сравнению с СД2 на момент постановки диагноза СД и через 1 год и 5 лет после постановки диагноза. Однако, ни в одном исследовании не изучались долгосрочные результаты применения сахароснижающих препаратов у лиц с ППСД [146].

Терапия инсулином (в виде монотерапии или в комбинации с другими ССП) в качестве терапии первой линии при ППСД не была ассоциирована со снижением смертности (скорректированный ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,40–1,84) [146]. Длительное применение инсулина также не давало существенного преимущества в выживаемости (скорректированный ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,44–1,12). Более того, длительное применение инсулина у пациентов с первым приступом ОП и сохранным уровнем С-пептида было ассоциировано с повышением риска повторного ОП или перехода в ХП (скорректированный ОР: 1,56; 95% ДИ: 1,15–2,11) по сравнению с теми, кто никогда не использовал инсулин. Эта закономерность не зависит от времени дебюта СД, тяжести ОП, этиологии ОП, а также временем между первым приступом ОП и первым применением инсулина [149].

В настоящее время существует большое количество ССП, необходимы рандомизированные контролируемые исследования с целью определения оптимальной стратегии лечения для контроля уровня глюкозы в крови при ППСД [128; 137].

1.4 СД и рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование, ассоциированное с плохим прогнозом. Заболеваемость РПЖ возрастает и является одной из ведущих причин смертности от рака во всем мире [150].

5-летняя выживаемость при РПЖ составляет 5%, а у лиц с СД на фоне рака поджелудочной железы (СДРПЖ) риск смертности в 1,5 раза выше по сравнению с пациентами с раком поджелудочной железы без СД [151].

На сегодняшний день опубликованных рекомендаций о том, как лечить СДРПЖ, не существует. Кроме того, мультидисциплинарный характер ведения СДРПЖ (с участием как диabetологов, так и гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, врачей первичной медицинской помощи) требует целостного и согласованного плана ведения, учитывающего не только краткосрочные результаты

(например, снижение высокого уровня глюкозы в крови), но и долгосрочные результаты (в первую очередь, смертность) [92].

Длительное течение СД рассматривается как умеренный фактор риска развития РПЖ. С другой стороны, впервые возникший СД, особенно после 5-го десятилетия жизни, часто является ранним симптомом РПЖ [152]. Также наблюдается одновременный рост ожирения во всем мире, которое играет ключевую роль в развитии как СД2, так и РПЖ [153].

Таким образом, этот всплеск распространенности СД и ожирения может в конечном итоге увеличить риск развития РПЖ у значительной части населения в ближайшем будущем [154].

Продолжительность СД помогает примерно определить его тип при РПЖ. Если СД возникает за 2-3 года до установления диагноза РПЖ, как правило он является следствием этого заболевания. Если он возникает ранее 2-3 лет до установления диагноза РПЖ, он, вероятнее всего, является СД2 [155].

Однако данный критерий довольно условен, поскольку многие пациенты с СД2 имеют длительный бессимптомный период до установления диагноза. СД2 может оказывать влияние на исход различных методов лечения больных РПЖ. Более того, различные препараты, используемые для лечения СД2, также могут влиять на риск развития РПЖ. В этом контексте особое внимание привлеч метформин.

Некоторые популяционные исследования показали снижение риска смерти при применении метформина, другие не обнаружили значительного преимущества метформина в выживаемости у лиц с СДРПЖ [156]. Одной из причин противоречивых результатов могут быть ошибки, связанные с дизайном и анализом исследований. В частности, на результаты предыдущих фармако-эпидемиологических исследований могла повлиять систематическая ошибка выжившего (разновидность систематической ошибки отбора, когда по одной группе объектов (условно называемых «выжившие») данных много, а по другой («погибшие») – практически нет) смещение во времени и обратная причинно-следственная связь. Тот факт, что период наблюдения между моментом постановки диагноза СД и первым назначением метформина было либо ошибочно отнесено к

времени воздействия, либо полностью проигнорировано, возможно, привел к переоценке защитного эффекта метформина в опубликованных исследованиях [157; 158].

Интересно, что резкое ухудшение гликемического контроля без очевидных причин с возникновением потребности в инсулинотерапии может свидетельствовать о развитии РПЖ у пожилых пациентов с СД. Основным препятствием в ранней диагностике РПЖ у пациентов с СД2 является отсутствие представления о группах риска для проведения скрининга, поскольку рутинное обследование на РПЖ у пациентов с СД2 не рекомендуется. Продолжаются исследования по выявлению скрининговой популяции на основе клинических характеристик и биомаркеров и разработке различных моделей, основанных на сочетании таких параметров [159].

Риск РПЖ у пациентов с впервые возникшим СД

Впервые диагностированный СД рассматривается как важный метаболический маркер для выявления РПЖ в течение первых 2-3 лет после его диагностики. Впервые диагностированный СД служит предвестником РПЖ у пациентов старше 45-50 лет и, следовательно, требует тщательного наблюдения [160].

Более раннее исследование продемонстрировало, что вероятность развития РПЖ в течение 3 лет после постановки диагноза СД у лиц в возрасте 50 лет и старше составляет 0,85% [161]. Это исследование также показало, что риск был почти в 8 раз выше у пациентов с впервые диагностированным СД.

В большой когорте из 2,3 миллиона израильтян очень высокий риск развития РПЖ наблюдался как у женщин, так и у мужчин (ОР 15,24 и 13,88 соответственно) в течение первого года после постановки диагноза СД [162].

Два мета-анализа также показали повышенный в 5-7 раз риск РПЖ при впервые диагностированном СД, особенно в течение первого года после постановки диагноза. Такая ассоциация была подтверждена у разных этнических групп [163]. Agarwal и соавт. сообщили об очень высокой распространенности СД (68%) у пациентов с РПЖ по сравнению с аналогичными по возрасту пациентами с другими видами рака или контрольной группой, не страдающей раком. Аналогичным

образом, количество СД, впервые диагностированного в течение 36 месяцев до выявления РПЖ было заметно выше, чем в двух других группах (40% против 3,3% против 5,7%). От 50 до 74% случаев СД, связанного с РПЖ, развиваются за 2-3 года до диагностики РПЖ [155; 164; 165].

Распространенность нарушений углеводного обмена при РПЖ была еще выше, когда для диагностики вместо уровня глюкозы натощак использовался стандартный ОГТТ (78% против 45%) [164].

Нарушения в метаболизме глюкозы часто пропускаются при РПЖ. Необходимо подчеркнуть важность предоперационной диагностики нарушений углеводного обмена, поскольку убедительно показано, что наличие диагноза СД влияет на выбор хирургическую тактику у 15% пациентов [166].

Это указывает на то, между РПЖ и впервые диагностированным СД существует прямая причинно-следственная связь и СД является ранним и специфичным биомаркером РПЖ, а не просто его следствием [167].

РПЖ сам по себе запускает потенциальное ‘диабетогенное’ состояние [3]. Механизмы, связывающие РПЖ и впервые диагностированный СД, показаны на рисунке 7.

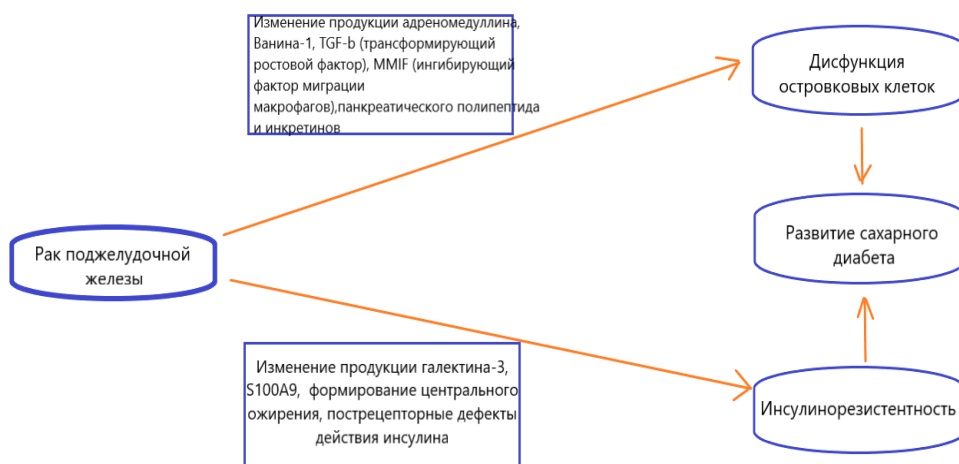


Рисунок 7 – Механизмы формирования СД при РПЖ

Гипотеза о том, что впервые диагностированный СД является результатом разрушения эндокринной части поджелудочной железы при РПЖ, не является

правдоподобным объяснением, поскольку впервые диагностированный СД может возникнуть даже до того, как РПЖ становится обнаружимым [168], а также, как было показано, углеводный обмен существенно улучшается после операции [169].

Следовательно, крайне важно искать системные медиаторы впервые диагностированного СД при РПЖ; до сих пор были выявлены лишь некоторые из них.

Роль инсулинорезистентности в патогенезе СД при РПЖ

Первоначальные исследования показали, что при впервые диагностированном СД, ассоциированном с РПЖ, возникает значимое нарушение действия инсулина, а именно, инсулинорезистентность (ИР) [170].

В частности, было обнаружено, что опосредованное инсулином поступление глюкозы на уровне скелетных мышц значительно нарушено [171].

Permert и соавт. [170] также продемонстрировали улучшение чувствительности к инсулину после операции с помощью гипергликемического клэмпа. Таким образом, ИР является важным фактором, определяющим впервые выявленный СД, связанный с РПЖ, но лежащие в основе ИР механизмы еще предстоит дополнительно изучить. Доступные в настоящее время исследования показали, что ИР может быть связана с дефектом постинсулиновых рецепторов, особенно на уровне путей синтеза и накопления гликогена [172].

Недавние экспериментальные исследования показали, что экзосомы, ассоциированные с РПЖ, могут ингибировать нисходящий сигнальный путь рецептора инсулина и вызывать ИР в скелетных мышцах [173].

Другое протеомное исследование показало, что галектин-3 и S100A9, которые сверхэкспрессируются при впервые диагностированном СД, связанном с РПЖ, могут индуцировать ИР, а также могут служить маркерами для отличия СД, ассоциированного с РПЖ, от СД2 [174].

Было также высказано предположение, что впервые выявленный СД, связанный с РПЖ, обусловлен эффектом эктопического жира, поскольку РПЖ характеризуется потерей подкожного жира и сохранением висцерального [175].

Тем не менее, недавнее исследование показало, что за 18-30 месяцев до постановки диагноза РПЖ у значительной части пациентов развилась гипергликемия без каких-либо заметных изменений в массе мышечной или жировой ткани [176].

Роль дисфункции островковых клеток в патогенезе СД при РПЖ

Дисфункция островковых клеток поджелудочной железы, вероятно, является решающим фактором в развитии впервые выявленного СД, связанного с РПЖ. Морфология островка поджелудочной железы при РПЖ была недавно описана Nagpal и соавт. Они продемонстрировали значительное снижение плотности островков, площади бета- и альфа-клеток при СДРПЖ по сравнению с СД2 и контрольными субъектами. При СДРПЖ, отмечено более низкое отложение островкового амилоидного полипептида (ОАП), чем СД2 [177].

Уменьшение ОАП при СДРПЖ, также было отмечено и в более раннем исследовании [178].

Будущие исследования должны оценить клиническое значение таких морфологических изменений.

Еще более ранние исследования продемонстрировали сниженный ответ С-пептида на стимуляцию глюкагоном, что указывает на секреторную дисфункцию бета-клеток при РПЖ [179].

Функция бета-клеток, оцененная с помощью НОМА-В, также оказалась ниже у пациентов с РПЖ с более высоким уровнем глюкозы натощак и СД [180].

В экспериментальных исследованиях было показано, что бета-клетки при РПЖ секретируют повышенное количество амилина, в то время как секреция инсулина снижается [181].

Существуют экспериментальные доказательства ингибирования секреторной функции бета-клетки адреномедуллином, который высвобождается из РПЖ-ассоциированных экзосом [182]. Ранее была показана роль адреномедулина в отношении ингибирования секреции инсулина бета-клетками в ответ на глюкозу [183]. Роль адреномедулина в качестве скринингового биомаркера в настоящее

время изучается в проспективном когортном исследовании для выявления пациентов с впервые выявленным СД, связанным с РПЖ [184].

Еще одним заслуживающим внимание медиатором является ванин-1. Он способствует гидролизу пантетеина и синтезу витамина B5 и цистеамина, которые необходимы для метаболизма липидов и энергетического обмена [185]. Считается, что ванин-1 ответственен за РПЖ-индуцированную паранеопластическую дисфункцию островковых клеток, преимущественно за счет снижения глутатиона и повышения окислительного стресса [186]. Те же исследователи ранее идентифицировали ванин-1 как надежный маркер СД, связанного с РПЖ, на основе профиля экспрессии генов в периферической крови [187].

Недавнее исследование продемонстрировало, что маркеры дедифференцировки бета-клеток неизменно выше у пациентов с РПЖ без СД, что указывает на возможную роль перепрограммирования бета-клеток и ранней дисфункции бета-клеток еще до появления гипергликемии [188].

Эта дедифференцировка может быть усилена воспалительными факторами, выделяемыми в большом количестве при РПЖ. Исследования, касающиеся функции альфа-клеток при СД, связанном с РПЖ, отсутствуют. Одно исследование показало более высокое соотношение глюкагон/инсулин в качестве маркера впервые выявленного СД, связанного с РПЖ [189].

Другое небольшое исследование выявило гиперглюкагонемию у пациентов с СД, связанным с РПЖ [190]. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль дисфункции альфа-клеток в патогенезе СД, связанного с РПЖ.

Панкреатический полипептид (ПП) высвобождается из островковых клеток, расположенных преимущественно в головке поджелудочной железы. ПП-клетки обладают важным паракринным действием, включая подавляющее действие на секрецию глюкагона из альфа-клеток. Интересно, что в одном исследовании сообщалось о снижении реакции на ПП через 30 мин после приема смешанной пищи у пациентов с СД, связанным с РПЖ, по сравнению с СД 2 типа [191].

Дальнейшие исследования должны изучить роль ПП в реализации дебюта СДРПЖ и возможности его использования в качестве эффективного инструмента скрининга РПЖ.

Очень немногие исследования оценивали роль инкретиновых гормонов в патогенезе СД, связанного с РПЖ. Интересно, что в одном исследовании сообщалось о более низкой секреции глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) и ПП у пациентов с СДРПЖ по сравнению с пациентами с СД2, без каких-либо различий в реакции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) [192].

Важно отметить, что у пациентов с впервые выявленным СД или предиабетом с потерей веса более 2 кг был значительно более низкий ГИП. Однако для подтверждения этой связи необходимы дальнейшие исследования. Исследования *in vitro* показали, что более низкая секреция ГИП и ГПП-1 может быть связана с ингибирующим действием РПЖ-экзосом на фермент пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 1/3, который отвечает за расщепление молекулы проглюкагона с образованием инкретиновых пептидов [193]. Это исследование предположило возможность опосредованной экзосомами поджелудочной железы дисфункции инкретиновых гормонов в кишечнике.

СД и исходы лечения пациентов РПЖ

СД играет важную роль в качестве прогностического маркера у пациентов с РПЖ. Хирургическое лечение является, в большинстве случаев, первым этапом лечения больных РПЖ. В настоящее время доказательства того, что СД может вносить вклад в ухудшение прогноза при РПЖ, особенно после операции, накапливаются [194]. Влияет ли лечение СД на этот риск, также не ясно в настоящее время. Nank и соавт. [195] показали, что пациенты с СД имели более низкую медиану общей выживаемости по сравнению с пациентами без СД (18 против 34 месяцев; $P < 0,001$). Более того, СД был связан с более высокой 30-дневной смертностью (3,2% против 0,8%; $p = 0,019$). Важно отметить, что у пациентов с РПЖ и СД наблюдался больший размер опухоли, большее количество пораженных лимфатических узлов и более выраженная перинейральная инвазия. Отрицательная

связь СД с общей выживаемостью также была отмечена в метаанализе Lv и соавт. [196].

Однако есть исследования, которые не подтверждают эту взаимосвязь, а, напротив, показывают парадоксальное снижение риска смерти [197].

Помимо этого, обзор 2013 года показал, что пациенты с СД имели более высокий риск послеоперационных осложнений (45% против 35%) [198].

Также было обнаружено, что исходный уровень HbA1c, превышающий 6,5%-7,0%, связан с более короткой выживаемостью [199].

Влияние хирургического лечения РПЖ на течение СД

У пациентов, оперированных по поводу РПЖ, существует сложная взаимосвязь между оперативным лечением и гликемическим контролем. Логично предположить, что контроль гликемии ухудшится после резекции поджелудочной железы, учитывая значительную потерю ткани ПЖ. Однако это не всегда наблюдается в клинической практике, особенно у пациентов с впервые выявленным СД. Исследования либо показали значительное улучшение гликемического контроля (75%), либо ремиссию впервые выявленного СД (20%-65%) после операции на поджелудочной железе [200].

В то же время впервые выявленный СД диагностируется у 15%-20% пациентов после операции [201].

В метаанализе Beger и соавт. было обнаружено, что совокупная частота впервые выявленного СД после ПДР по поводу РПЖ составила 15,5% [202].

1.5 Сахарный диабет в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе

Хирургия поджелудочной железы является одним из самых технически сложных разделов абдоминальной хирургии и требует высокой квалификации и специальной подготовки хирурга. Тем не менее, даже после удачно проведенной операции и гладкого послеоперационного периода такой пациент имеет высокую вероятность развития долгосрочных осложнений: экзо- и эндокринной

недостаточности поджелудочной железы. Именно поэтому для клиницистов особый интерес представляют исходы оперативных вмешательств на поджелудочной железе. Целесообразно разделять вмешательства на поджелудочной железе следующим образом: удаление какой-либо части железы- резекция (панкреатодуоденальная резекция – ПДР, срединная резекция, дистальная резекция – ДР) и тотальную дуоденопанкреатодуоденэктомию (ТДПЭ).

ТДПЭ приводит к абсолютному выпадению эндокринной и экзокринной функций поджелудочной железы, что приводит к трудностям в достижении контроля гликемии и тяжелому витаминно-минерально-белковому дефициту [203].

Напротив, резекция позволяет частично сохранить эндокринную и экзокринную функции поджелудочной железы и позволяет легче контролировать уровень глюкозы в крови, чем ТДПЭ. Именно поэтому существует общая тенденция к выбору резекционных вмешательств, а не ТДПЭ при наличии возможности [204].

Усовершенствования в диагностике позволили на ранней стадии выявлять опухоли поджелудочной железы, что привело к увеличению числа ее резекций. Резекции подразделяют на 2 основных подтипа: резекция правой половины ПЖ-панкреатодуоденальная резекция (ПДР) и резекция левой половины ПЖ- дистальная резекция (ДР).

Первая панкреатодуоденэктомию была выполнена итальянским хирургом Alessandro Codivilla в 1898 году, модифицирована хирургом Walter Kausch в 1912 году. Затем операция была выполнена в виде двухэтапной процедуры, и Allen Whipple в 1940 году усовершенствовал ее до одноэтапной, которая получила название операции Уиппла или классической ПДР. Позже оказалось, что эта операция связана с высоким уровнем летальности; однако, с улучшением хирургических и анестезиологических методик, произошло значительное снижение смертности [205].

В последние годы в специализированных клиниках летальность составляет не более 5%, но частота осложнений остается высокой и может достигать 50% [206].

В целом, существует два типа панкреатодуоденэктомий: «классическая ПДР (ГПДР)» и «панкреатодуоденэктомию с сохранением привратника (ППДР)». При

ГПДР удаляют головку поджелудочной железы, двенадцатиперстную кишку, часть желудка, желчный пузырь и часть желчного протока, в то время как при ППДР желудок полностью сохраняется [205].

Со времени впервые выполненной Whipple в 1936 г. панкреатодуоденальной резекции не умолкают споры среди хирургов о выборе варианта реконструктивного этапа операции. В первую очередь, о способе формирования панкреатодигестивного соустья. С течением времени из всех видов панкреатодигестивных анастомозов остались лишь два основополагающих – анастомоз культи поджелудочной железы с тощей кишкой (Рисунок 8) [207] либо с желудком [208].

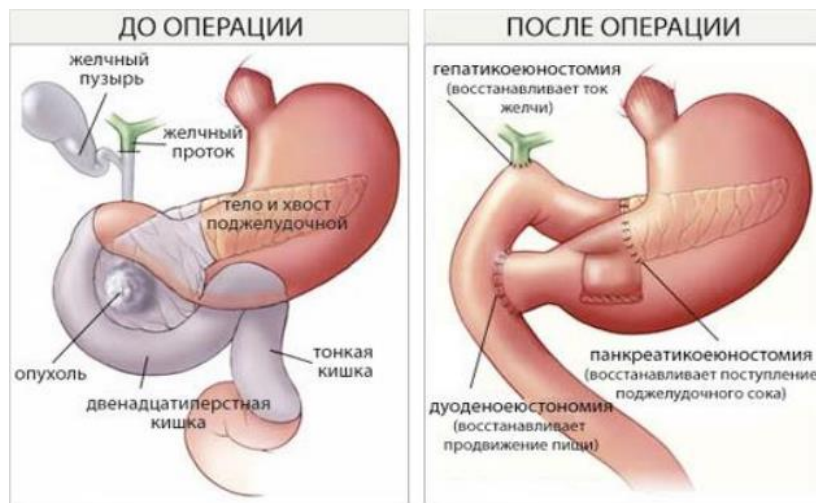


Рисунок 8 – Панкреатодуоденальная резекция, вариант панкреатикоеюностомии, вид до и после операции

Первое упоминание о дистальной резекции поджелудочной железы связано с именем Trendelenburg, выполнившим ее в 1882 г. [209].

С современных позиций о сегментарном строении ПЖ понятию «дистальная» резекция ПЖ соответствует левосторонняя резекция ее хвоста и тела различного объема. В эту группу следует включить и левостороннюю субтотальную резекцию ПЖ, которая по технике выполнения отличается незначительно. При выполнении этих вмешательств, как правило, удаляется селезенка (схема представлена на рисунке 9), однако при благоприятных анатомических условиях возможно ее сохранение (органосберегающая левосторонняя резекция ПЖ) [210].

Существуют различные варианты органосберегающих методик операций (Warshaw и Kimura), позволяющих выполнить сохранение селезенки, тем самым предотвращая развитие постспленэктомического сепсиса [211; 212].

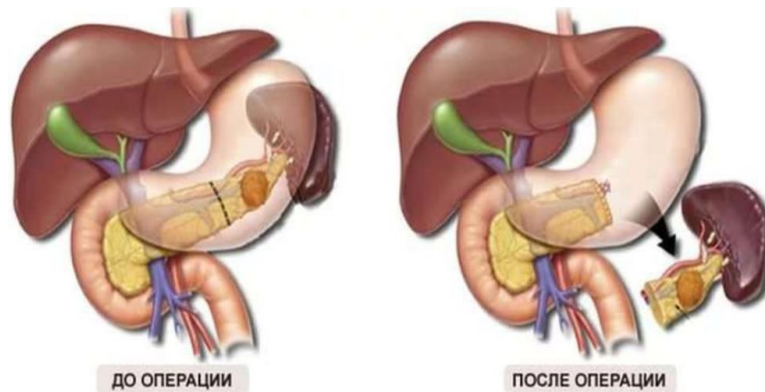


Рисунок 9 – Дистальная резекция с удалением селезенки [210]

Несмотря на то, что ПДР и ДР связаны с примерно одинаковыми объемами резекции железы, анатомия желудка, кишечника и самой железы в результате операции различна. Это различие находит отражение в исходах, связанных с метаболизмом глюкозы, а также в экзокринной функции после ПДР и ДР. Исследований, в которых сравнивались бы исходы после этих двух различных вариантов резекции немногочисленны, в значительной степени за счет относительной редкости ДР по сравнению с ПДР [69; 213–215].

В самых ранних публикациях было показано, что любая резекция поджелудочной железы связана с ухудшением секреции инсулина и толерантности к глюкозе [216].

Изначально предполагалось, что вопрос заключается только в уменьшении объема паренхимы железы. Объем резекции при ПДР (приблизительно 50%) [217] аналогичен или даже больше, чем при ДР (~30%-40%) [218]. Еще в конце прошлого века Kobayashi и соавт. было показано, что пПДР приводит к задержке опорожнения желудка [219].

Исследования, в которых сравнивалась ГПДР и пПДР, показали, что частота задержки опорожнения желудка ниже при ГПДР [220]. Вероятно, именно поэтому при ГПДР отмечается более высокий уровень глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-

1) и лучшая толерантности к глюкозе во время ОГТТ [221]. Подобное повышению уровня ГПП-1 было неоднократно описано как следствие хирургического удаления двенадцатиперстной кишки при ПДР [221], а также после бариатрической операции шунтирования желудка по Ру [222].

Улучшение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину у пациентов после бариатрического шунтирования желудка по Ру происходит гораздо раньше, чем снижение массы тела, что может быть объяснено, по крайней мере частично, изменениями уровня кишечных гормонов, особенно ГПП-1.

Существует большое количество исследований по оценке углеводного обмена и риска развития СД после резекционных операций на ПЖ и имеющиеся результаты довольно противоречивы [213]. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе 37 исследований, посвященных СД после резекции ПЖ, частота впервые возникшего СД составила 16% (95% ДИ, 14%-17%) при ПДР и 21% (95% ДИ, 16%-25%) при ДР. Большинство исследований, однако, были сосредоточены на пациентах только с ПДР, только с ДР или объединяли этих пациентов в общую группу. Ухудшение углеводного обмена и развитие СД наблюдались преимущественно в исследованиях, посвященных резекциям в целом или только ДР. Burkhardt и соавт. [223] сообщили, что ДР была связана с большим риском развития СД, чем ПДР, при этом Lee и соавт. было показано, что у пациентов после ДР уровень секреции инсулина был ниже, чем у участников контрольной группы с нормальной толерантностью к глюкозе [224]. Исходы ПДР более противоречивы, сообщалось как об ухудшении, так и об улучшении углеводного обмена пациентов [225].

Предполагалось, что течение СД, возникшего, в частности, на фоне рака поджелудочной железы, можно улучшить путем удаления пораженной ткани поджелудочной железы и/или изменения массы тела и/или чувствительности к инсулину после резекции ПЖ. Для выяснения метаболических и эндокринных изменений, которые происходят после резекции, были необходимы исследования, проведенные среди людей без СД до операции, и такие работы появились последние годы.

Среди многих проведенных исследований стоит подробно описать опубликованную в 2021 г. работу Niwano и соавт. [226], в которой оценены метаболические исходы у пациентов после ПДР и ДР, не имевших исходно нарушений углеводного обмена. От многих аналогичных работ данная отличается тем, что в ней оценивается как эндо-, так и экзокринная функция ПЖ.

Было обследовано 109 человек, из них 73 выполнена ПДР и 36 – ДР. Проспективно исследовали изменения в метаболизме глюкозы, эндокринную и экзокринную функцию поджелудочной железы, а также нутритивный статус до и после операции. Метаболизм глюкозы и эндокринную функцию оценивали с помощью ОГТТ и теста с глюкагоном соответственно, а экзокринную функцию – с помощью теста N-бензоил-L-тирозил-п-аминобензойной кислоты (N-БТ-ПАБК) [227].

При оценке антропометрических параметров оказалось, что масса тела пациентов значительно снизилась после резекции в группе ПДР ($58,9 \pm 1,5$ против $53,2 \pm 1,3$ кг; $p < 0,01$); тенденция к снижению наблюдалась в группе ДР ($54,6 \pm 2,0$ против $50,2 \pm 1,7$ кг; NS).

Индекс массы тела (ИМТ) также значительно снизился в группе ПДР ($22,7 \pm 0,43$ против $20,5 \pm 0,37$ кг/м²; $p < 0,001$) и продемонстрировал тенденцию к снижению в группе ДР ($21,6 \pm 0,66$ против $19,9 \pm 0,57$ кг/м²; NS). Значение HbA1c значительно снизилось в группе ПДР ($40,1 \pm 0,60$ [$5,82 \pm 0,05$] против $38,3 \pm 0,50$ ммоль/моль [$5,66 \pm 0,05\%$]; $p < 0,05$), но не в группе ДР ($40,8 \pm 0,69$ [$5,88 \pm 0,06$] против $40,6 \pm 0,63$ ммоль/моль [$5,87 \pm 0,06\%$]; NS).

Чувствительность к инсулину оценивалась при помощи индекса НОМА- IR, при этом не наблюдалось существенной разницы в значении НОМА-IR до и после операции между группами ПДР ($1,44 \pm 0,1$ против $1,18 \pm 0,1$, NS) и ДР ($1,34 \pm 0,13$ против $1,12 \pm 0,13$, NS).

Для оценки экзокринной функции тест N-БТ-ПАБК был проведен у 89 пациентов (60 с ПДР и 29 с ДР). Значение ПАБК значительно снизилось после панкреатэктомии как в группах ПДР ($57,2 \pm 1,5\%$ против $38,9 \pm 2,3$, $p < 0,001$), так и в группах ДР ($61,2 \pm 2,0\%$ против $53,9 \pm 2,9$, $p < 0,05$).

Снижение значения теста N-БТ-ПАБК было более выраженным в группе ПДР, чем в группе ДР (-32,0% против -11,9%, $p < 0,01$), что свидетельствует о том, что ПДР оказывает более сильное влияние на экзокринную систему поджелудочной железы, чем ДР.

С целью оценки толерантности к глюкозе и секреции инсулина после ПДР изучены результаты ОГТТ (значения 0, 30, 60, 90, 120, 150, и 180 минут), и площадь под кривой для глюкозы, инсулина и С-пептида до и после операции. Уровни глюкозы в крови после операции были значительно ниже, чем до нее через 30, 60, 90, 120 и 150 минут, но выше в исходной точке. Уровни инсулина и С-пептида после ПДР также были значительно ниже, чем до нее во всех точках в ходе ОГТТ.

Площадь под кривой для глюкозы, инсулина и С-пептида значительно снизились после ПДР. Ранний инсулиновый ответ на глюкозу, оцениваемый по индексу инсулиногенности, значительно снизился после ПДР ($16,0 \pm 2,4$ против $10,0 \pm 1,4$, $p < 0,05$). Чтобы лучше понять механизм секреции инсулина, оценили скорость секреции инсулина с помощью теста на стимуляцию глюкагоном. Значения С-пептида через 0 и 5 минут значительно снизились после ПДР. Значение Δ С-пептида также значительно снизилось после ПДР ($1,15-0,59$ нмоль/л). Полученные результаты представлены графически на рисунке 10.

Исходы дистальной резекции

Уровни глюкозы в крови после ДР были значительно выше, чем до ДР, через 0, 90, 120, 150 и 180 минут после ОГТТ. Следовательно, площадь под кривой для глюкозы значительно увеличилась после ДР, в отличие от значительного снижения, отмеченного в группе ПДР. Уровни инсулина через 0, 30, 60, 120 и 150 минут после ОГТТ и уровни С-пептида во все моменты времени после ОГТТ были значительно ниже после ДР, чем исходно. Площадь под кривой для инсулина и С-пептида значительно снизились после ДР. Сила раннего инсулинового ответа на глюкозу, оцениваемая по индексу инсулиногенности, значительно снизилась после ДР ($15,9 \pm 2,3$ против $9,0 \pm 1,1$, $p < 0,05$). Скорость секреции инсулина, оцененная с помощью теста на стимуляцию глюкагоном, значительно снизилась после ДР. Значения С-пептида через 0 и 5 минут были значительно ниже после ДР, чем до этого. Скорость

прироста С-пептида (Δ С-пептид) также значительно снизилась после операции (1,19-0,68 нмоль/л). Полученные результаты представлены графически на рисунке 10.

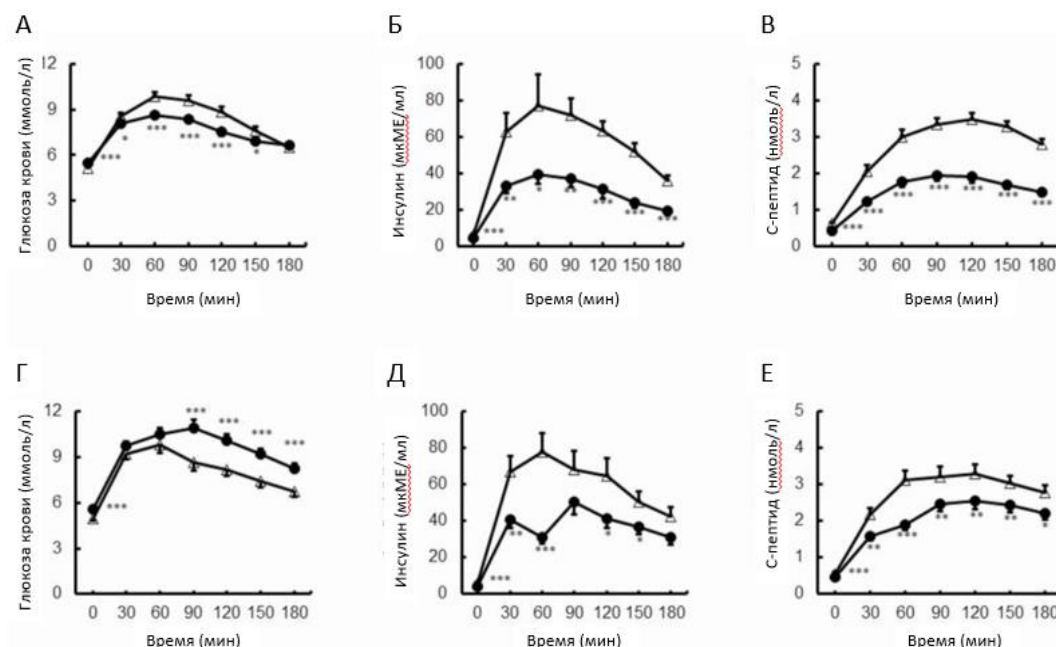


Рисунок 10 – Графики 75-граммового перорального теста на толерантность к глюкозе, полученные до (прозрачный треугольник) и после (темный круг) частичной панкреатэктомии. А-С – пациенты, перенесшие ПДР. А – Изменения уровня глюкозы в крови. Б – Изменения уровня инсулина. С – Изменения в уровнях С-пептида. D-F – пациенты, перенесшие ДР. D – Изменение уровня глюкозы в крови. E – Изменения уровня инсулина. F – Изменение уровня С-пептида (данные выражены в виде среднего $\pm$ SEM. * p < 0,05, **p < 0,01 и ***p < 0,001 по сравнению с дооперационным периодом)

Сравнение между группами ПДР и ДР

Изменения в метаболической, эндокринной и экзокринной функций пациентов после различных вариантов резекции кратко представлены на рисунке 11.

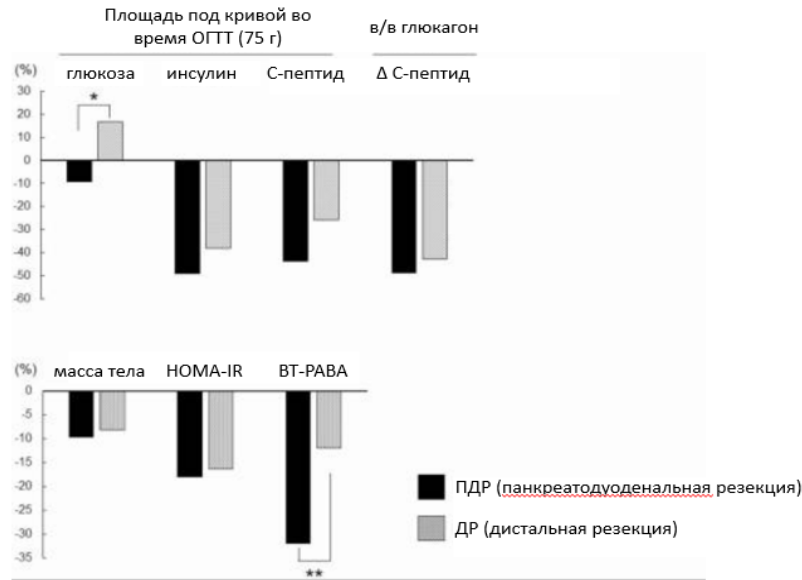


Рисунок 11 – Эндокринная и экзокринная функции пациентов после различных вариантов резекции

Как следует из рисунка 11 уровни глюкозы в крови снизились в группе ПДР и увеличились в группе ДР (площадь под кривой во время ОГТТ -9% против +17%, $p < 0,001$). Скорость секреции инсулина, оцениваемая по приросту уровня инсулина и С-пептида во время ОГТТ и увеличению уровня С-пептида после теста на стимуляцию глюкагоном, снижалась аналогичным образом как в группах ПДР, так и ДР; масса тела и резистентность к инсулину, оцениваемые HOMA-IR, также показали аналогичное снижение по группам.

Экзокринная функция, оцененная с помощью теста BT-ПАВА, снизилась в обеих группах, но снижение было более выраженным в группе ПДР, чем в группе ДР (-32% против -12%, $p < 0,01$).

Изменения площади под кривой для глюкозы в крови в ходе ОГТТ после операции были классифицированы как 1) заметное ухудшение (увеличение на $\geq 10\%$), 2) умеренное ухудшение (увеличение на $< 10\%$), 3) умеренное улучшение (снижение на $< 10\%$) и 4) заметное улучшение (снижение на $\geq 10\%$). В общей сложности у 43,5% (32/73) пациентов наблюдалось заметное улучшение после ПДР, в отличие от 8,3% (3/36), наблюдавшихся после ДР (Рисунок 5). Однако у 50% (18/36) пациентов наблюдалось заметное ухудшение после ДР, в отличие от 15,1%

(11/73), наблюдавшихся после ПДР (Рисунок 12), что указывает на то, что у большего числа пациентов после ПДР улучшилось состояние углеводного обмена, тогда как у пациентов с ДР, как правило, наблюдалось ухудшение гликемического контроля ($P < 0,001$, критерий хи-квадрат).

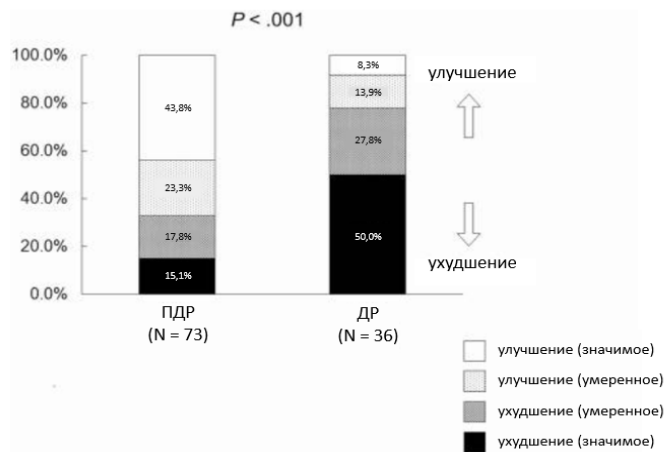


Рисунок 12 – Динамика углеводного обмена у пациентов после ПДР и ДР

Данное исследование, демонстрирует, что изменения, связанные с метаболизмом глюкозы, наблюдаемые после резекции поджелудочной железы, заметно различаются между ПДР и ДР, при этом после ПДР зачастую наблюдается улучшение степени толерантности к глюкозе.

Наблюдаемое снижение скорости секреции инсулина в ответ как на пероральное введение глюкозы так и на внутривенное введение глюкагона было аналогичным между группами ПДР и ДР. Степень чувствительности к инсулину, оцененная НОМА-IR, также была сходной между ПДР и ДР, что позволяет предположить, что наблюдаемые различия в скорости метаболизма глюкозы между ПДР и ДР обусловлены факторами, отличными от секреции инсулина и чувствительности к инсулину.

Одним из возможных механизмов является связь между экзокринной функцией поджелудочной железы и нутритивным статусом. Экзокринная функция поджелудочной железы пациентов, оцененная с помощью теста N-ВТ-ПАБА, отличалась в группах ПДР и ДР, причем при ПДР наблюдалась значительно более

сниженная функция, чем при ДР, что согласуется с другими литературными данными [228].

Необходимо еще раз подчеркнуть, при ПДР проводится реконструкция анатомии, при которой осуществляется либо панкреатогастростомия, либо панкреатоеюностомия. Все пациенты в описываемом исследовании перенесли панкреатогастростомию; следовательно, кислая среда в желудке, возможно, денатурировала секретируемые ферменты поджелудочной железы, что привело к более выраженной степени экзокринной недостаточности в группе ПДР по сравнению с группой ДР. Vosk и соавт. еще в 2012 г. сообщили, что у 52,8% пациентов, перенесших ПДР с панкреатогастростомией, развилась экзокринная недостаточность с симптоматической стеатореей, и, следовательно, потребовалась ферментная терапия [229].

Поскольку все пациенты с ПДР в описываемом исследовании перенесли субтотальную ГПДР, повышение секреции ГПП-1 в сочетании с измененным опорожнением желудка может быть одной из причин улучшения толерантности к глюкозе, наблюдаемой в группе ПДР [230].

Это исследование, тем не менее, имеет очень существенное ограничение: в него включены пациенты, оперированные незадолго – менее месяца – до включения в исследование [226].

В более раннем исследовании Burkhart и соавт. [223] оценены исходы у 190 пациентов, не имевших до операции СД. 135 пациентам проведена ПДР, а 55 – дистальная резекция ДР. Уровень гликированного гемоглобина до операции не различался у пациентов обеих групп и составил 5,7% в первой и 5,8% во второй ($p = 0,372$). Около 10% пациентов каждой группы имели семейный анамнез СД у родственников первой степени родства. После операции СД возникал чаще в группе ДР (31%), чем в группе ПДР (18%), хотя различие не достигло статистической значимости ($p = 0,053$). СД после ДР возникает раньше (медиана 6 мес., 0-60 мес.) по сравнению с пациентами, перенесшими ПДР (медиана 9 мес., 0-64 мес.). При анализе долгосрочных исходов впервые выявленный СД через 3 года после ДР диагностируется у 35% пациентов, а через 5 лет у 43%, у пациентов после ПДР

показатели составили 16% через 3 года и 18% через 5 лет, соответственно ($p = 0,04$). При анализе лекарственной терапии выяснилось, что только 7% в группе ПДР и 4% в группе ДР нуждались в инсулинотерапии, диетотерапия применялась у 4% и 7% пациентов групп, соответственно, остальные получали пероральные сахароснижающие препараты, преимущественно, метформин [223].

В проспективном одноцентровом обсервационном исследовании 2021 г. Ishida и соавт. проанализировали результаты обследования 40 пациентов, перенесших ПДР, и 29 пациентов, перенесших ДР. Толерантность к глюкозе, включая секрецию инсулина (иммунореактивный С-пептид, динамику иммунореактивного С-пептида) и резистентность к инсулину (оценка резистентности к инсулину на модели гомеостаза НОМА-IR), оценивали до и через 1 месяц после операции с использованием перорального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) и теста на стимуляцию глюкагоном. Также оценивали долгосрочные уровни гемоглобина A1c (HbA1c) у пациентов со сроком наблюдения 3 года. Полученные результаты графически представлены на рисунках 13 и 14 [215].

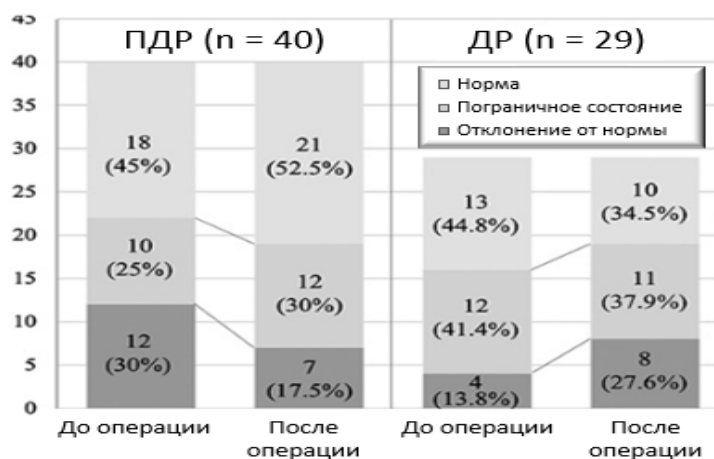


Рисунок 13 – Количество пациентов (%) с диагнозом «нормальный», «пограничный» и «отклонение от нормы» пероральный тест на толерантность к глюкозе (ОГТТ) до и после резекции поджелудочной железы

На рисунке 14 представлены данные обследования пациентов через месяц после операции. Как следует из представленных данных, толерантность к глюкозе

улучшилась после ПДР, тогда как после ДР она ухудшилась. Секреция инсулина снижалась как после ПДР, так и после ДР. Резистентность к инсулину улучшилась после ПДР, но не изменилась после ДР.



Рисунок 14 – Результаты обследования пациентов, перенесших ПДР или ДР через месяц после операции

Количество пациентов с аномальным ОГТТ снизился после ПДР (с 12 [30%] до 7 [17,5%] из 40 пациентов, $p = 0,096$); однако после ДР доля таких пациентов увеличилась (с 4 [13,8%] до 8 [27,6%] из 29 пациентов, $p = 0,103$), хотя изменения не были статистически значимыми. ΔCPR снижалась как после ПДР (с 3,2 до 1,0 нг/мл, $p < 0,001$), так и после ДР (с 3,3 до 1,8 нг/мл, $p < 0,001$). НОМА-IR снизился после ПДР (с 1,10 до 0,68, $p < 0,001$), но не изменился после ДР (1,1 и 1,07, $p = 0,42$).

При 3-х летнем наблюдении за пациентами и оценке показателей гликированного гемоглобина в динамике видно (Рисунок 15), что медианный уровень HbA1c был выше после ДР, чем после ПДР, но различия не были статистически значимыми [215].

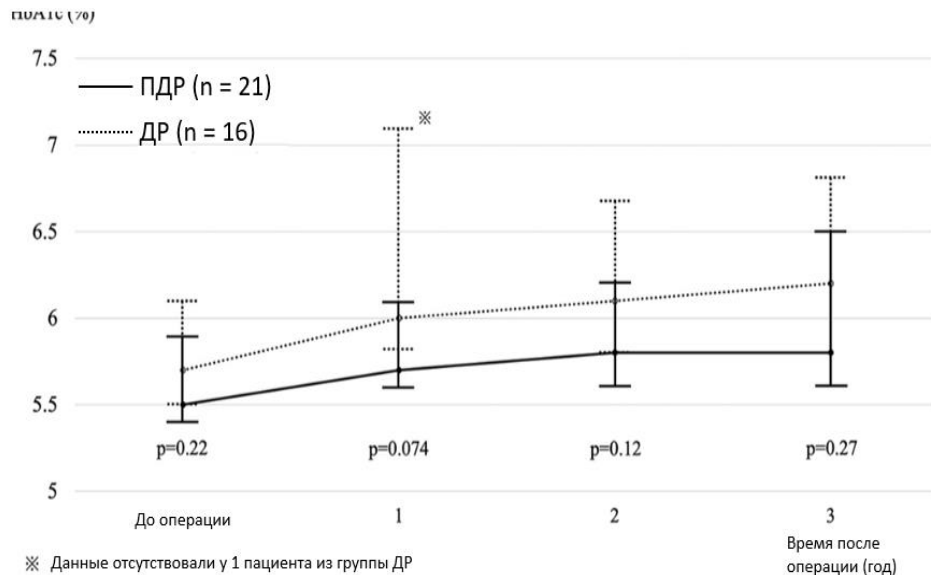


Рисунок 15 – Изменение в динамике уровня HbA1c у пациентов при 3-летнем наблюдением. Медианы нанесены на график для групп ПДР и ДР. Столбики ошибок указывают межквартильные диапазоны в каждой точке

1.6 Сахарный диабет в исходе тотальной дуоденопанкреатэктомии

Последние годы послеоперационные исходы тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ) улучшились благодаря достижениям в хирургических методах, возможности использовать НВИИ в послеоперационном периоде и помповую инсулинотерапию в дальнейшем, совершенствовании препаратов инсулина и препаратов ферментов поджелудочной железы.

Недавние исследования также продемонстрировали, что ТДПЭ не уступает ПДР в отношении смертности, основной заболеваемости, общего качества жизни и долгосрочной выживаемости. Кроме того, основные показания к ТДПЭ расширились до ряда диффузных заболеваний поджелудочной железы, включая рак поджелудочной железы с повторяющимся положительным замороженным краем среза, внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование (ВМПО), мультифокальную нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы, мультифокальные метастазы в поджелудочную железу и хронический панкреатит [231]. В результате, в последние годы ТДПЭ выполняется все чаще.

СД после ТДПЭ характеризуется тотальным дефицитом инсулина, панкреатического глюкагона, соматостатина и ПП. Лунд и др. [232] описали гормональные профили 10 пациентов с ТДПЭ, показывающие неопределяемые уровни С-пептида и ПП в плазме, но обнаруживаемые концентрации глюкагона, имеющего кишечное происхождение.

Кроме того, ТДПЭ обычно включает резекцию части верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как дистальный отдел желудка и двенадцатиперстную кишку, что приводит к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта, быстрому прохождению пищи и недостатку кишечных гормонов, что вместе с мальабсорбцией и стеатореей из-за тотальной экзокринной недостаточности поджелудочной железы дополнительно влияет на усвоение питательных веществ и стабильность гликемии. Адьювантная химиотерапия, глюкокортикоиды, аналоги соматостатина длительного действия и ингибиторы тирозинкиназы для лечения основного заболевания также могут оказывать потенциальное негативное влияние на контроль гликемии. Более того, ретроспективное когортное исследование выявило ранний послеоперационный уровень глюкозы в крови натощак как один из независимых факторов риска развития послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших ТДПЭ, а высокий послеоперационный HbA1c был связан с плохой безрецидивной выживаемостью и общей выживаемостью [139].

СД после ТДПЭ оказывает значительное влияние на метаболический статус пациентов, и хороший контроль гликемии имеет решающее значение для улучшения краткосрочных и долгосрочных результатов. Однако подробные описания лечения СД после ТДПЭ в различные послеоперационные периоды остаются ограниченными. В исследовании Zhao с соавт. оценена большая когорта пациентов, перенесших ТДПЭ по поводу диффузных опухолей поджелудочной железы, обобщить характеристики СД, вторичного по отношению к ТДПЭ, во время периоперационного и долгосрочного наблюдения, включая параметры непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ) и помповую терапию инсулином, о которых редко сообщалось ранее, и сравнить их с СД1 [233].

СД, развивающийся после тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ), относится к редким вариантам ДЭП и отличается крайне высокой вариабельностью гликемии и склонностью к быстрому развитию гипогликемии в связи с отсутствием не только инсулина, но и основного контринсулярного гормона глюкагона [234]. Именно поэтому этот вариант СД зарубежные исследователи называют «brittle» – хрупкий, лабильный. Оценить истинную вариабельность глюкозы крови у этих пациентов при помощи самоконтроля по глюкометру невозможно, поскольку в течение дня фиксируются многочисленные быстрые переходы из диапазона гипогликемии в диапазон гипергликемии, именно поэтому оптимально использование систем непрерывного мониторинга гликемии [235; 236]. Несмотря на отсутствие рекомендаций по ведению этих пациентов, очевидно, что гликированный гемоглобин у них не может служить показателем компенсации углеводного обмена, поскольку за его целевым уровнем может скрываться большое количество времени, проведенного в гипогликемии.

Необходимо отметить, что при выполнении ТДПЭ, наряду с абсолютной эндокринной недостаточностью, сопровождающейся потерей всех пяти видов клеток панкреатических островков, одномоментно, у данной категории больных развивается и экзокринная недостаточность поджелудочной железы, которая, в свою очередь, затрудняет достижение оптимального уровня гликемии и подбор инсулинотерапии.

Для эффективного управления развившегося нарушения углеводного обмена после проведенной ТДПЭ крайне важно учитывать наличие парадоксальной комбинации: повышенную чувствительность периферических клеток к инсулину в сочетании с одновременным развитием резистентности гепатоцитов к действию инсулина. Есть данные, что главная роль в патогенезе стойкой гиперпродукции глюкозы печенью и развитии печеночной резистентности принадлежит отсутствию панкреатического полипептида [237].

1.7 Заключение

Несмотря на большой пул имеющихся данных о развитии метаболических нарушений у пациентов с острым и хроническим панкреатитом, мало известно о подгруппах с самыми тяжелыми в отношении течения и прогноза вариантами панкреатита – острого деструктивного панкреатита (панкреонекроза), а также распространенного при длительном употреблении алкоголя тяжелого варианта хронического панкреатита с формированием конкрементов в паренхиме и протоках железы – хронического кальцифицирующего панкреатита (ХКП).

Для такого варианта хронического панкреатита характерна выраженная атрофия и фиброз паренхимы железы. При отсутствии частых обострений панкреатита или абдоминальной боли такие пациенты могут годами не обращаться к хирургу и гастроэнтерологу, при этом первым врачом, с которым сталкивается пациент, зачастую оказывается эндокринолог. Пациенту среднего возраста с низко-нормальной или низкой массой тела в большинстве случаев устанавливается диагноз СД1. Несмотря на очень низкую потребность в препаратах экзогенного инсулина, прогрессирующее снижение массы тела и другие симптомы мальабсорбции и мальнутриции, такой пациент годами не получает заместительной ферментной терапии. При этом ЭНПЖ у этих пациентов выражена в большей степени, чем при других вариантах хронического панкреатита, и нуждается в обязательной коррекции.

Как следует из представленного обзора, на сегодняшний день, несмотря на большое количество литературных данных и исследований, проведенных в крупнейших клиниках мира, нет согласованных представлений о подходах к диагностике и, что гораздо важнее, к лечению СД у пациентов, имеющих РПЖ. Связано это в значительной степени неблагоприятным прогнозом основного заболевания и быстрым переходом пациентов в категорию паллиативных. Как правило, хирурги и химиотерапевты оказываются основными врачами, оказывающими помощь таким пациентам, и вопросы коррекции гипергликемии возникают только при высоких, препятствующих хирургическому или

химиотерапевтическому лечению, показателях. В таких случаях, несомненно, инсулинотерапия оказывается единственным возможным методом коррекции гипергликемии.

Тем не менее, с учетом все более ранней диагностики РПЖ и появлением новых препаратов для химиотерапии, ожидаемая продолжительность жизни этих пациентов увеличивается и вопросы лечения СД, часто сопутствующего РПЖ, становятся актуальными. Именно поэтому определение подходов к сахароснижающей терапии этих пациентов представляет собой насущную проблему, особенно, учитывая большое разнообразие групп сахароснижающих препаратов, в том числе, с доказанным положительным эффектом в отношении сердечно-сосудистого прогноза.

При анализе литературы отчетливо заметно, что проблема метаболических исходов ПДР и ДР активно изучается и представляет большой интерес. Большая часть исследований сосредоточена на частоте и сроках дебюта СД, а также механизмах нарушений углеводного обмена. Несмотря на некоторые различия, связанные с дизайном исследований, очевидно, что несмотря на примерно равный объём резецированной ткани, при ДР чаще и раньше возникает СД, при ПДР же возможна ремиссия ранее существовавшего СД у существенного процента пациентов. Основной причиной считают улучшение секреции ГПП-1 при ГПДР, хотя механизмы, связанные с экзокринной недостаточностью, также рассматриваются.

Обращает внимание, что параллельная оценка экзо- и эндокринной функции таких пациентов проводится редко, большая часть исследований сосредоточена на изучении эндокринной функции. При этом функции эти тесно взаимосвязаны и должны оцениваться и корректироваться параллельно.

Нельзя не заметить, что вопросы сахароснижающей и заместительной ферментной терапии практически не освещаются в исследованиях и связано это с тем, что большая часть работ выполнена хирургами.

Итак, на основании данных литературного обзора очевидно, что существует насущная необходимость в разработке подходов к раннему назначению

комбинированной терапии данной категории больных с акцентом на одновременную коррекцию экзо- и эндокринной функцию ПЖ.

Таким образом, назрела необходимость в создании мультидисциплинарного алгоритма ведения пациентов с хирургическими заболеваниями поджелудочной железы, где акцент будет сделан на своевременном выявлении и коррекции как эндо- так и экзокринной недостаточности. Также необходимо отметить потребность в структурированном обучении пациентов с заболеваниями поджелудочной железы, программа которого должна быть подготовлена командой специалистов: хирургов, гастроэнтерологов и эндокринологов.

Последним важнейшим вопросом, также требующим альянса хирурга, реаниматолога, эндокринолога и гастроэнтеролога, является ведение пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии. Сама по себе эта сложнейшая хирургическая операция длится несколько часов и может быть выполнена только высококвалифицированными хирургами, помимо этого, ведение раннего послеоперационного периода до сих пор имеет ряд пробелов, связанных со сроками начала энтерального питания и его объемами, методами коррекции гипергликемии, которые отчетливо зависят от того, был ли у пациента СД до операции или нет.

Колоссальное значение имеет обучение пациентов, прежде всего тех, кто не имел СД до момента оперативного вмешательства. Особенное внимание стоит уделять обучению пациентов после обширных резекций или панкреатэктомии, поскольку крайне лабильное течение такого СД требует серьезных навыков самоконтроля, подсчета углеводов, профилактики и купирования гипогликемий [139]. Также эти пациенты имеют тяжелую ЭНПЖ [238], которая также нуждается в пожизненной коррекции. Таким образом, пациент на момент выписки из стационара должен не только решить насущную хирургическую проблему, но и быть обучен по структурированной программе с участием хирурга, гастроэнтеролога и эндокринолога.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено на клинической базе ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (отделение хирургии печени и поджелудочной железы, отделения экстренной хирургии, отделения анестезиологии и реанимации и отделение эндокринологии) и кафедре эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования.

Тип исследования– когортное смешанное (про- и ретроспективное) нерандомизированное исследование.

В работу включены несколько групп пациентов в возрасте 18-80 лет, проходивших лечение в стационаре с 2016 по 2022 год.

Первую группу составили пациенты с диагнозом панкреонекроз с вовлечением менее 30% и 30-50% объема паренхимы железы («Модель- 1, 2 или 3»). Пациенты с панкреонекрозом были набраны в ретроспективную (75 пациентов) и проспективную (92 пациента) группы. Пациенты обследованы дважды: в ретроспективной группе- в период стационарного лечения по поводу острого панкреатита с 2016г по 04.2021г. и повторно в период с 04.2021 по 12.2022г., в проспективной группе- в период стационарного лечения с 04.2021 по 06.2022г. и повторно через 6 месяцев- с 10.2021 по 12.2022г.

Клинико-инструментальное моделирование в раннюю фазу панкреонекроза проводили на основании разработанной в хирургической клинике Боткинской больницы под руководством академика Шабунина А.В. методики, согласно которой выделяют 4 основных модели:

– «Модель-1»: по данным МСКТ объем некроза поджелудочной железы <30% или не определяется; имеется парапанкреатический инфильтрат, жидкостные парапанкреатические скопления;

– «Модель-2»: по данным МСКТ объем некроза поджелудочной железы 30–50%, локализация в дистальных отделах поджелудочной железы (хвост и тело); инфильтрат в левых отделах забрюшинной клетчатки («левый тип»);

– «Модель-3»: по данным МСКТ объем некроза поджелудочной железы 30–50%, локализация в проксимальных отделах поджелудочной железы (головка); инфильтрат правых отделов забрюшинной клетчатки («правый тип»);

– «Модель-4»: по данным МСКТ объем некроза поджелудочной железы более 50%, локализация в проксимальных и дистальных отделах поджелудочной железы; инфильтрат в правых и левых отделах забрюшинной клетчатки («смешанный тип»)
(Рисунок 16).

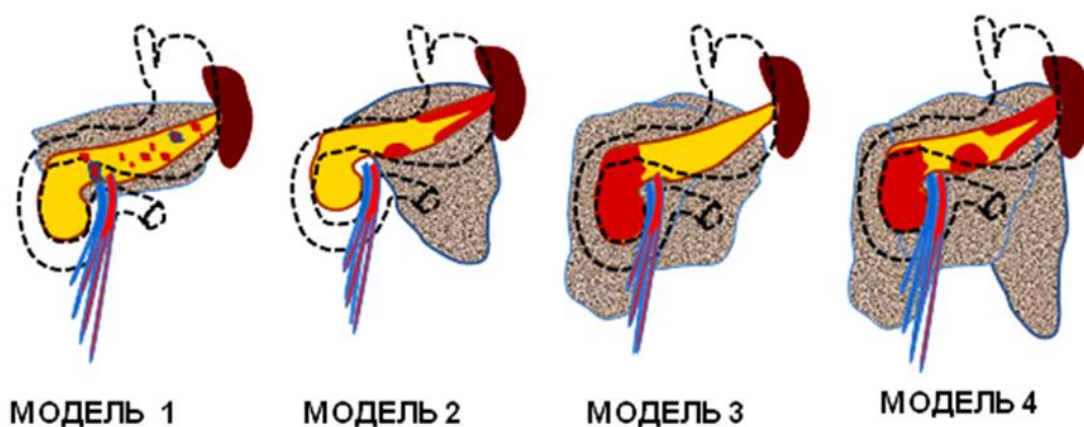


Рисунок 16 – Клинико-морфологические модели панкреонекроза [239; 240]

В исследование включены пациенты, соответствующие «Моделям- 1,2 и 3», при этом пациенты, соответствующие «Модели-1» составили группу мелкоочагового панкреонекроза, а соответствующие «Моделям 2 и 3»- средне-очагового панкреонекроза. Пациенты с наиболее тяжелыми формами панкреонекроза- крупноочаговым панкреонекрозом проксимальной части ПЖ или панкреонекрозом с поражением вирсунгова протока, соответствующие «Моделю-4», не включены в исследование в связи с высокой летальностью в ранние сроки от момента возникновения заболевания и небольшим количеством таких пациентов.

Ввиду невозможности проведения перорального глюкозотолерантного теста у пациентов с острым заболеванием, в период госпитализации диагноз СД устанавливался на основании следующих критериев:

а) СД не установлен ранее, но $HbA1c \geq 6,5\%$ при нормальном уровне гемоглобина крови и зафиксированной хотя бы однократно гипергликемии натощак 7 ммоль/л и более или $11,1 \text{ ммоль/л}$ и более в любое время после стихания острого воспалительного процесса или данных о глюкозе венозной плазмы натощак 7 ммоль/л и более, зафиксированных в амбулаторной карте;

б) при минимум дважды зафиксированной гликемии более 7 ммоль/л при анализе амбулаторной карты или выписных эпикризов из стационаров (при плановых госпитализациях по поводу хронического соматического заболевания, гипергликемия в период госпитализации по поводу острого заболевания не рассматривалась);

в) диагноз СД установлен ранее, что подтверждается записями в амбулаторной карте или, при ее отсутствии, фактом применения сахароснижающих препаратов.

Вторую, наиболее многочисленную группу, составили 189 пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (ХКП), которые были разделены на 4 подгруппы в зависимости от вида лечения:

- консервативное;
- панкреатодуоденальная резекция;
- дистальная резекция;
- дренирующие операции (панкреатоеюностомия, операция Фрея, цистопанкреатовирсунгоеюностомия, цистогастроанастомоз).

Все пациенты в течение длительного времени наблюдались по поводу ХКП и хотя бы 1 раз были госпитализированы в хирургические отделения ММНКЦ им. С.П. Боткина в период с 2016 по 04.2021. Повторное обследование согласно протоколу исследования проведено в период с 04.2021 по 12.2022 г.

Всем пациентам группы ХКП, а также пациентам ретроспективной группы панкреонекроза проведена комплексная оценка состояния углеводного обмена: определение глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина

сыворотки крови, при нормогликемии – стандартный ОГТТ с 75 граммами глюкозы. Также проведена оценка липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, мочевую кислоту). У пациентов с установленным на момент поступления СД проведен анализ получаемой ими сахароснижающей терапии с оценкой ее эффективности по уровню гликированного гемоглобина, а также безопасности (уровень АЛТ, ГГТ, креатинина, мочевины, липазы, амилазы панкреатической).

Помимо этого, для оценки экзокринной функции поджелудочной железы у 60 пациентов группы ХКП с анамнезом заболевания более 5 лет взят анализ кала на панкреатическую эластазу-1 (ПЭ-1). При выявлении внешнесекреторной недостаточности средней (ПЭ-1- 100-200 мгк/г) или тяжелой степени (ПЭ-1<100 мгк/г) назначена терапия полиферментными препаратами. 24 пациентам с тяжелым внешнесекреторным дефицитом и 24 здоровым добровольцам был проведен тест с пищевой нагрузкой с оценкой С-пептида и глюкозы исходно, через 1 и через 2 часа после приема стандартизированного медицинского питания.

Третью группу составили 142 пациента с диагнозом «рак поджелудочной железы» (РПЖ). Изначально эти пациенты госпитализировались с установленным диагнозом РПЖ с целью проведения хирургического лечения в объеме ПДР или ДР или с клинической картиной механической желтухи, в процессе обследования им был установлен диагноз РПЖ и было запланировано оперативное лечение. Однако, при подготовке к плановой операции оказалось, что у 33 пациентов хирургическое лечение не показано/сопряжено с высоким риском из-за сопутствующих заболеваний. Поскольку эти пациенты уже были включены в настоящее исследование, они тоже находились под наблюдением и составили группу консервативного лечения. Все пациенты группы РПЖ были обследованы исходно при поступлении в хирургические отделения и через 6 месяцев после проведенного оперативного лечения или динамического наблюдения. Все пациенты группы консервативного лечения получали химиотерапию по схеме FOLFIRINOX.

У пациентов проспективных групп- панкреонекроза и рака поджелудочной железы- проведено сравнение основных показателей углеводного обмена (глюкоза,

гликированный гемоглобин, соотношения С-пептид/глюкоза, инсулин (за исключением пациентов на инсулинотерапии), глюкагон, метаболических параметров (АЛТ, мочева кислота, липидный профиль), а также ТТГ исходно и через 6 месяцев после выписки из стационара (после проведенного оперативного лечения или динамического наблюдения).

При повторном обследовании было оценено соотношение С-пептид/глюкоза, взят анализ крови на глюкагон, гликированный гемоглобин. При уровне глюкозы 5,7-6,9 ммоль/л и/или гликированном гемоглобине 5,7-6,4% дополнительно проведен стандартный ОГТТ с 75 граммами глюкозы.

У пациентов с установленным диагнозом СД обновлена информация о сахароснижающей терапии и оценены те же лабораторные параметры. Исключение составили пациенты, находящиеся на инсулинотерапии, у них уровень инсулина крови не оценивали и не определяли индекс НОМА-IR.

У пациентов без диагностированных нарушений углеводного обмена дополнительно проведен стандартный ОГТТ с 75 граммами глюкозы через 6 месяцев.

Всего в основные группы включены 498 человек.

С целью определения порогового уровня стимулированного С-пептида, при котором целесообразно инициировать ПССП, 49 пациентам с ДЭП различного генеза, исходно получавшим базис-болюсную моноинсулинотерапию, с повышением стимулированного С-пептида в 2 раза и более была инициирована терапия ПССП. Необходимо отметить, что у данных пациентов не было противопоказаний к назначению метформина, иНГЛТ2, иДПП4 и ПСМ.

Для выявления различий между СД1 и ДЭП проведено сравнение соотношения С-пептид/глюкоза у пациентов с установленным диагнозом ДЭП со стажем не менее 5 лет с соотношения С-пептид/глюкоза пациентов с СД1 со стажем не менее 5 лет, для чего в исследование были включены 20 пациентов с СД1.

Последняя часть работы представляет собой группу пациентов после ТДПЭ, которую проводили в большинстве случаев по поводу внутипротоковой муцинозной папиллярной опухоли (ВМПО). Поскольку данная операция относится к редким

вариантам хирургических вмешательств, в группу включено всего 20 пациентов. Оценены дозы базального и прандиального инсулина или суточная дозы для пациентов на помповой инсулинотерапии, а также потребность в заместительной ферментной терапии (ЗФТ). Также разработан алгоритм ведения пациентов на разных этапах послеоперационного периода. Помимо этого, пациентам периоперационно проведено непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) с оценкой вариабельности гликемии (НМГ начиналось на 2-3 суток до операции и проводилось в течение 14 дней или до момента выписки пациента из стационара).

Все пациенты были обучены по разработанной нами программе «Структурированное обучение пациентов с сахарным диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы» [241] и имели четкие рекомендации по ЗФТ и индивидуально подобранной схеме инсулинотерапии. Обучение проводилось, начиная раннего послеоперационного периода, вначале в отделении хирургии, а затем в отделении эндокринологии. Благодаря такому подходу пациенты были высоко мотивированы на соблюдение сложной схемы лечения.

Критерии невключения в исследование:

- факторы, исключающие возможность выполнения оперативного лечения (обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, беременность, тяжелые психические расстройства, необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, тяжелая печеночная или почечная недостаточность);

- пациенты с клинически значимыми проявлениями интеркуррентного заболевания;

- возраст пациентов менее 18 лет и более 80 лет;

- отказ от проведения обследования.

Критерии исключения:

- пациенты, отказавшиеся от участия в клиническом исследовании

- пациенты с панкреонекрозом, соответствующие «модели 4»

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы исследования

У пациентов проспективной и ретроспективной групп были собраны анамнез, жалобы, данные о возрасте и поле.

Физикальное обследование пациентов включало измерение роста и массы тела, с последующим расчетом ИМТ по формуле Кетле (1869 г.): $ИМТ = \frac{кг}{м^2}$ (вес в кг и рост в м²). У пациентов, умерших на момент исследования или не явившихся лично на прием, данные о росте и массе тела получены методом телефонного интервью или из стационарной/амбулаторной карты.

Помимо этого, с целью оценки функциональных резервов β -клеток у пациентов с ХКП и тяжелым дефицитом ПЭ-1 мы использовали «золотой стандарт» – тест со смешанной пищей [242]. А отличие от ОГТТ тест со смешанной пищей вызывает более физиологичный инсулиновый ответ. Поскольку секреция инсулина регулируется не только глюкозой, но и другими нутриентами, в частности, белками и жирами, тест со смешанной пищей в большей степени стимулирует секрецию инсулина по сравнению с ОГТТ. Таким образом, данный тест является оптимальным методом оценки инсулин-секретирующей способности β -клеток.

24 пациентам с ХКП и уровнем ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм и 24 здоровым добровольцам был проведен тест со смешанной пищей (с 7 до 10 утра после 10-16-часового ночного голодания). Проводили забор крови на С-пептид и глюкозу, затем пациент выпивал 200 мл жидкого питания (Resource Clinutrien Junior Nestle) с содержанием 41,2 граммов углеводов (4 хлебные единицы) из которых 9 граммов составляет сахароза, 0,6 граммов – лактоза, остальное – сложные углеводы, 12,4 граммов жира, 6 граммов белка. Далее проводился забор крови на глюкозу и С-пептид через 60 и 120 минут. В течение периода теста у пациента была минимальная физическая активность, запрещалось употребление чая, кофе, жевательной резинки, а также курение [243].

В качестве контрольной группы, с целью оценки паттерна секреции инсулина у здоровых людей и динамики глюкозы, были приглашены здоровые добровольцы 24-25 лет с нормальной массой тела, с целевыми показателями гликированного гемоглобина (менее 5,7%) и глюкозы (менее 5,7 ммоль/л), не имеющие в анамнезе нарушений углеводного обмена. Исходя из полученных данных на здоровых добровольцах, с целью оценки β -клеточной функции и определения возможности назначения ПССП пациентам с ДЭП различного генеза был проведен тест со смешанной пищей. Поскольку у здоровых добровольцев уровень С-пептида повышается в среднем в 2,9 раза через час после пищевой нагрузки, а у пациентов с облигатной потребностью в инсулине только в 1,9 раза, мы предположили, что хотя бы двукратного повышения С-пептида в ходе теста будет достаточно для возможного назначения ПССП группы секретогогов (ПСМ, иДПП4) в монотерапии или комбинации. Исходя из этого предположения, 49 пациентам, у которых отмечено нарастание С-пептида в ходе теста в 2 раза и более назначались ПССП с оценкой эффективности терапии в стационарных условиях. Эффективность рассматривалась как достижение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена на основании 7-точечного профиля.

С целью оценки эндогенной секреции инсулина использовалось расчетное соотношение С- пептид (пмоль/л)/глюкоза (мг/дл), являющееся достоверным и хорошо стандартизированным лабораторным методом. Соотношение С- пептид/глюкоза более 5 соответствует сохранной инсулин-продуцирующей функции ПЖ, 2-5 – умеренно сниженной и менее – 2 – значимо сниженной. С целью определения данного показателя проводился пересчет С- пептида и глюкозы в иные единицы измерения: С- пептид – 1 нг/мл = 331 пмоль/л, глюкоза 1 ммоль/л = 18 мг/дл [244].

2.2.2 Лабораторные методы исследования.

Оценка показателей углеводного, липидного и пуринового обменов

Взятие крови проводилось из кубитальной вены строго натощак (время от последнего приема пищи не менее 8 и не более 14 часов). Анализ выполнялся на автоматическом биохимическом анализаторе модульного типа Olympus AU 5800 (США) с применением оригинальных наборов от производителя (Таблица 4). Также проводился стандартный общий анализ мочи с оценкой уровня кетоновых тел.

Таблица 4 – Референсные значения и единицы измерения показателей углеводного, липидного и пуринового обменов

Паспортное наименование показателя	Единица измерения	Референсное значение показателя	Наименование анализатора
Глюкоза	ммоль/л	4,1 – 5,9	Olympus AU 5800
Кетоны в моче	ммоль/л	не обнаружено	Sysmex UC-3500
Холестерин	ммоль/л	3 – 5,2	Olympus AU 5800
Триглицериды (ТГ)	ммоль/л	0 – 1,7	Olympus AU 5800
ХС ЛПВП	ммоль/л	0,9 – 1,9	Olympus AU 5800
ХС ЛПНП	ммоль/л	0 – 3,3	Olympus AU 5800
Креатинин	мкмоль/л	72-127	Olympus AU 5800
Мочевая кислота	мкмоль/л	150-350	Olympus AU 5800
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	ЕД/л	0 – 50	Olympus AU 5800
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	ЕД/л	0 – 50	Olympus AU 5800
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)	ЕД/л	0 – 38	Olympus AU 5800

Продолжение таблицы 4

Паспортное наименование показателя	Единица измерения	Референсное значение показателя	Наименование анализатора
Альфа-амилаза	ЕД/л	0 – 53	Olympus AU 5800
25 (ОН) витамин Д	нг/мл	30 – 100	ARCHITECT i1000sr
Витамин В12	пг/мл	133 – 675	UniCel DxI 800
ТТГ	мкМЕ/мл	0,34 – 5,6	UniCel DxI 800
Мочевина	Ммоль/л	2,5-8,3	Olympus AU 5800

Исследование показателя гликированного гемоглобина выполнялось на автоматической системе капиллярного электрофореза Capillarys-2 Flex Piercing 2184, Sebia (Франция). Референсные значения для гликированного гемоглобина – 4-6,5%.

Определение уровня С-пептида и свободного инсулина проводилось на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Mindray CL – 2000i (Китай). Референсные значения для С-пептида – 0-6 (нг/мл), для свободного инсулина – 2-23 (мкМЕ/мл).

Исследование уровня глюкагона проводилось с помощью набора UK090 Glucagon EIA (Япония) с использованием метода поликлональных антител к глюкагону (19-29), синтетического панкреатического глюкагона (в качестве стандарта антигена) и биотинилированного глюкагона (в качестве меченного антигена для измерения уровня мышинового или человеческого глюкагона в плазме). Данный метод высокоспецифичен по отношению к панкреатическому глюкагону. Диапазон измеряемых значений – 41-10,000 пг/мл. Референсные значения для глюкагона не разработаны.

Анализ уровня панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1) выполнялся методом ИФА с использованием поликлональных антител, распознающих эпитопы эластазы (Bioserv Diagnostics GmbH, Германия). В норме уровень ПЭ-1 должен составлять не менее 200 мкг/г кала. При легкой степени панкреатической недостаточности

наблюдаются значения в диапазоне от 100 до 200 мкг/г, при тяжелой недостаточности – менее 100 мкг/г.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Для установления диагноза «острый деструктивный панкреатит» (панкреонекроз) использовались визуализирующие методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ). УЗ-исследование выполнялось на ультразвуковой системе премиального класса Phillips Epiq 7 (США). В ходе исследований изучались такие параметры, как увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров поджелудочной железы; наличие свободной жидкости в брюшной полости.

КТ органов брюшной полости проводилась для уточнения локализации и определения зоны деструкции при панкреонекрозе, оценки необходимости выполнения дренирующих или saniрующих вмешательств. Исследование выполнялось на компьютерном томографе Philips Ingenuity Elite 128-срезовой конфигурации (США), дополнительно проводилось внутривенное контрастирование. Применялся стандартный протокол КТ для исследования органов брюшной полости.

Диагноз острого панкреатита устанавливается на основании сочетания минимум двух из следующих признаков: характерная клиническая картина, гиперферментемия, типичные патологические изменения, определяемые при УЗИ и КТ [93]:

а) типичная клиническая картина (интенсивные некупируемые спазмолитиками боли опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота), анамнестические данные употребление алкоголя, острой пищи или наличие ЖКБ в анамнезе и др.);

б) характерные признаки панкреонекроза по данным УЗИ и КТ: увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров поджелудочной железы;

наличие свободной жидкости в брюшной полости, отсутствие накопления контрастного вещества в зоне некроза при выполнении КТ;

в) гиперферментемия (гиперамилаземия или гиперлипаземия), превышающая верхнюю границу нормы в три раза и более.

Модель панкреонекроза определялась двумя независимыми экспертами-хирургами, работающими в отделении хирургии печени и поджелудочной железы, в исследование включены пациенты, соответствующие «Модели- 1, 2 и 3».

2.2.4 Непрерывное мониторирование гликемии системой флэш-мониторинга

Пациентам группы ТДПЭ, было проведено непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) системой FreeStyle Libre (Abbot, Великобритания).

Система НМГ FreeStyle Libre состоит из сканера FreeStyle Libre и датчика FreeStyle Libre, который предназначен для измерения уровня глюкозы в интерстициальной жидкости с помощью электрохимического сенсора и связанных с ним электронных компонентов.

Датчик FreeStyle Libre устанавливался на тело пациента за 1-2 дня до дня планируемого оперативного вмешательства. Прикрепление датчика осуществлялось на заднюю поверхность плеча (в зоне без рубцов, родинок, растяжек и припухлостей). Выбранное место на плече обрабатывалось спиртовым тампоном, и затем, дождавшись полного высыхания кожи, датчик устанавливался с помощью аппликатора.

При регистрации быстрых изменений показателей гликемии осуществлялось дополнительное измерение глюкозы крови из пальца с помощью глюкометра для минимизации погрешностей содержания глюкозы в интерстициальной жидкости.

Все данные, хранящиеся в оперативной памяти сканера FreeStyle Libre, были выгружены на персональный компьютер с помощью программного обеспечения LibreView.

2.2.5 Статистические методы обработки результатов

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-

Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

С целью построения «дерева принятия решений» проведен статистический анализ данных на персональном компьютере на языке программирования Python 3.10.0 с использованием библиотек pandas, matplotlib, scikit-learn.

В начале данные были разделены на зависимые и переменные, где в роли зависимых выступали выписанные препараты, а в роли переменных – предварительно взятые анализы пациентов. Выписанные препараты принимают логический тип данных (Правда / Ложь), где «Правда» обозначает, что препарат используется в лечении, а «Ложь» означает, что препарат в лечении не используется.

Далее была написана функция по вычислению и генерации редких значений, зависимых с целью получения более сбалансированной выборки.

Выборку разделили на две части: тренировочную и валидационную в соотношении 3 к 1 с целью оценки результатов обученной модели. Тренировочная выборка использована в обучении модели классификации, для вычисления зависимостей. Модели переданы переменные (анализы) и выбранные на их основе зависимые (лекарственные препараты).

Затем на тренировочных данных обучили около 20 моделей классификации, с различным параметром глубины, который отвечает за максимальное количество проверок, которое может потребоваться алгоритму для принятия решения.

В последующем введены параметры оценки точности моделей: точность и f1-score. Точность вычислена делением верных ответов на общее количество проверок. F1-score – это метрика для вычисления точности модели при неравномерном

распределении классов. Рассматриваемые метрики основаны на использовании следующих исходов: истинно положительные (TP), истинно отрицательные (TN), ложно положительные (FP) и ложно отрицательные (FN) и высчитываются по формуле:

$$F1 = \frac{2 * \text{точность} * \text{отзыв}}{\text{точность} + \text{отзыв}}. \quad (2.1)$$

Где:

$$\text{Точность} = \frac{TP}{TP + FP}, \quad (2.2)$$

$$\text{Отзыв} = \frac{TP}{TP + FN}. \quad (2.3)$$

Среди полученных 20 моделей, выбрана та, которая показывает лучшие показатели f1-score и точности. У полученной модели извлекли параметры и последовательность принятых решений. Параметры принятия решений получены при помощи метода `sklearn.tree`. Визуализация этих параметров выполнена при помощи метода `maplolib.pyplot`.

Результаты собственных исследований

Глава 3. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов, перенесших панкреонекроз «Модель- 1,2 и 3». Зависимость исходов от объема панкреонекроза и его кратности (впервые возникший или повторный)

В группу включено 167 пациентов, 92 в проспективной и 75 в ретроспективной группах. Обращает внимание, что 70,1% из них составляют мужчины (117 человек).

Оценивались такие показатели, как «Модель» панкреонекроза, кратность заболевания (первичный/повторный), проведение saniрующих операций, наличие СД до эпизода панкреонекроза (Таблица 5).

Ниже приведены основные характеристики группы панкреонекроза.

Таблица 5 – Основные характеристики группы панкреонекроза

Показатели	Категории	абс.	%
1	2	3	4
Пол	женский	50	29,9
	мужской	117	70,1
группа	проспективная	92	55,1
	ретроспективная	75	44,9
Вид лечения	Консервативное	102	60,4
	Санационные вмешательства	43	26,2
	дистальная	3	2,4
	тотальная	1	0,6
	некрсеквестрэктомия	18	10,4

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
Кратность панкреонекроза впервые/повторно	впервые	98	62,4
	повторно	59	37,6
«Модель» панкреонекроза	«Модель-1»	65	39
	«Модель-2 и 3»	102	61

Стоит отметить, что только 60,4% пациентов – 102 человека, получали консервативное лечение. У 39,6% (61 пациент) были проведены санационные операции (дренирование или некрсеквестрэктомия), еще у 5 в отдаленном исходе развился хронический панкреатит, потребовавший в 1 случае панкреатэктомии и в 3 – дистальной резекции.

Было оценено состояние углеводного обмена пациентов проспективной и ретроспективных групп исходно до заболевания и при динамическом контроле (6 месяцев после перенесенного панкреонекроза в проспективной группе и не менее 18 месяцев в ретроспективной) (Таблица 6).

Таблица 6 – Состояние углеводного обмена исходно в зависимости от группы (про- и ретроспективная)

Показатель	Категория	группа		p
		проспективная	ретроспективная	
Нарушение углеводного обмена (СД+предиабет) исходно	нет	73 (81,1)	66 (88,0)	0,227
	есть	17 (18,9)	9 (12,0)	

Таблица 7 – Состояние углеводного обмена при динамической оценке в зависимости от группы (про- и ретроспективная)

Показатель	Категория	группа		p
		проспективная	ретроспективная	
Состояние углеводного обмена	нормогликемия	55 (59,8)	25 (33,3)	0,006*
	предиабет	11 (12,0)	11 (14,7)	
	сд2	8 (8,7)	11 (14,7)	
	ДЭП	18 (19,6)	28 (37,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

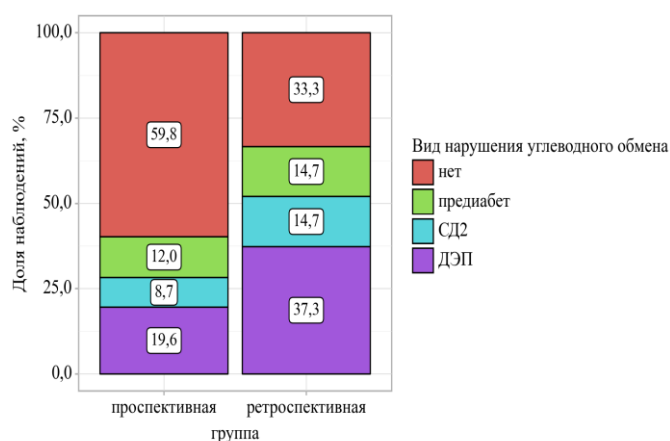


Рисунок 17 – Состояние углеводного обмена при динамической оценке в зависимости от группы (про- и ретроспективная)

Нарушение углеводного обмена до перенесенного панкреонекроза в проспективной группе было установлено у 18,9% пациентов, через 6 месяцев уже у 40,2% пациентов диагностировано какое-либо нарушение углеводного обмена: у 19,6% пациентов выявлен ДЭП, у 12%- нарушенная толерантность к глюкозе, у 8.7%- СД2 (Таблица 7 и Рисунок 17).

В ретроспективной группе исходно нарушение углеводного обмена зафиксировано у 12% пациентов, а при динамическом наблюдении через 18 и более месяцев количество пациентов с различными нарушениями углеводного обмена составляет 66,7% (37,3%- ДЭП, 14,7%- СД2, 11%- НТГ) (Таблица 7 и Рисунок 17).

Необходимо отметить, что у пациентов ретроспективной группы не всегда можно было точно определить исходное состояние углеводного обмена в связи с недостаточным количеством медицинской документации, поэтому нельзя исключить, что исходный процент нарушений углеводного обмена в ретроспективной группе занижен.

С целью оценки динамики соотношения С-пептид /глюкоза с течением времени уровень его был оценен отдельно в про- и ретроспективных группах (Таблица 8 и Рисунок 18).

Таблица 8 – Динамика соотношения С-пептид/глюкоза в зависимости от группы (про- или ретроспективная)

Показатели	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
1	2	3	4	5	6
соотношение С-пептид/глюкоза исходно	проспективная	3,62	1,87 – 6,84	39	0,468
	ретроспективная	3,52	1,44 – 6,81	36	
соотношение С-пептид/глюкоза повторно	проспективная	5,82	3,02 – 8,89	39	<0,001*
	ретроспективная	2,01	0,62 – 5,02	36	

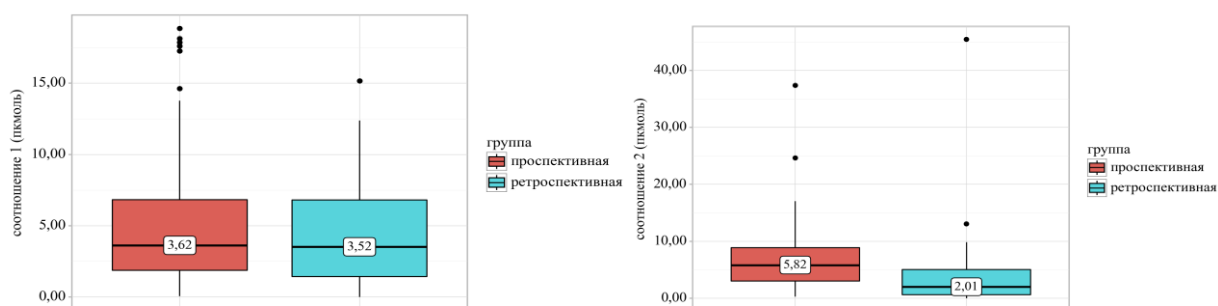


Рисунок 18 – Динамика соотношения С-пептид/глюкоза в зависимости от группы (про- или ретроспективная)

Обращает внимание, что при исходно сопоставимых значениях соотношения С-пептид/глюкоза в про- и ретроспективных группах, отмечен значимо более низкий уровень этого соотношения при динамическом наблюдении ($p < 0,001$). Связано это с тем, что в проспективной группе показатель оценивался через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза и за такой короткий период функция β -клеток не успевает снизиться. Пациенты ретроспективной группы обследованы спустя более длительное время после перенесенного панкреонекроза и отчетливо прослеживается снижение секреторной способности β -клеток с течением времени. Полученные результаты диктуют необходимость динамического наблюдения за состоянием углеводного обмена пациентов после перенесенного панкреонекроза в течение нескольких лет.

С целью оценки факторов, влияющих на риск развития ДЭП у пациентов с панкреонекрозом, был проведен анализ в следующих подгруппах: с вовлечением менее 30% («Модель-1») и 30-50% объема паренхимы железы («Модель 2 и 3»), а также первый/повторный эпизод панкреонекроза.

Всего в группу вошли 65 пациентов «Модели-1» и 102 – «Модели- 2 и 3». Пациенты про-и ретроспективных групп были объединены и взяты результаты, полученные при динамическом контроле (не менее 6 месяцев от момента острого заболевания в проспективной и не менее 18 месяцев в ретроспективной). Мы сочли возможным объединить пациентов про- и ретроспективных групп поскольку в обеих группах острый процесс завершился и уже через 6 месяцев можно оценивать последствия различной по объему деструкции. Помимо этого, при проведении раздельного анализа результатов про- и ретроспективных групп панкреонекроза, соответствующих «Модели-1» и «Моделям- 2 и 3» были получены результаты, полностью сопоставимые с приведенными ниже.

При оценке методов лечения обращает внимание, что у пациентов с панкреонекрозом «Моделей- 2 и 3» чаще проводились различных хирургические вмешательства, это касается как saniрующих операций в раннем периоде, так и резекционных операций в отдаленном периоде. В группе панкреонекроза «Модели-

1» 78,5% пациентов получали консервативное лечение, в группе «Модели- 2 и 3» – менее половины – 48,5% (Таблица 9 и Рисунок 19).

Таблица 9 – Анализ вида лечения в зависимости от «Модели» панкреонекроза

Показатель	Категория	«Модель-1»	«Модель- 2 и 3»	p
Вид лечения	без операции	51 (78,5)	49 (48,5)	<0,001*
	Санационные вмешательства	14 (21,5)	29 (29,3)	
	Дистальная резекция	0 (0,0)	4 (4,0)	
	панкреатэктомия	0 (0,0)	1 (1,0)	
	некрсеквестрэктомия	0 (0,0)	19 (17,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате сопоставления вида лечения в зависимости от типа панкреонекроза, были установлены существенные различия между группами мелко- и среднеочагового панкреонекроза ($p < 0,001$) (Рисунок 19).

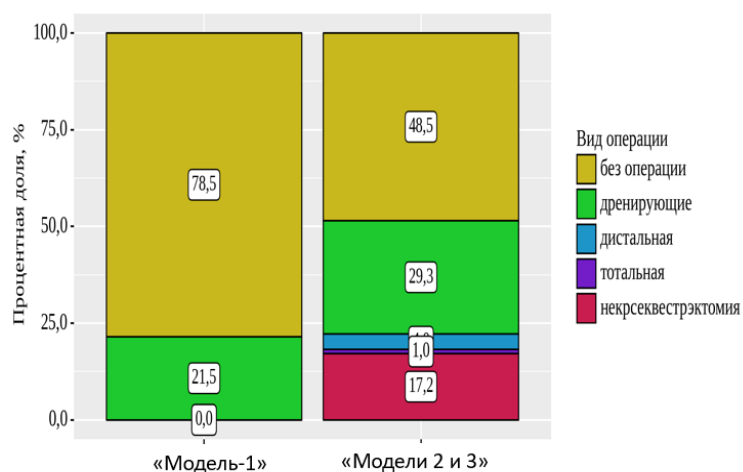


Рисунок 19 – Анализ вида лечения в зависимости от «Модели» панкреонекроза

Помимо этого, проведена оценка ряда показателей углеводного и липидного обмена, все показатели оценены исходно и не менее, чем через 6 месяцев после

панкреонекроза. Учитывая отсутствие различий между группами по всем изучаемым параметрам (за исключением альфа-амилазы) исходно, приведены результаты обследования пациентов объединенной про- и ретроспективных групп во 2 точке (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты обследования пациентов, объединенных про- и ретроспективных групп панкреонекроза «Модели-1» и «Моделей- 2 и 3» не менее, чем через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза

Лабораторный параметр	«Модель-1» Me (Q ₁ – Q ₃) N=42	«Модель 2 и 3» Me (Q ₁ – Q ₃) N=46	p* – различия показателей статистически значимы (при p < 0,05)
1	2	3	4
Базальный С-пептид, нг/мл	1,5 0,60 – 1,97	1,3 0,65 – 2,33	0,839
Инсулин, мЕД/л	5,89 3,69 – 9,11	5,35 3,48 – 10,68	0,902
Индекс НОМА-IR	1,46 0,95 – 1,94	1,4 0,90 – 3,36	0,379
Глюкагон пг/мл	1526,7 518,65 – 2729,22	872,87 466,10 – 2422,1	0,529
Гликированный гемоглобин, %	5,6 5,30 – 6,5	5,9 5,30 – 7,03	0,164
Общий холестерин ммоль/л	4,93 (3,69 – 5,72)	4,02 (3,04 – 4,7)	0,008*
ЛПНП, ммоль/л	3,24 (2,50 – 3,9)	2,7 (2,22 – 3,4)	0,023*
ЛПВП, ммоль/л	0,95 0,68 – 1,23	0,78 0,58 – 0,93	0,026*
Глюкоза, ммоль/л	5,70 (4,94 – 7,80)	6,78 (5,46 – 8,73)	0,041*
Триглицериды, ммоль/л	1,46 1,16 – 1,78	1,55 1,31 – 1,90	0,321
Мочевина, ммоль/л	5,03 3,40 – 6,5	4,74 3,10 – 6,62	0,818
АЛТ ммоль/л	24 19– 42	27 18 – 44	0,718

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4
Креатинин мкмоль/л	72,5 65,8– 88	78,1 64,15 – 91	0,539
Кетоны в моче	0 (0-0)	0 (0-0)	0,229
ТТГ мМЕ/мл	1,76 0,621 – 2,81	1,365 0,632 – 2,575	0,631
Альфа-амилаза исходно ЕД/л	147 55– 227	76 42,5 – 150,5	0,025*
Альфа-амилаза повторно ЕД/л	62 45 – 128	50 32– 78	0,01*
Мочевая кислота мкмоль/л	338,5 294,43 – 406,5	324 272,32 – 367,75	0,196

При оценке параметров липидного профиля обращает внимание более низкий уровень как общего холестерина, так и его фракций – ЛПВП и ЛПНП в группе средне-очагового панкреонекроза. Клиническое значение имеющихся различий требует уточнения. В литературе имеется большое количество данных о повышении сердечно-сосудистого риска у пациентов с некомпенсированной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы [245], тем не менее, поскольку мы не оценивали внешнесекреторную недостаточность в данной ветви исследования, судить о ней можно только по косвенным имеющимся признакам, а именно активности альфа-амилазы.

Действительно уровень альфа-амилазы существенно снизился в обеих группах после перенесенного панкреонекроза. В работах ряда авторов показана роль альфа-амилазы, как маркера внешнесекреторной недостаточности [246].

Несмотря на существование более точных методов диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, таких как определение ПЭ-1 кала, они не всегда доступны, тогда как определение альфа-амилазы до сих пор широко используется при проведении рутинного биохимического анализа крови. Показано, что уровень альфа-амилазы находится в

обратной связи с показателями гликемии при СД, отражая нарушение в эндо-экзокринных взаимодействиях островков и ацинарных клеток [247].

При оценке состояния углеводного обмена не менее чем через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза выявлены значимые различия между группами: при панкреонекрозе, соответствующем «Модели-1», нормальные показатели углеводного обмена определялись у 55,5% пациентов, в то время как в группе панкреонекроза, соответствующего «Модели- 2 и 3», – только у 43,1%. ДЭП в группе панкреонекроза, соответствующего «Модели- 2 и 3» развивался у 35,3% пациентов, в группе, соответствующей «Модели- 1» – в два раза реже – 15,4% (Таблица 11).

Таблица 11 – Состояние углеводного обмена в зависимости от «Модели» панкреонекроза

Параметр	Категории	«Модель» панкреонекроза		p
		«Модель- 1»	«Модели- 2 и 3»	
Состояние углеводного обмена	нормогликемия	36 (55,4)	44 (43,1)	0,007*
	предиабет	7 (10,8)	15 (14,7)	
	СД2	12 (18,5)	7 (6,9)	
	ДЭП	10 (15,4)	36 (35,3)	

* – различия показателей статистически значимы (при $p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при сопоставлении вида нарушения углеводного обмена в зависимости от «Модели» панкреонекроза, были выявлены существенные различия ($p = 0,007$) (Рисунок 20).

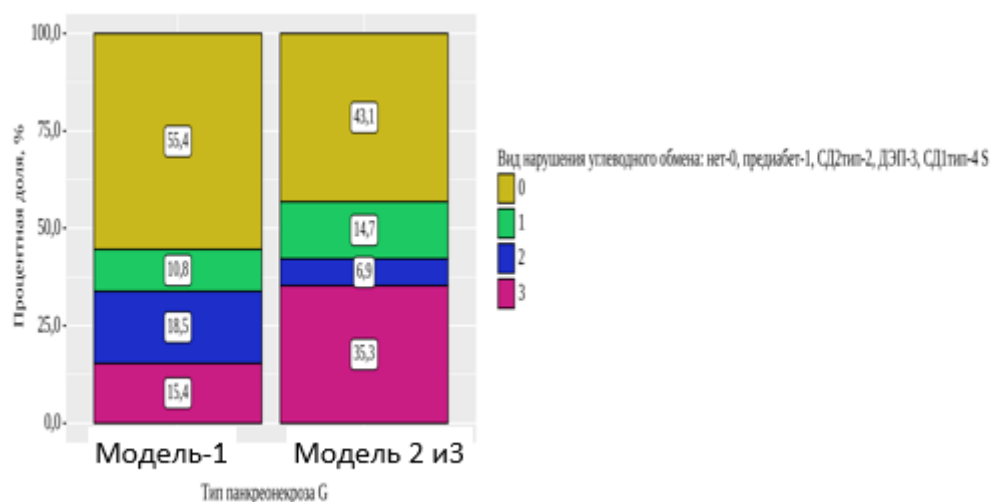


Рисунок 20 – Состояние углеводного обмена в зависимости от «Модели» панкреонекроза

Также проведен анализ сахароснижающей терапии у пациентов с панкреонекрозом. В анализ включены потребность в инсулинотерапии, прием ПССП, таких как метформин, препараты сульфонилмочевины, иНГЛТ2 и терапия, основанная на действии инкретинов (Таблица 12).

Таблица 12 – Сахароснижающая терапия у пациентов групп панкреонекроза «Модели- 1, 2 и 3»

Параметр	Категория	«Модель» панкреонекроза		p	Отношение шансов (ОШ)
		«Модель-1» абс.(%)	«Модель- 2 и 3» абс.(%)		
1	2	3	4	5	6
Прием любых ПССП	нет	8 (36,4)	31 (72,1)	0,005*	ОШ = 0,221; 95% ДИ: 0,074 – 0,661*
	да	14 (63,6)	12 (27,9)		
Инсулинотерапия	нет	16 (72,7)	26 (60,5)	0,328	95% ДИ: 0,569 – 5,343
	да	6 (27,3)	17 (39,5)		

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6
Прием метформина	нет	8 (38,1)	24 (70,6)	0,018*	ОШ = 0,256; 95% ДИ: 0,081 – 0,809*
	да	13 (61,9)	10 (29,4)		
Прием сульфонилмочевины	нет	14 (77,8)	26 (83,9)	0,708	ОШ = 0,673; 95% ДИ: 0,155 – 2,917
	да	4 (22,2)	5 (16,1)		
Прием иНГЛТ-2	нет	12 (66,7)	28 (93,3)	0,04*	ОШ = 0,143; 95% ДИ: 0,025 – 0,812*
	да	6 (33,3)	2 (6,7)		
Прием иДПП4/а-р-ГПП-1	нет	12 (66,7)	27 (93,1)	0,041*	ОШ = 0,148; 95% ДИ: 0,026 – 0,843*
	да	6 (33,3)	2 (6,9)		

* – различия показателей статистически значимы (при $p < 0,05$)

При анализе сахароснижающей терапии обращает внимание, что пациенты, перенесшие панкреонекроз «Модели-1», чаще получают различные ПССП, в частности, метформин, иНГЛТ2, иДПП4/а-р-ГПП1. Имеющиеся различия будут обсуждены в главе, посвященной лечению пациентов с ДЭП.

Таблица 13 – Дозы инсулина на кг массы тела в зависимости от «Модели» панкреонекроза

Показатель	Категория	Доза инсулина (ед/кг)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
«Модель» панкреонекроза	«Модель-1»	0,61 ± 0,22	0,45 – 0,78	19	0,383
	«Модель- 2 и 3»	0,52 ± 0,27	0,36 – 0,67	25	

При оценке суммарной суточной дозы инсулина в зависимости от «Модели» панкреонекроза, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,383$) (Таблица 13).

Далее был выполнен анализ сроков манифестации СД в зависимости от «Модели» панкреонекроза (Таблица 14).

Таблица 14 – Сроки манифестации СД в зависимости от «Модели» панкреонекроза

Показатель	Категория	Срок манифестации СД после панкреонекроза (лет)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
«Модель» панкреонекроза	«Модель-1»	4	0 – 6,25	42	0,022*
	«Модель- 2 и 3»	0	0 – 1	46	

* – различия показателей статистически значимы (при $p < 0,05$)

При сравнении сроков манифестации СД после события в зависимости от типа панкреонекроза, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,022$)

Также оценивался такой параметр как впервые возникший и повторный панкреонекроз. В качестве первого эпизода рассматривался и острый отечный панкреатит. У 98 пациентов был впервые возникший панкреонекроз, у 59 – повторный. В группах первичного и повторного панкреонекроза соотношение «Модель-1»: «Модели- 2 и 3» было примерно одинаковым и составило 0.6:1.

Был выполнен анализ вида нарушения углеводного обмена в зависимости от кратности панкреонекроза (Таблица 15).

Таблица 15 – Состояние углеводного обмена в зависимости от кратности панкреонекроза

Показатель	Категории	Панкреонекроз		р
		впервые	повторно	
Состояние углеводного обмена	нормогликемия	41 (41,8)	32 (54,2)	0,375
	предиабет	16 (16,3)	5 (8,5)	
	СД2	11 (11,2)	6 (10,2)	
	ДЭП	30 (30,6)	16 (27,1)	

При сравнении состояния углеводного обмена в зависимости от кратности панкреонекроза, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,375$).

Из представленных данных следует, что ДЭП развивается примерно у 30% пациентов, перенесших панкреонекроз. При этом в группах первичного и повторного эпизода панкреонекроза/острого панкреатита различий не выявлено (в таблице приведены данные динамического наблюдения- не менее чем через 6 месяцев после события).

При оценке запланированных параметров липидного и углеводного обмена различий между группами первичного и повторного панкреонекроза не выявлено.

Таблица 16 – Результаты обследования пациентов объединенной про- и ретроспективных групп не менее, чем через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза

	Впервые возникший N= 78 Me (Q ₁ – Q ₃)	Повторно N=55 Me (Q ₁ – Q ₃)	p* – различия показателей статистически значимы при p <0,05
1	2	3	4
С-пептид, нг/мл	1,24 0,8 – 2,27	1,25 0,81 – 2,41	0,848
Инсулин, мЕД/л	5,8 2,26 – 10,28	5,29 4,25 – 10,77	0,674
Индекс НОМА-IR	1,86 0,95 – 3,42	1,47 0,97 – 2,52	0,922
Глюкагон пг/мл	1158,8 (508,80 – 1999,70)	798,03 412,17 – 14446,30	0,591
Гликированный гемоглобин, %	5,8 5,28 – 6,90	5,9 5,30 – 6,88	0,767
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 (3,80-5,57)	4,57 (3,78-5,44)	0,795
ЛПНП, ммоль/л	2,81 (2,23-3,65)	2,8 (2,44-3,54)	0,896
ЛПВП, ммоль/л	0,9 (0,77-1,1)	0,93 (0,77-1,11)	0,503
Глюкоза, ммоль/л	6,1 5,30 – 8,21	5,81	0,622
Триглицериды, ммоль/л	1,87 (1,55-2,63)	1,97 (1,46-2,64)	0,865

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4
Мочевина, ммоль/л	4,78 3,11 – 6,12	5,30 3,50 – 7,76	0,217
АЛТ ммоль/л	28,5 (18-40,5)	24 (19-45)	0,986
Креатинин мкмоль/л	75 (67,40-88,1)	75,5 (63,78-94,88)	0,204
Мочевая кислота мкмоль/л	326 279,4– 355,05	338 273,3 – 461,45	0,25
ТТГ мМЕ/мл	1,322 (0,599-2,590)	1,477 (1,390-2,815)	0,239
Альфа-амилаза исходно ЕД/л	90 (49-184,5)	76 (44-169)	0,625
Альфа-амилаза Повторно ЕД/л	54,6 (32,58-85)	59,5 (42,92-85,25)	0,41
Мочевая кислота мкмоль/л	326 (279,4-355,05)	338 (273,3-461,45)	0,25

Таким образом, представленные результаты наглядно демонстрируют, что объем некроза при остром деструктивном панкреатите имеет значение и у пациентов с объемом панкреонекроза 30-50%, выше вероятность развития любых нарушений углеводного обмена по сравнению с пациентами с панкреонекрозом объемом менее 30%. Нарушения углеводного обмена развиваются раньше по времени и чаще требуют применения инсулинотерапии.

Глава 4. Особенности эндо- и экзокринной функции поджелудочной железы у пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом

Хронический панкреатит (ХП) несет с собой множество осложнений, охватывающих практически все системы организма. Одной из наиболее клинически значимых форм этого заболевания является хронический панкреатит с кальцификацией паренхимы ПЖ и/или внутрипротоковыми кальцинатами (ХКП), развивающийся преимущественно на фоне длительного злоупотребления алкоголем. Для ХКП характерно формирование кальцинатов в ткани и протоках поджелудочной железы, грубая структурная перестройка паренхимы с развитием фиброза и атрофии ткани железы. ХКП часто приводит к развитию нарушений углеводного обмена и сопровождается развитием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

В нашем исследовании в группу с хроническим кальцифицирующим панкреатитом включено 189 пациентов. Большую часть – 116 человек (61%) составили мужчины. Пациенты госпитализировались в хирургические отделения стационара как планово, так и экстренно.

В отношении тактики лечения пациенты разделились следующим образом: 103 получали консервативное лечение, 59 пациентам проведены дренирующие операции, 16 – ПДР, 11 – дистальная резекция ПЖ (Таблица 17).

Таблица 17 – Данные о половозрастных характеристиках, виде лечения ХКП и структуре нарушений углеводного обмена

Показатель	Категория	абс.	%
Пол	женский	73	38,6
	мужской	116	61,4
Вид лечения	консервативное	103	54
	ПДР	16	8,6

Продолжение таблицы 17

Показатели	Категории	абс.	%
Вид лечения	Дренирующие операции	59	31,6
	ДР	11	5,9
Состояние углеводного обмена	нормогликемия	59	31,2
	предиабет	41	21,7
	СД2	38	20,1
	ДЭП	45	23,8
	СД1	6	3,2

Из 189 пациентов группы только у 59 пациентов (31,2%) нет нарушений углеводного обмена, у остальных диагностирован предиабет или различные варианты СД. У 41 в результате обследования выявлен предиабет, у 38 пациентов СД 2 типа, у 6 – СД 1 типа, у 45 – ДЭП (Рисунок 21).

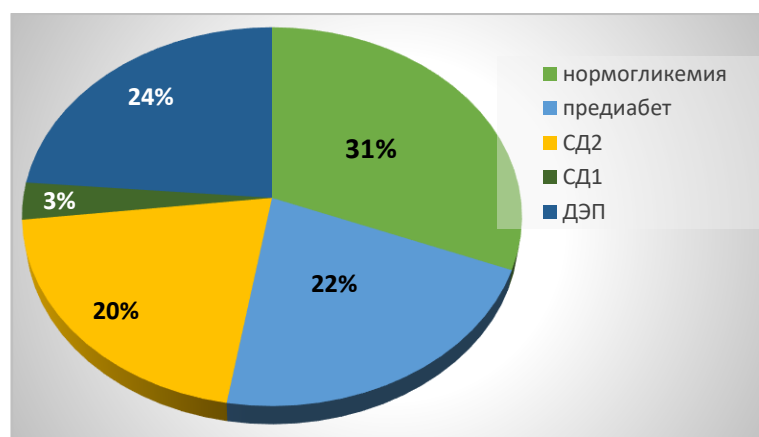


Рисунок 21 – Состояние углеводного обмена у пациентов группы ХКП

Интересным представляется анализ подгруппы пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа. В этой группе 13 из 38 (30%) человек имеют ИМТ менее 25 кг/м². Несмотря на сложности сбора анамнеза в связи с невозможностью, в

большинстве случаев, выявить точные даты дебюта СД и хронического панкреатита, в 8 случаях точно установлено, что панкреатит выявлен за несколько лет до дебюта СД. Также обращает внимание, что 19 пациентов (50%) находятся на инсулинотерапии, что делает вопрос об истинном типе СД актуальным. Также, не вызывает сомнений, что даже при исходно существующем СД2 под влиянием ХКП течение СД меняется и к инсулинорезистентности быстро присоединяется инсулинодефицит. Помимо этого, несомненное влияние оказывает снижение экзокринной функции поджелудочной железы, обусловленный этим нутритивный дефицит и снижение массы тела. На фоне снижения массы тела можно ожидать уменьшение инсулинорезистентности и изменение преобладающего патогенетического механизма развития СД с инсулинорезистентности на инсулинодефицит.

Проведен анализ различных метаболических параметров у пациентов группы ХКП, имеющие какие-либо нарушения углеводного обмена (предиабет, СД 2, ДЭП, СД1) (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели углеводного, липидного обмена, печеночных ферментов, ТТГ и получаемой суточной дозы препаратов панкреатина

Параметр	Предиабет (1) Me (Q ₁ – Q ₃)	СД2 (2) Me (Q ₁ – Q ₃)	ДЭП (3) Me (Q ₁ – Q ₃)	СД1 (4) Me (Q ₁ – Q ₃)	p
Глюкагон пг/мл	1065,14 (744,19 – 1322,28) N=30	1083,25 (565,47 – 1921,38) N=21	709,09 (612,7 – 960,07) N=38	970,73 (772,71 – 1392,72) N=3	0,76
Соотношение С- пептид/глюкоза	2,62 (1,35-3,01) N=30	0,5 (0,23-2,55) N=21	0,63 (0,33-2,23) N=38		<0,001* p ₋₁ < 0,001 p ₃₋₁ <0,001

Продолжение таблицы 18

Параметр	Предиабет Me (Q ₁ – Q ₃) N=41	СД2 Me (Q ₁ – Q ₃) N=38	ДЭП Me (Q ₁ – Q ₃) N=45	СД1 Me (Q ₁ – Q ₃) N=6	p
1	2	3	4	5	6
HbA1c (%)	6,1 (5,9 – 6,1)	8,1 (7 – 9,55)	8,2 (7 – 9,3)	8,35 (7,75 – 9,55)	<0,001* p ₂₋₁ <0,001 p ₃₋₁ <0,001 p ₄₋₁ <0,001
Общ_холестерин (ммоль/л)	4,33 (3,77 – 5,1)	4,46 (3,99 – 5,4)	4,3 (3,45 – 5,2)	3,06 (2,64 – 3,41)	0,042* p ₄₋₂ = 0,028
ЛПНП (ммоль/л)	2,77 (2,39-3,66)	2,71 (1,88-3,64)	2,56 (2,16-3,14)	1,81 (1,49-2,49)	0,067
ЛПВП (ммоль/л)	0,9 (0,8-1) N=41	1,03 (0,79-1,29) N=38	1,05 (0,81-1,48) N=45	1,17 (1,13-1,44) N=6	0,112
Триглицериды (ммоль/л)	1,89 (1,40 – 2,33)	1,75 (1,13 – 2,33)	1,32 (0,92-2,04)	1,1 (0,93-1,36)	0,03*
Мочевина (ммоль/л)	4,5 (3,9 – 6,33)	5,27 (3,72 – 7,34)	5 (4,04 – 7,2)	5,04 (3,05 – 5,09)	0,701
АЛТ (ед/л)	22 (17 – 32)	22,65 (15 – 44,03)	23 (13,5 – 33)	19 (15 – 26)	0,925
АСТ (ед/л)	24,00 (19 – 40)	24,3 (19 – 37,92)	25 (18 – 36)	20,5 (19,00 – 22)	0,491
ГГТ (ед/л)	49 (32 – 65)	46,5 (32,25 – 70)	43 (31 – 100)	38,5 (20,75 – 135)	0,907
Креатинин (мкмоль/л)	76,5 (69 – 87,5)	80,8 (72,08 – 99,5)	72,6 (68 – 89,44)	77,85 (77,35 – 103,55)	0,259

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6
ТТГ мМЕ/мл	1,366 (0,666 – 1,914)	2,02 (1,317 – 3,05)	1,74 (1,09 – 2,52)	1,269 (1,079 – 1,911)	0,029* $p_{2-1} = 0,023$
Альфа-амилаза (ед/л)	67 (48 – 114)	45,5 (28,25 – 87,75)	46 (31 – 58)	60,8 (36,9-85,75)	0,003* $p_{2-1} = 0,022$ $p_{3-1} = 0,002$
Панкреатин (сут. доза) (ЕД)	75000 (40000 – 100000)	100000 (50000 – 150000)	120000 (75000 – 150000)	40000 (40000 – 95000)	0,028* $p_{3-1} = 0,022$
Мочевая кислота (мкмоль/л) М ± SD (95% ДИ)	282,81 ± 60,38 (257,31 – 308,3)	289,85 ± 85,26 (253,84 – 325,85)	284,25 ± 98,73 (253,09 – 315,41)	240,25 ± 93,14 (92,04 – 388,46)	0,77

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении значений глюкагона в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,760$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, обращает внимание более низкий уровень глюкагона в группе ДЭП, что может обуславливать наблюдаемый нами феномен низкой потребности в базальном инсулине у пациентов этой группы.

В результате анализа дозы панкреатина в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,028^*$). У пациентов с ДЭП отмечена наиболее высокая потребность в ферментных препаратах, хотя обращает внимание, что применяемые дозы значительно ниже, чем рекомендованные для пациентов с первичной ферментной недостаточностью, характерной для ХКП [248].

Поскольку при ХКП в процесс хронического воспаления и фиброза вовлекается вся паренхима поджелудочной железы, нарушение внешнесекреторной

функции является одним из наиболее частых проявлений заболевания. С целью оценки внешнесекреторной функции был оценен уровень ПЭ-1 у 60 пациентов, имеющих установленный диагноз ХКП на протяжении не менее 5 лет. Оказалось, что только у 47% пациентов уровень панкреатической эластазы соответствовал норме, у остальных отмечен дефицит тяжелой и умеренной степени (Рисунок 22).

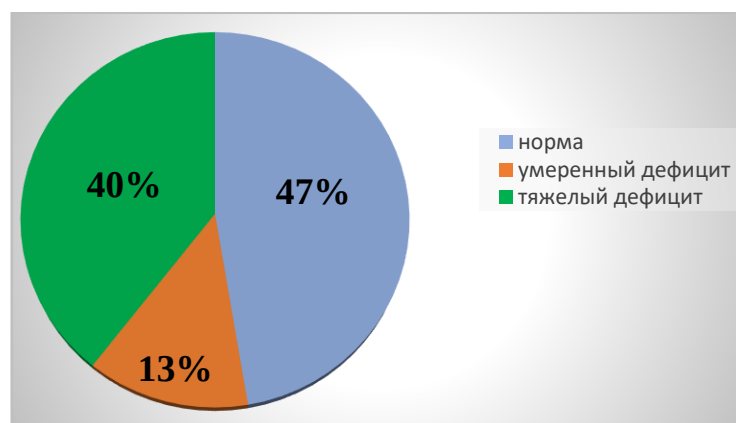


Рисунок 22 – Содержание ПЭ-1 в кале пациентов с ХКП

Особый интерес представляет анализ состояния углеводного обмена в группе пациентов с тяжелым дефицитом ПЭ-1. Из 24 пациентов все имели низконормальную массу тела, находились на моноинсулинотерапии, причем отмечена крайне низкая потребность в препаратах экзогенного инсулина 0,15-0,25 ЕД/кг массы тела на фоне приема низких доз ферментных препаратов и, как правило, нефизиологичных таблетированных форм [248]. Обращает внимание, что при добавлении препаратов ферментов в мини-микросферах в адекватной заместительной дозе (40000-50000 ЕД на прием пищи и 25000 ЕД на перекусы) потребность в инсулине быстро увеличивается и достигает физиологических значений. Это наблюдение позволяет выделить пациентов с низкой или прогрессивно снижающейся массой тела, неадекватно низкой потребностью в препаратах экзогенного инсулина, низким соотношением С-пептид/глюкоза, имеющих, в большинстве случаев, поливитамино-минерально-белковый дефицит, в группу обязательной оценки экзокринной функции поджелудочной железы. В

нашем исследовании все эти пациенты имели длительный анамнез злоупотребления алкоголем.

24 пациентам с тяжелым внешнесекреторным дефицитом и 24 здоровым добровольцам был проведен тест с пищевой нагрузкой с оценкой С-пептида и глюкозы исходно, через 1 и через 2 часа (Таблица 19 и Рисунок 23).

Таблица 19 – Динамика глюкозы (ммоль/л) и С-пептида (нг/мл) в ходе теста с пищевой нагрузкой у пациентов с уровнем ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм и здоровых добровольцев

Me (Q ₁ – Q ₃)	Здоровые добровольцы N=24	Пациенты с ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм N=24	p
Глюкоза исх.	4,9 (4,3-5,2)	7,28 (6,4-8,8)	<0,001
Глюкоза 60 мин	4,5 (4,1-5,4)	16,4 (13,1-19,0)	<0,001
Глюкоза 120 мин	4,97 (4,4-5,4)	14,5 (12,4-18,9)	<0,001
С-пептид исх.	1,4 (0,9-1,6)	0,5 (0,29-0,75)	<0,001
С-пептид 60 мин.	4,1 (3,6-5,2)	0,9 (0,5-1,4)	<0,001
С-пептид 120 мин	3,5 (2,8-4,2)	0,9 (0,75-1,78)	<0,001

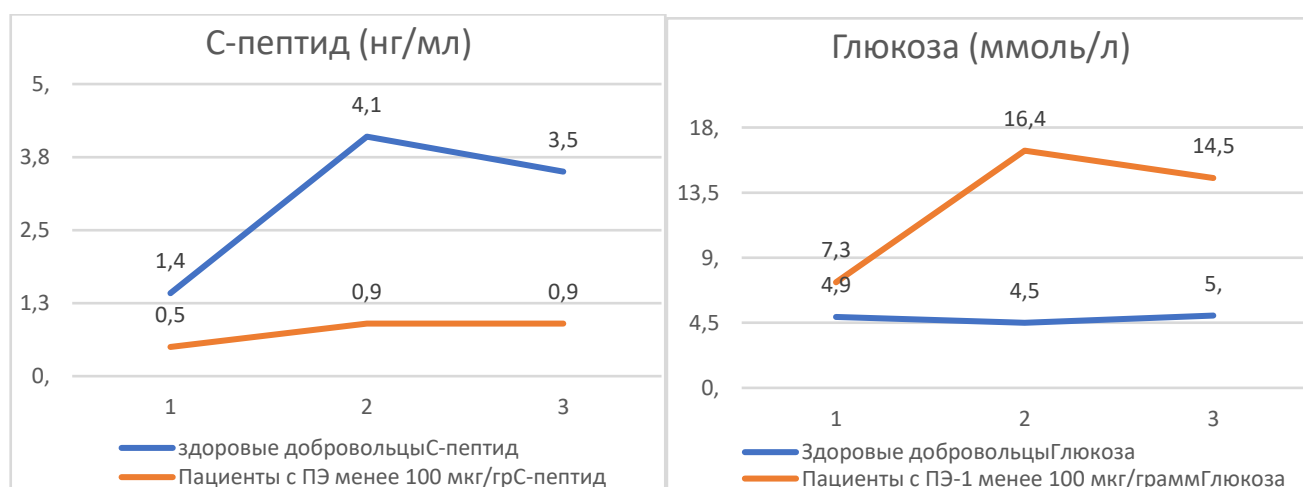


Рисунок 23 – Динамика глюкозы и С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой у пациентов с уровнем ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм и здоровых добровольцев

На представленных графиках обращает внимание, что в норме на фоне быстрого нарастания уровня С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой уровень глюкозы практически не меняется и остается в пределах низконормальных значений. При тяжелой внешнесекреторной недостаточности у пациентов с ХКП определяется незначительное повышение уровня С-пептида, что сопровождается выраженной гипергликемией. Различия в уровне С-пептида и глюкозы достигают статистической значимости во всех точках теста.

С целью оценки степени нормального прироста С-пептида и определения отрезной точки для назначения ПССП проведен расчет, во сколько раз в норме увеличивается С-пептид в ходе теста (Рисунок 24).

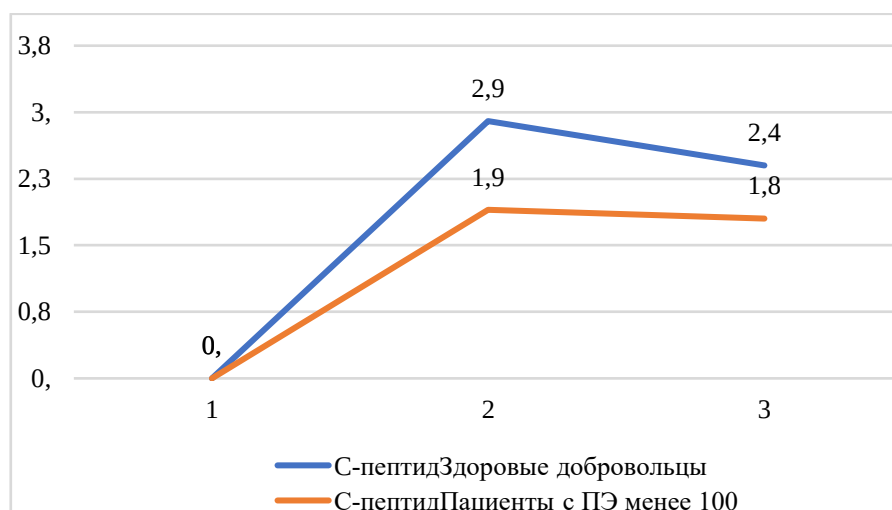


Рисунок 24 – Динамика С-пептида у пациентов с ПЭ-1 менее 100 мкг/гр и здоровых добровольцев в ходе теста с пищевой нагрузкой

Установлено, что у здоровых добровольцев уровень С-пептида увеличивается на пике в 2,9 раза, в то время как у пациентов с тяжелым внешнесекреторным дефицитом – только в 1,9 раза. Таким образом, недостаточный для поддержания гомеостаза глюкозы прирост С-пептида в ответ на пищевые стимулы является основной причиной развития ДЭП у пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом.

Учитывая, что уровень ПЭ-1 отражает внешнесекреторный дефицит ферментов поджелудочной железы, а также степень повреждения паренхимы

железы, в который вовлекаются и панкреатические островки, проведен анализ взаимосвязи между уровнем ПЭ-1 и соотношением С-пептид/глюкоза.

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи ПЭ-1 и соотношения С-пептид/глюкоза (Таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционный анализ взаимосвязи ПЭ-1 (мг/кг) и соотношения С-пептид/глюкоза

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Панкреатическая эластаза-1 (мг/кг) – соотношение С-пептид/глюкоза	0,448	Умеренная	0,042

При оценке связи соотношения С-пептид/глюкоза и панкреатической эластазы-1 (мг/кг) была установлена умеренной тесноты прямая связь.

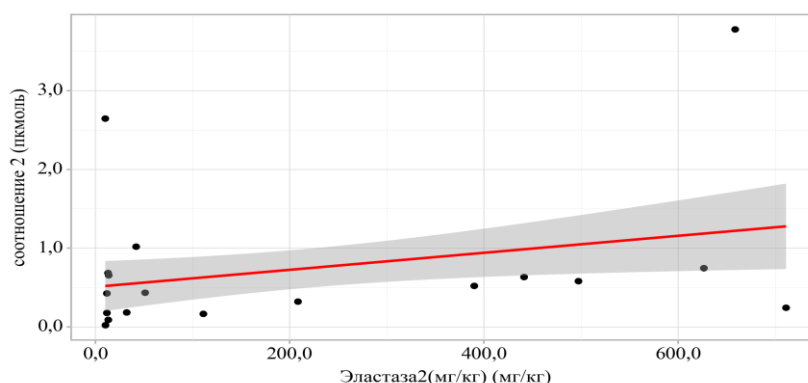


Рисунок 25 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость соотношения С-пептид/глюкоза от ПЭ-1

При оценке связи соотношения С-пептид/глюкоза и ПЭ-1 была установлена умеренной тесноты значимая прямая связь (Рисунок 25).

Также у пациентов с ХКП оценена средняя доза полиферментных препаратов, стандартизированных по липазе, медиана составила 100000 ЕД в сутки, что соответствует примерно 25000 ЕД на каждый прием пищи и 100000 ЕД при перекусах. У пациентов с тяжелым дефицитом ПЭ-1 доза оказалась выше, и медиана ее составила 210000 ЕД в сутки, что примерно соответствует 50000 ЕД на прием пищи и 25000 ЕД на перекус.

Выявлена умеренная статистически значимая взаимосвязь между дозой необходимых для коррекции внешнесекреторного дефицита полиферментных препаратов и соотношением С-пептид/глюкоза (Таблица 21).

Таблица 21 – Корреляционный анализ взаимосвязи дозы необходимых для коррекции нутритивного дефицита полиферментных препаратов и соотношения С-пептид/глюкоза

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Ферменты (сут. доза, ЕД) – соотношение С-пептид/глюкоза	-0,325	Умеренная	<0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи соотношения С-пептид/ глюкоза и суточной дозы ферментов была установлена умеренной тесноты обратная связь (Рисунок 26).

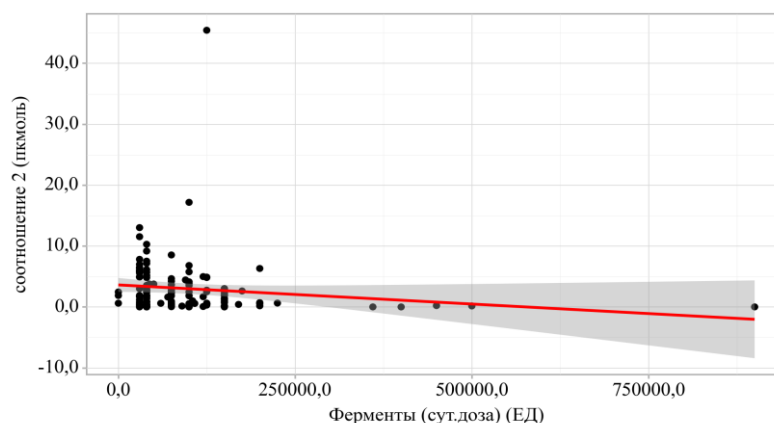


Рисунок 26 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость соотношения С-пептид/ глюкоза и суточной дозы ферментов, необходимой для коррекции внешнесекреторного дефицита

Таким образом, пациентам с более низким соотношением С-пептид/глюкоза требуется большая доза ЗФТ, что является дополнительным аргументом в пользу параллельного снижения экзо- и эндокринной функции при ХКП и диктует необходимость оценки внешнесекреторной функции ПЖ у пациентов с нарушением углеводного обмена на фоне ХКП и напротив, обязательной оценки показателей углеводного обмена (соотношения С-пептид/глюкоза, гликированного гемоглобина при нормальном уровне гемоглобина крови).

Оценка массы тела и ее динамики, а также ИМТ у пациентов с ХКП имеет колоссальное клиническое значение. Нужно учитывать, что, по мере прогрессирования заболевания, уменьшается как экзо- так и эндокринная функция поджелудочной железы. Именно поэтому снижение массы тела у пациентов с ХКП, как отражение мальабсорбции, требует немедленной оценки нутритивного статуса и его коррекции при необходимости, своевременного назначения адекватной заместительной ферментной терапии, а также оценки соотношения С-пептид/глюкоза. Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи между ИМТ и такими показателями, как соотношение С-пептид/ глюкоза, триглицериды и мочевины. Также оценена взаимосвязь с дозой ферментов, необходимой для коррекции внешнесекреторного дефицита.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и соотношение С-пептид/ глюкоза (Таблица 22).

Таблица 22 – Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и соотношение С-пептид/ глюкоза

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ – соотношение С-пептид/глюкоза 2	0,196	Слабая	0,002*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи соотношение С-пептид/ глюкоза и ИМТ была установлена слабой тесноты прямая значимая связь (Рисунок 27).

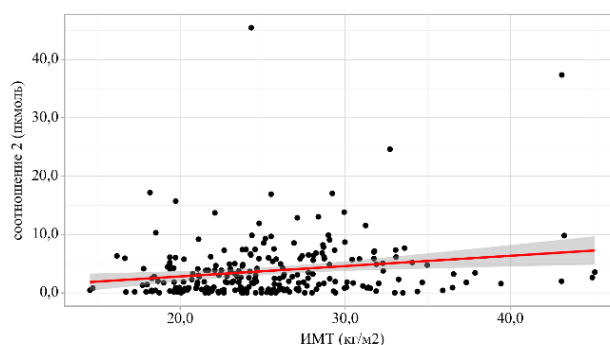


Рисунок 27 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость соотношение С-пептид/ глюкоза от ИМТ

Таблица 23 – Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и триглицеридов

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ – Триглицериды	0,287	Слабая	0,041*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи триглицеридов и ИМТ была установлена слабой тесноты прямая связь (Таблица 23, Рисунок 28).

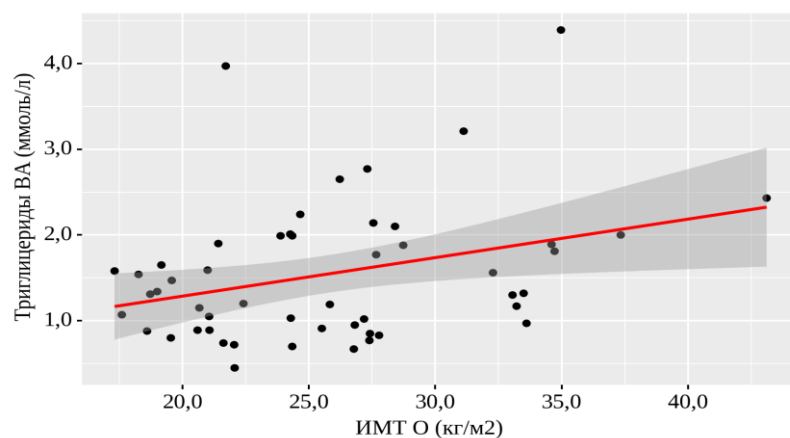


Рисунок 28 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость триглицеридов от ИМТ

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и мочевины (Таблица 24, Рисунок 29).

Таблица 24 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ИМТ и мочевины

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ – Мочевина	0,183	Слабая	0,014*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи мочевины и ИМТ была установлена слабой тесноты прямая СВЯЗЬ.

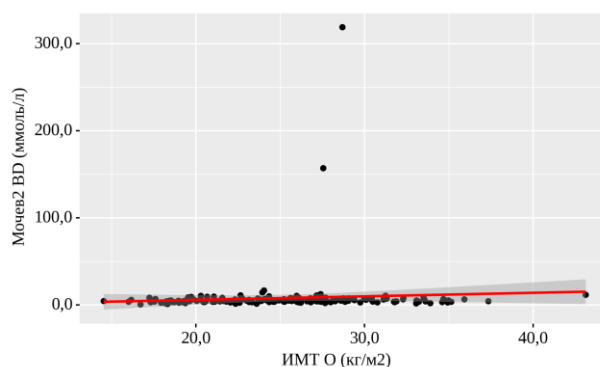


Рисунок 29 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость мочевины от ИМТ

Помимо этого, оценена корреляция между массой тела и потребности в полиферментных препаратах (Таблица 25).

Таблица 25 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ИМТ и дозы ферментных препаратов

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ (кг/м ²)– Ферменты (сут. Доза, ЕД)	-0,337	Умеренная	<0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи ИМТ и дозы ферментных препаратов была установлена умеренной тесноты обратная связь (Рисунок 30).

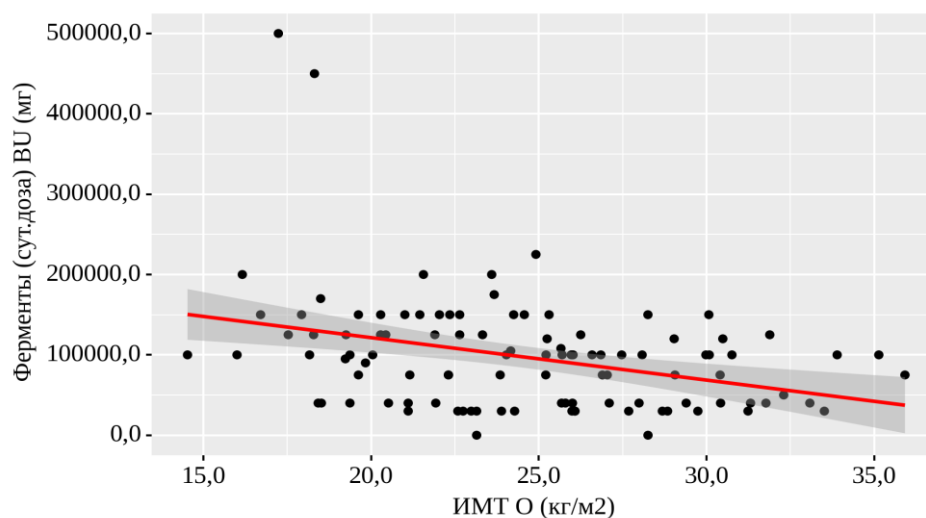


Рисунок 30 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ферментов от ИМТ

Таким образом, у пациентов с ХКП внешнесекреторный дефицит сопровождается снижением массы тела и находит отражение в таких рутинных лабораторных показателях, как пониженный уровень мочевины и триглицеридов крови. Полученные данные имеют колоссальное клиническое значение, поскольку позволяют врачу любой специальности при наличии стандартного биохимического анализа крови и антропометрических данных пациента с ХКП (особенно данных о снижении массы тела в динамике) заподозрить наличие внешнесекреторного дефицита, своевременно оценить его и компенсировать.

С целью демонстрации тяжести клинической манифестации ХКП, осложненного тяжелым внешнесекреторным дефицитом и ДЭП, приводим наблюдение за пациентом М., 1973 г.р. [249].

В июле 2018 г. в приемное отделение ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ обратился пациент 45 лет с жалобами на сухость во рту, жажду, общую слабость, а также пальпируемое образование на передней поверхности шеи.

После сбора анамнеза и ознакомления с медицинской документацией стало известно, что в 2009 г. У пациента был диагностирован хронический панкреатит, связанный с длительным злоупотреблением больших объемов алкоголя. В 2012 г. По результатам ультразвукового исследования были выявлены множественные кальцинаты в ткани и протоках железы, расширение вирсунгова протока. В дальнейшем в связи с рецидивирующими опоясывающими болями, пациент неоднократно находился на стационарном лечении в отделениях гастроэнтерологии.

В возрасте 42 лет, пациенту был установлен диагноз СД, который вначале рассматривался как СД1. Однако, отмечена очень низкая потребность в препаратах инсулина и частые гипогликемии. Заболевание манифестировало на фоне низкой массы тела, при этом, несмотря на высокую гликемию (16 ммоль/л в дебюте), у пациента никогда не было диабетического кетоацидоза или кетоза. В дебюте заболевания была инициирована интенсифицированная базис-болюсная инсулинотерапия, схема которой в дальнейшем неоднократно изменялась, однако достичь компенсации углеводного обмена длительное время не удавалось.

В феврале 2018 г. пациент поднимался по лестнице, споткнулся, после чего почувствовал острую боль в проксимальной части левого бедра, однако за медицинской помощью не обращался. Для помощи при передвижении начал использовать трость.

В марте 2018 г., во время госпитализации в связи с обострением хронического панкреатита была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, грудной клетки и головного мозга. Выявлены множественные сливающиеся участки кистозной трансформации с включениями мягкотканой плотности в структуре костей лицевого черепа и крыши черепа, позвонков, обеих ключиц, левой лопатки, ребер, левой подвздошной кости (Рисунок 31), которые требовали дифференциальной диагностики с поражениями вторичного генеза (метастазы) и могли соответствовать проявлениям гиперпаратиреоза.

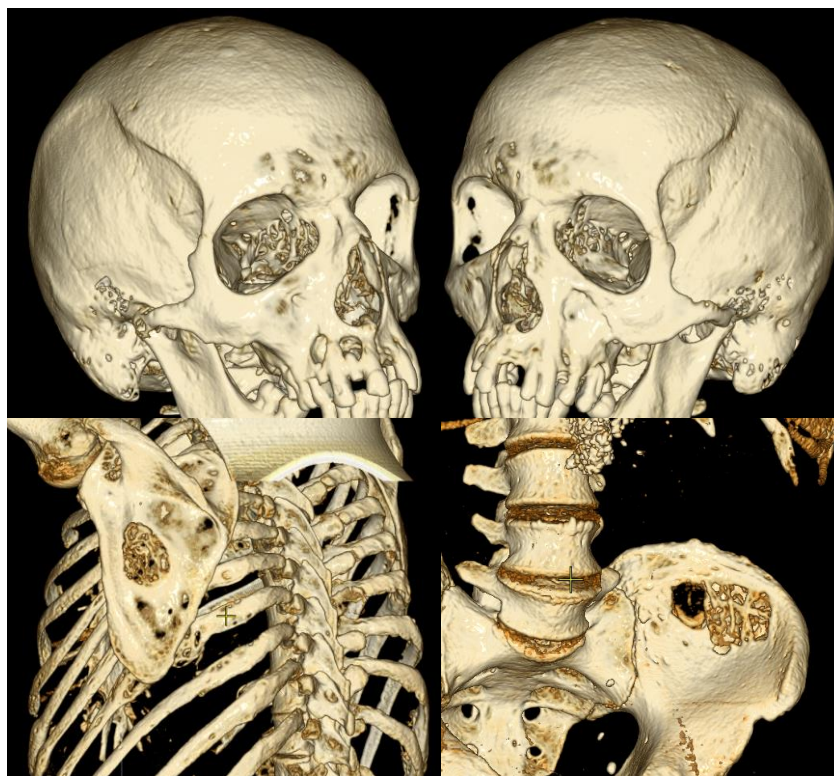


Рисунок 31 – Участки кистозной трансформации костей

Также по результатам инструментальной диагностики были зафиксированы признаки хронического кальцифицирующего панкреатита с атрофией паренхимы,

панкреатической гипертензией и вирусно-голитиазом, нефрокальциноз, эрозивный гастрит, бульбит, дуоденогастральный рефлюкс (Рисунок 31, 32).

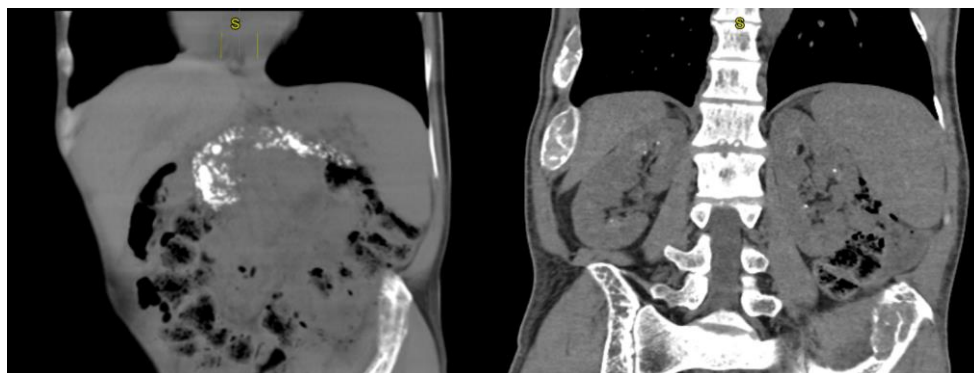


Рисунок 32 – МСКТ органов брюшной полости. Отчетливо визуализируется поджелудочная железа с множественными кальцинатами в паренхиме. Также визуализируются микролиты в почках

По данным лабораторных исследований впервые были диагностированы нефропатия смешанного генеза (креатинин 166,7 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI – 42,03 мл/мин/1,73 м²), гиперурикемия (мочевая кислота 589,6 мкмоль/л), гипокалиемика (калий 2,8 ммоль/л), гипонатриемия (натрий 138 ммоль/л), гипомагниемия (магний 0,74 ммоль/л), выраженная гипокальциемия (общий кальций 1,08 ммоль/л, Са 2+ 0,49 ммоль/л). Интересно, что при имеющихся тяжелых электролитных нарушениях у пациента не было никаких клинических проявлений.

Позднее, в мае 2018 г., в условиях эндокринологического отделения, куда пациент госпитализировался с декомпенсацией углеводного обмена, в связи с обострением болевого синдрома на фоне повторной травмы (ушиб левой ноги) была проведена рентгенография тазобедренных суставов. По результатам был установлен диагноз – консолидирующийся патологический чрезвертельный перелом левой бедренной кости неизвестной давности. При обследовании на предмет поздних осложнений СД были подтверждены нефропатия смешанного генеза, ХБП С3аА3 (СКФ в пробе Реберга – 53,8 мл/мин, суточная экскреция белка с мочой – 435,9 мг/л) и дистальная диабетическая полинейропатия.

Тогда же впервые был диагностирован гиперпаратиреоз с повышением ПТГ до 1768 пг/мл. Первоначально предполагался первичный генез его развития, однако значительно пониженный уровень кальция крови и отсутствие в ходе УЗИ щитовидной железы подозрительных объемных образований в этой анатомической области заставили пересмотреть диагноз. С мая по июль 2018 г. пациент прошел ряд лабораторно-инструментальных исследований для дифференциальной диагностики между гиперпаратиреозом, множественными метастазами и миеломной болезнью. По данным сцинтиграфии щитовидной и паращитовидных желез с технетрилом (Tc^{99m} -MIBI) достоверных признаков очагов патологической фиксации радиофармпрепарата выявлено не было. При остеосцинтиграфии на фоне выраженных дегенеративно-дистрофических изменений костей скелета определялись множественные участки повышенного накопления препарата с локализацией практически во всех ребрах, в теле 9-го грудного позвонка, в головках левой бедренной и левой плечевой костей, в своде черепа. По результатам исследования костного мозга (усиление пролиферации по трем росткам с нарушением созревания эритрокариоцитов) и иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи (уровень иммуноглобулинов, белковые фракции сыворотки в пределах нормы, увеличено содержание β 2-микроглобулина в сыворотке, протеинурия по смешанному типу, патологической секреции не выявлено) миеломная болезнь была исключена, однако установить окончательный диагноз не удавалось.

В июле 2018 г. в ходе госпитализации в эндокринологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина впервые были выявлены тяжелый дефицит 25(ОН) витамина Д (5,75 при норме от 30-70 нг/мл), увеличение уровня щелочной фосфатазы до 4 норм, гипокальциемия. Немного позднее был диагностирован остеопороз костей предплечья, остеопения проксимального отдела бедренной кости (Рисунок 33) и тяжелая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (снижение панкреатической эластазы менее 15 мкг/г).

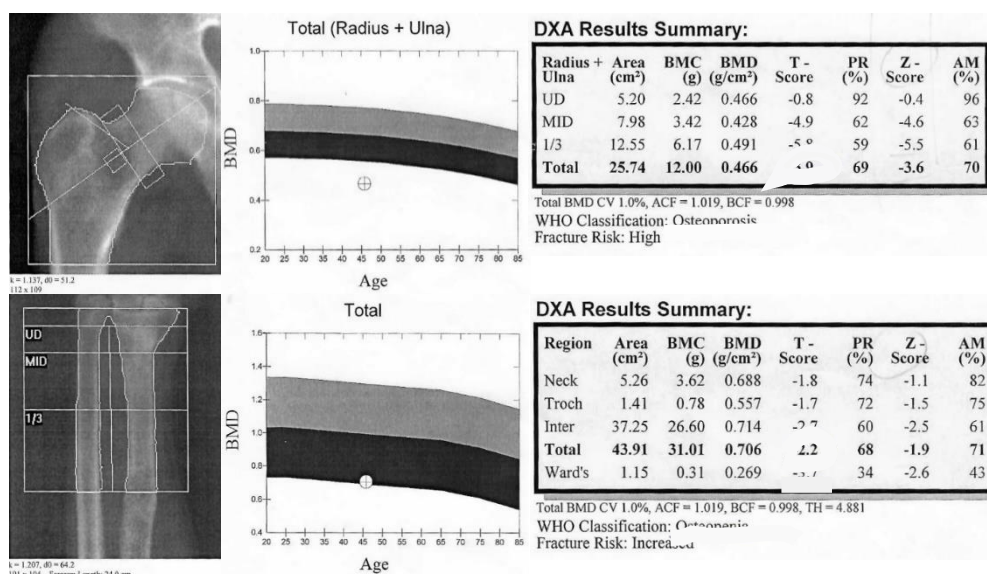


Рисунок 33 – Остеоденситометрия костей проксимального отдела бедренной кости и предплечья

По данным УЗИ ЩЖ и КТ шеи и средостения 01.08.2018 у верхнего полюса левой доли щитовидной железы выявлено гиподенсивное образование с частично кальцинированными стенками, размерами 6х7х12 мм, у нижнего полюса правой доли щитовидной железы определяется мягкотканное образование округлой формы, размерами 28х22х30 мм, прилежащее к правой доле щитовидной железы, а также к трахее, оттесняя ее влево, несколько сужающее ее просвет (Рисунок 34).



Рисунок 34 – КТ шеи и средостения, пунктиром выделена увеличенная правая нижняя паращитовидная железа

При исследовании пунктата из образования в области правой доли ЩЖ стало ясно, что материал был получен из участка пролиферации околощитовидной железы, а уровень ПТГ из пунктата составил более 2500 пг/мл.

Учитывая наличие у данного пациента ХБП, хронического рецидивирующего панкреатита с недостаточностью внешнесекреторной функции, дефицита витамина Д и кальция, сделано заключение о вторичном генезе гиперпаратиреоза. Решением консилиума пациент был отправлен на оперативное лечение в объеме паратиреоидэктомии правой нижней паращитовидной железы с диагнозом «Сахарный диабет в исходе хронического панкреатита. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7%. Осложнения: Непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Нефропатия смешанного генеза, ХБП С3аА3; Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорный тип. Хронический кальцифицирующий панкреатит. Вирсунголитиаз. МКБ: множественные кальцинаты обеих почек. Вторичный гиперпаратиреоз. Дефицит витамина Д. Гиперплазия правой нижней паращитовидной железы. Гиперплазия левой верхней паращитовидной железы. Остеопороз тяжелого течения. Консолидирующийся патологический чрезвертельный перелом левой бедренной кости неизвестных сроков давности. Множественные остеолитические очаги черепа (по данным МСКТ от 23.03.18 года). Множественные остеолитические очаги ребер, левой подвздошной кости, левой лопатки, позвоночника, обеих ключиц (по данным МСКТ от 23.03.18 года)».

При оценке антропометрических показателей обращает внимание уменьшение роста со 172 см до 166 см и прогрессивное снижение массы тела с 70 до 54 кг.

Таким образом, можно говорить, что основной первопричиной масштабного нарушения работы многих систем организма явилась тяжелая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы на фоне атрофии ткани поджелудочной железы вследствие хронического панкреатита. Внешнесекреторный дефицит клинически проявился синдромом мальабсорбции, повлекшим за собой нарушение фосфорно-кальциевого обмена с тяжелым остеопорозом и поливитамино-

минерально-белковым дефицитом, о чем свидетельствовали полученные результаты обследования (Таблица 26).

Таблица 26 – Полученные результаты лабораторного обследования

	Единица измерения	Норма	30.07.2018
Гемоглобин	г/л	130,0-160,0	125
Креатинин	мкмоль/л	72,0-127,0	158
СКФ	мл/мин/1,73м ²		44,84
Мочевина	ммоль/л	2,8-7,2	9,7
Мочевая кислота	мкмоль/л	208,3-428,4	418
Железо	мкмоль/л	12,5-32,2	12,6
Общий белок	г/л	66,0-83,0	57
Альбумин	г/л	35,0-55,0	33
Холестерин общий	ммоль/л	3,0-5,2	3,08
Щелочная фосфатаза	ед/л	30,0-120,0	473
Кальций общий	ммоль/л	2,2-2,65	1,8
Фосфор	ммоль/л	0,81-1,45	1,38

В декабре 2020 года пациенту была подобрана заместительная ферментная терапия, включающая прием 200000-300000 ЕД полиферментных препаратов, стандартизированных по липазе, в сутки. Для оценки эффективности проводимой терапии проводился клинический анализ кала в динамике, оценивались антропометрические показатели и данные биохимического анализа крови.

По результатам клинического анализа кала спустя 2 года после начала терапии полиферментными препаратами – определялось большое количество мышечных волокон, немного перевариваемой растительной клетчатки, немного крахмала вне- и внутриклеточно. Также в ходе биохимического анализа крови было неоднократно зафиксировано снижение уровня общего белка и альбумина. При попытке дальнейшего увеличения дозы ферментных препаратов пациент отмечал появление аллергической реакции, при этом использовались препараты микронизированного

панкреатина с различными торговыми наименованиями, тем не менее, максимальная переносимая доза панкреатина составила 300000 ЕД в сутки.

При динамическом наблюдении определялась положительная динамика, однако достичь полной коррекции экзокринного дефицита не представляется возможным.

Кроме того, у пациента имел место неоднократно зафиксированный дефицит витамина В12, 25 (ОН) витамина Д, повышение гомоцистеина. На фоне внутримышечных инъекций раствора цианокобаламина, перорального приема холекальциферола, альфакальцидола и препаратов кальция отмечалась положительная динамика (Таблица 27).

Таблица 27 – Полученные результаты лабораторного обследования в динамике

	Единица измерения	Норма	13.07.2018	25.04.2019	31.08.2020	23.12.2020	10.01.2022	05.08.2022
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Креатинин	мкмоль/л	72,0-127,0	171	248	181,9	172	195,6	186,7
Мочевина	ммоль/л	2,8-7,2	17,7	16,4	13,6		19,41	15,5
Мочевая кислота	мкмоль/л	208,3-428,4	480	454	416,8	416,4	425,2	352,1
Железо	мкмоль/л	12,5-32,2	10,3	14,8		19		
Общий белок	г/л	66,0-83,0	65	68	65,5	72	64,2	67
Альбумин	г/л	35,0-55,0	33	44	43,9	48,9		
Щелочная фосфатаза	ед/л	30,0-120,0	497	189	235,4 (90-360)	101	201 (90-360)	94,8
Кальций общий	ммоль/л	2,2-2,65	1,46	2,49	2,26	2,16	2,21	5,39
Фосфор	ммоль/л	0,81-1,45	1,38	1,6		1,31	1,37	1,07
Витамин В12	пмоль/л	133-675					127	327
25 (ОН) витамин Д	нг/мл	30,0-69,9	5,75		40,7		28,1	36,2
Гомоцистеин	мкмоль/л	5,0-12,0					16	16,4

Данный клинический пример демонстрирует многофакторность и масштабность метаболических нарушений у пациента с ХКП при неадекватной ЗФТ и плохом контроле СД.

Структура нарушений углеводного обмена у пациентов с ХКП в зависимости от вида лечения (консервативное или хирургическое).

С целью оценки влияния вида лечения ХКП на углеводный обмен был проанализирован спектр нарушений углеводного обмена в группах консервативного и различных видов хирургического лечения (ПДР, ДР, дренирующие операции).

Был выполнен анализ состояния углеводного обмена в зависимости от вида лечения (Таблица 28).

Таблица 28 – Состояние углеводного обмена у пациентов с ХКП в зависимости от вида лечения

Показатель	Категория	Вид лечения				Р
		без операции 103 чел.	ПДР 16 чел.	Дренирующие 59 чел.	ДР 11 чел.	
Состояние углеводного обмена	нормогликемия	31 (30,7)	4 (25,0)	20 (33,9)	3 (27,3)	0,071
	предиабет	13 (12,9)	3 (18,8)	22 (37,3)	3 (27,3)	
	СД2	26 (25,7)	4 (25,0)	6 (10,2)	1 (9,1)	
	ДЭП	27 (26,7)	4 (25,0)	10 (16,9)	4 (36,4)	
	СД1	4 (4,0)	1 (6,2)	1 (1,7)	0 (0,0)	

При сопоставлении состояния углеводного обмена в зависимости от вида лечения, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,071$) (Рисунок 35).

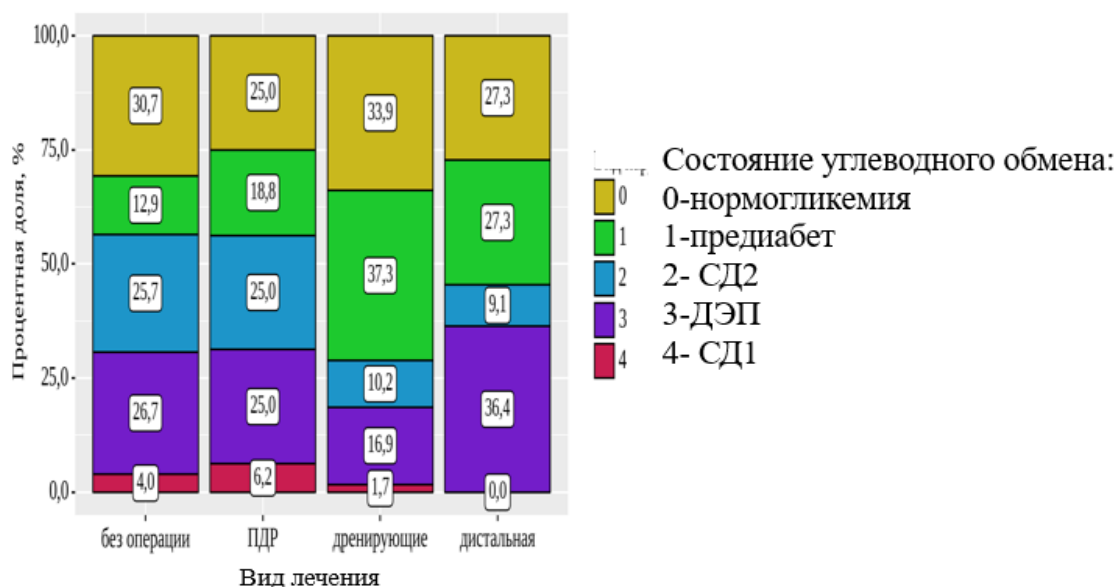


Рисунок 35 – Состояние углеводного обмена у пациентов с ХКП в зависимости от вида лечения

При анализе группы консервативного лечения обращает внимание, что из 103 пациентов только у 32 не отмечено нарушений углеводного обмена, у 27 – ДЭП, у 13 – предиабет, у 27 – СД2 и у 4 – СД 1 типа (Рисунок 36).

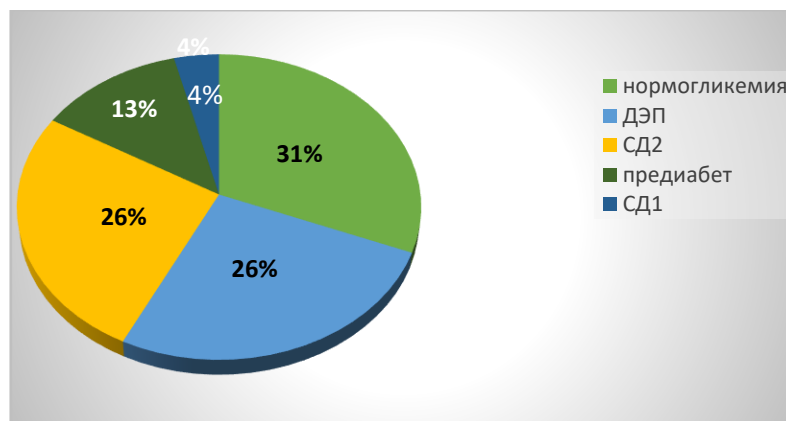


Рисунок 36 – Состояние углеводного обмена у пациентов группы консервативного лечения

При детальном изучении пациентов с установленным диагнозом СД2 группы консервативного лечения обращает внимание, что из 27 пациентов у 8 пациентов (30%) отмечена сниженная или нормальная масса тела, а 11 пациентов (41%) находятся на моноинсулинотерапии. У большинства пациентов сложно установить

точно время начала хронического панкреатита и СД, но у 4 установлено, что СД манифестировал через 1-5 лет после верификации диагноза хронического панкреатита, что, свидетельствует о его преимущественно панкреатогенном генезе.

В группе пациентов, которым проводились дренирующие операции, из 59 человек у 20 не выявлено нарушений углеводного обмена, у 10 диагностирован ДЭП, у 6 – сахарный диабет 2 типа (Рисунок 37).

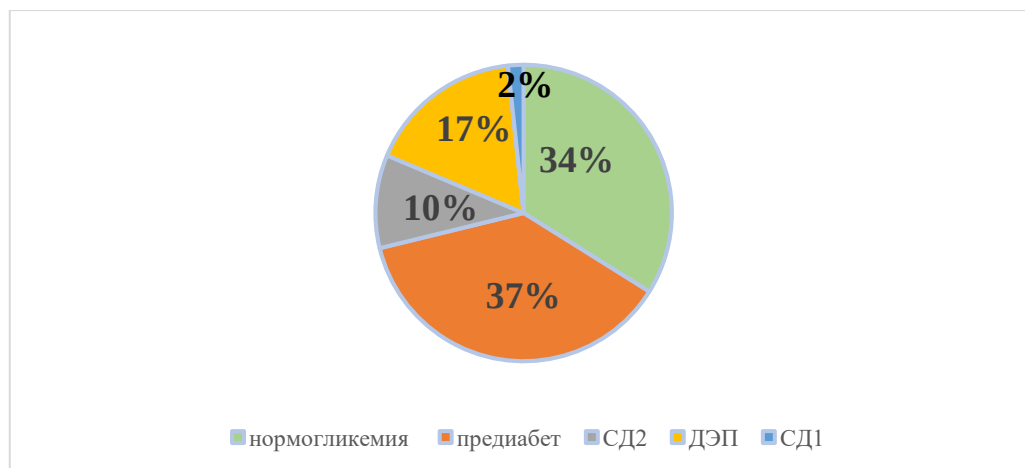


Рисунок 37 – Состояние углеводного обмена у пациентов после дренирующих операций

Обращает внимание, что у всех 6 пациентов с диагнозом СД 2 отмечена нормальная или низконормальная масса тела (медиана ИМТ = 22,57 кг/м²), из них 4 пациента находятся на инсулинотерапии.

Таким образом, при анализе полученных результатов отчетливо заметно, что, независимо от вида лечения, только 25-30% пациентов имеют нормогликемию, у остальных имеется какое-либо нарушение углеводного обмена. Несмотря на отсутствие статистической значимости, обусловленной, вероятнее всего, малым количеством пациентов в группах ПДР и ДР обращает внимание что в группе ДР частота ДЭП значительно превышает аналогичные показатели в других группах и составляет 36%. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о том, что

при хроническом кальцифицирующем панкреатите основное заболевание вносит больший вклад в формирование нарушений углеводного обмена, чем вид лечения.

Следующим этапом была проанализирована подгруппа пациентов, не имевших до момента оперативного вмешательства нарушений углеводного обмена, таких пациентов в выборке оказалось 67 человек. Был проанализирован углеводный обмен у данных пациентов после оперативного лечения (через 6 – 36 мес.) (Таблица 29).

Таблица 29 – Состояние углеводного обмена у пациентов с ХКП, имевших нормогликемию до операции, через 6-36 месяцев после хирургического лечения

Показатель	Категория	Вид операции			Р
		ПДР абс. (%)	Дренирующие абс. (%)	ДР абс. (%)	
Состояние углеводного обмена	нормогликемия	4 (40)	19 (38,8)	3 (37,5)	0,369
	предиабет	3 (30)	22 (44,9)	3 (37,5)	
	СД2	1 (10)	0 (0)	0 (0)	
	ДЭП	2 (20)	8 (16,3)	2 (25)	

При сравнении структуры нарушений углеводного обмена у пациентов с ХКП, имевших нормогликемию до операции, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,369$) через 6-36 месяцев после хирургического вмешательства.

При анализе полученных данных отчетливо заметно, что вид оперативного лечения не влияет на структуру нарушений углеводного обмена у пациентов с ХКП, что дополнительно подтверждает, что характерные для хронического панкреатита морфологические изменения ткани поджелудочной железы вносят больший вклад в развитие нарушений углеводного обмена, чем вид лечения.

Глава 5. Частота и спектр метаболических нарушений у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы до и после резекционных вмешательств

На основании результатов обследования пациентов группы хронического кальцифицирующего панкреатита выявлено, что риск развития нарушений углеводного обмена высок и не зависит от варианта оперативного лечения (резекция левой или правой половины ПЖ), поскольку обусловлен в наибольшей степени прогрессирующим уменьшением массы функционирующих островковых клеток на фоне фиброза и атрофии паренхимы. С целью оценки влияния варианта оперативного лечения на риск развития нарушений углеводного обмена мы проанализировали отдельно группу пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы и оценили у них исходы ПДР и ДР. Несомненно, у ряда пациентов с РПЖ также имелся исходно хронический панкреатит, однако, у большинства он не сопровождался такими грубыми морфологическими изменениями паренхимы, как в группе ХКП, поэтому в данной группе можно оценить именно влияние резекции правой или левой половины поджелудочной железы на метаболические исходы. Помимо этого, необходимо учитывать, что пациенты после перенесенного оперативного вмешательства в большинстве случаев получают химиотерапию, в состав которой входят глюкокортикоиды, также при инфузии некоторых препаратов используют растворы глюкозы и это также влияет на углеводный обмен пациентов. В нашем исследовании все пациенты в послеоперационном периоде получали стандартную химиотерапию по схеме FOLFIRINOX.

В группу РПЖ включено 142 человека, медиана возраста составила 62 года (95% ДИ: 50-68 лет), медиана ИМТ – 24,46 кг/м² (95% ДИ: 21,87 – 27,15 кг/м²).

С целью оценки исходного углеводного обмена был проведен ретроспективный анализ медицинской документации, собранной за 2-3 года до установления диагноза РПЖ. Учитывая возраст пациентов, у всех оказались

доступны сведения об уровне глюкозы и/или гликированного гемоглобина (Таблица 30).

Таблица 30 – Основные характеристики пациентов группы РПЖ

Показатель	Категория	абс.	%
Пол	женский	78	54,9
	мужской	64	45,1
Вид лечения	без операции	11	7,7
	ПДР	82	57,7
	Паллиативное вмешательство	22	15,5
	ДР	11	7,7
	Тотальная дуоденопанкреатэктомия	16	11,4
Состояние углеводного обмена за 2-3 года до установления диагноза РПЖ	нормогликемия	97	68,3
	предиабет	7	5
	СД2	38	27,7
	ДЭП	0	0
	СД1	0	0

Обращает внимание, что 27,7% пациентов имели исходно СД, который рассматривался как СД2.

Основной задачей изучения данной группы пациентов явилась оценка исходов резекционных операций – ПДР и ДР. Тем не менее, поскольку в группу вошли пациенты, которым проводилось консервативное лечение или выполнялись паллиативные операции (таких оказалось 33 человека), мы оценили у них состояние углеводного обмена в динамике. Исходно только 55% пациентов имели нормогликемию, что меньше, чем в общей группе РПЖ, где этот показатель составил 68,3%. Объясняется это тем, что пациенты, которым проводится консервативное или паллиативное оперативное лечение, имели большую распространенность онкологического процесса или относились к более старшей возрастной группе (Рисунок 38).

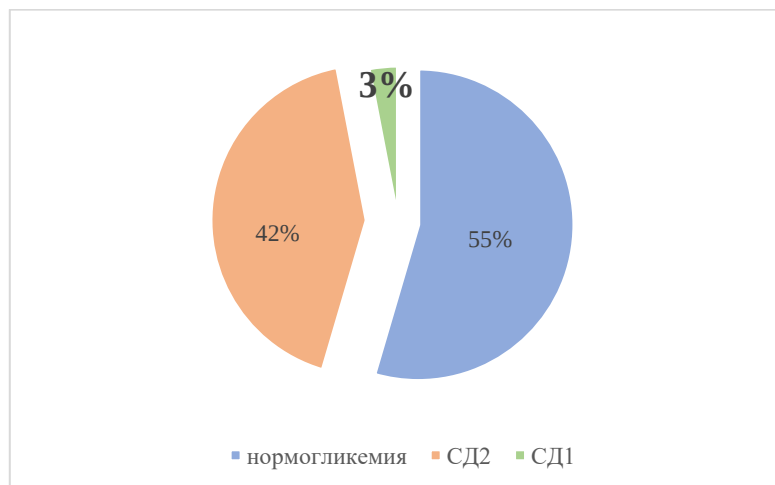


Рисунок 38 – Состояние углеводного обмена в группе консервативного/паллиативного лечения РПЖ исходно

По мере прогрессирования заболевания при сроке наблюдения 6-24 месяцев структура нарушений углеводного обмена изменилась (Рисунок 39).

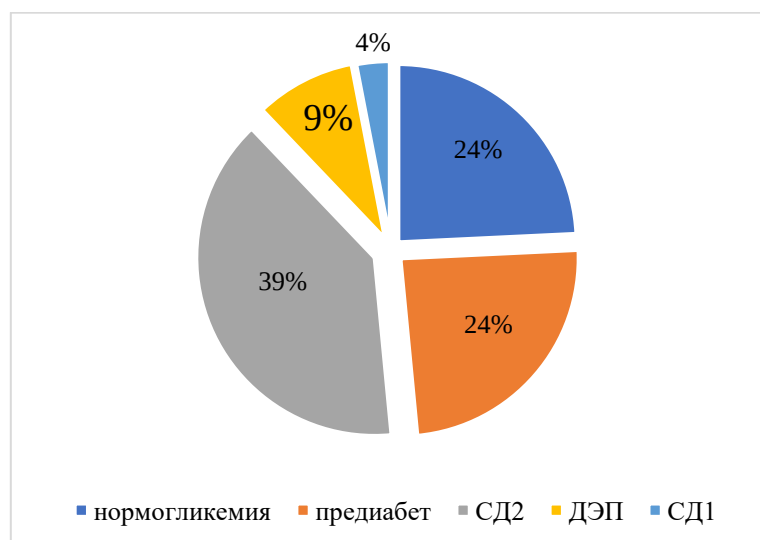


Рисунок 39 – Состояние углеводного обмена в группе консервативного/паллиативного лечения РПЖ через 6-24 мес. наблюдения

По мере прогрессирования заболевания пациентов в нормогликемии становится меньше, у 24% выявляется предиабет, у 9% – ДЭП. Выявленная быстрая динамика развития нарушений углеводного обмена у пациентов с РПЖ диктует

необходимость регулярного контроля глюкозы поскольку, по нашим наблюдениям, переход от нормогликемии к высоким цифрам глюкозы крови происходит зачастую в течение нескольких недель. Следует отметить, что в комплексной терапии РПЖ используются высокие дозы глюкокортикоидов, также ряд препаратов вводят на растворах глюкозы различной концентрации, что также способствует быстрому росту показателей гликемии.

С целью оценки влияния варианта оперативного лечения на риск развития нарушений углеводного обмена мы проанализировали отдельно группу пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы и оценили у них исходы ПДР и ДР. С учетом того, что ДР выполняется значительно реже по сравнению с ПДР, группы получились неравнозначными: 11 пациентов в группе ДР и 82 в группе ПДР (Таблица 31).

Таблица 31 – Возраст и ИМТ пациентов с РПЖ групп ПДР и ДР исходно

Показатель	Категории	M ± SD	95% ДИ	n	p
Возраст (лет)	ПДР	60 ± 11	58 – 63	82	0,563
	ДР	62 ± 10	55 – 69	11	
ИМТ (кг/м ²)	ПДР	24,45 ± 4,39	23,44 – 25,47	82	0,002*
	ДР	29,36 ± 6,20	25,20 – 33,53	11	

* – различия показателей статистически значимы (при p < 0,05)

При анализе полученных данных обращает внимание, что при примерно одинаковом возрасте пациентов отмечается значимо более низкий ИМТ в группе ПДР. Объясняется это, вероятнее всего, тем, что при поражении головки ПЖ отмечается более частое развитие внешнесекреторной недостаточности с сопутствующей мальабсорбцией и мальнутрицией.

При анализе исходного углеводного обмена выяснилось, что до ПДР 76, 5% пациентов (65 из 82) находились в состоянии нормогликемии, в то время как до ДР – только 54,5% (6 из 11), что также объясняется особенностями анатомии ПЖ: в хвосте сосредоточена основная масса продуцирующих инсулин островков.

Нами был проведен анализ состояния углеводного обмена через 6-24 месяца после операции (Таблица 32).

Таблица 32 – Состояние углеводного обмена после операции в зависимости от вида операции

Показатель	Категория	Вид операции		p
		ПДР	ДР	
Состояние углеводного обмена	нормогликемия	28 (34,1)	1 (9,1)	0,029*
	предиабет	28 (34,1)	4 (36,4)	
	СД2	16 (19,5)	4 (36,4)	
	ДЭП	10 (12,2)	1 (9,1)	
	СД1	0 (0,0)	1 (9,1)	

* – различия показателей статистически значимы (при $p < 0,05$)

В результате оценки вида нарушения углеводного обмена в зависимости от вида операции, были установлены существенные различия ($p = 0,029$) (*используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*) (Рисунок 40).

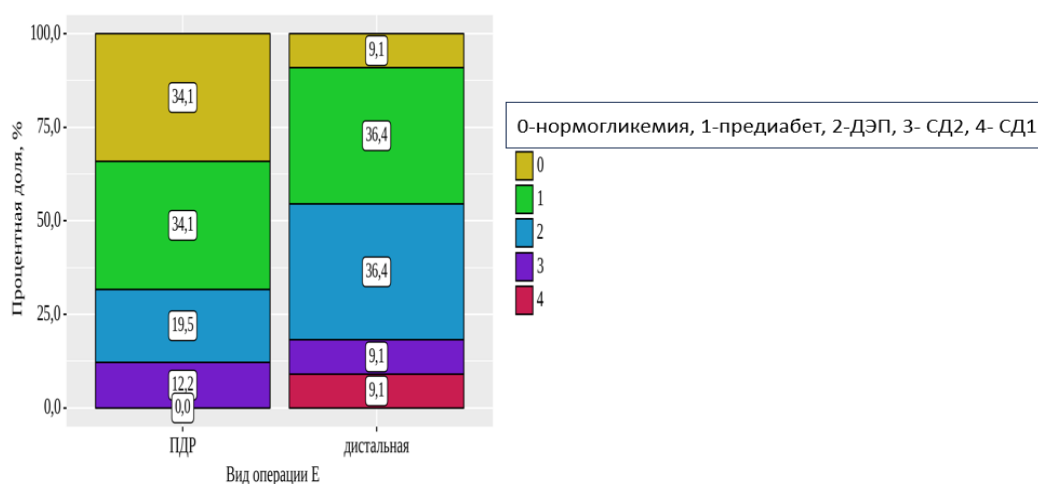


Рисунок 40 – Анализ вида нарушения углеводного обмена в зависимости от вида операции

Полученные результаты совпадают с полученными ранее данными о том, что после ДР вероятность нарушений углеводного обмена выше, чем при ПДР. В нашей

выборке отмечена более высокая доля пациентов с СД и предиабетом, чем в проведенных ранее исследованиях, что обусловлено 2 факторами: относительно длительным периодом наблюдения и проведением ОГТТ, позволившим выявить большую группу пациентов с предиабетом (34,1% в группе ПДР и 36,4% в группе ДР). Чаще всего, эти пациенты, а их около 1/3 в каждой группе, остаются за пределами внимания исследователей, поскольку показатели глюкозы крови натощак могут находиться в пределах нормы, а гликированный гемоглобин не достигает значений, позволяющих установить диагноз СД или не может быть использован из-за сопутствующей анемии.

При анализе показателей углеводного, липидного, азотистого обмена исследования получены следующие данные (Таблица 33).

Таблица 33 – Показатели углеводного, липидного, азотистого обмена у пациентов групп ПДР и ДР

Показатель	Вид операции	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
Глюкоза	ПДР	6,1	5,11 – 7,41	77	0,638
	ДР	6,1	5,44 – 8,13	10	
Инсулин	ПДР	4,75	3,37 – 6,39	77	0,247
	ДР	4,17	2,43 – 4,94	10	
Индекс НОМА-IR	ПДР	1,22	0,81 – 1,74	77	1,000
	ДР	1,28	1,19 – 1,38	10	
Глюкагон	ПДР	832,37	583,23 – 1465,22	77	0,015*
	ДР	332,05	290,65 – 487,91	10	
С-пептид	ПДР	0,62	0,28 – 1,21	77	0,856
	ДР	0,42	0,26 – 1,21	10	
Суммарная суточная доза панкреатина (ЕД)	ПДР	175000	125000 – 225000	77	0,305
	ДР	100000	40000 – 112500	10	
HbA1c (%)	ПДР	6,10	5,70 – 7,1	77	0,555
	ДР	6,10	6,10 – 6,3	10	
Общий холестерин (ммоль/л)	ПДР	4,59	3,67 – 5,31	77	0,052
	ДР	5	4,55 – 6,31	10	

Продолжение таблицы 33

Показатель	Вид операции	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
Триглицериды (ммоль/л)	ПДР	1,92	1,40 – 2,9	77	0,164
	ДР	1,27	1,15 – 2,1	10	
Мочевина (ммоль/л)	ПДР	5,40	4,84 – 5,97	77	0,171
	ДР	6,51	5,39 – 7,63	10	
Креатинин (мкмоль/л)	ПДР	74,85	64,1 – 86	77	0,088
	ДР	83	73,95 – 94,95	10	
Альфа-амилаза (Ед/л)	ПДР	42	31,12 – 71,25	77	0,266
	ДР	48	42,5 – 76,6	10	

При анализе полученных данных отчетливо заметно, что между группами ПДР и ДР нет различий в отношении большей части изученных параметров. Тем не менее, получена разница в отношении уровня глюкагона, что можно рассматривать, как маркер более выраженного уменьшения массы функционирующих островков после резекции левой половины ПЖ.

Несмотря на отсутствие статистических различий, обусловленных, вероятнее всего, малым числом наблюдений в группе ДР, обращает внимание значительно более низкая доза ферментных препаратов, применяемых в группе ДР. Это обусловлено менее выраженным внешнесекреторным дефицитом, характерным для ДР.

Глава 6. Обоснование персонализированного подхода к диагностике и лечению ДЭП в исходе изученных заболеваний поджелудочной железы

У пациентов всех групп обработаны данные о возрасте, поле и ИМТ. По этим параметрам исследуемые группы сравнивались между собой (Таблица 34).

Таблица 34 – Возраст, пол и ИМТ в группах панкреонекроза, хронического кальцифицирующего панкреатита и рака поджелудочной железы

	Панкреонекроз Me, Q1-Q3 N=167	Хронический кальцифицирующий панкреатит Me, Q1-Q3, N=189	Рак поджелудочной железы Me, Q1-Q3, N=142	Различие (значимое различие при $p \leq 0,05$)
Возраст, лет Me (Q1- Q3)	49 (38 – 60)	49 (42 – 60)	62 (55 – 68)	$< 0,001$ РПЖ – панкреонекроз $< 0,001$ РПЖ – ХКП $< 0,001$
Пол (м: ж) Женский	50 (30,0%)	73 (38,0%)	78 (55,0%)	$< 0,001$ панкреонекроз– РПЖ $< 0,001$ ХКП – РПЖ = 0,003
мужской	117 (70,0%)	116 (62,0%)	64 (45,0%)	
ИМТ, кг/м ² Me (Q1- Q3)	26,86 (23,79 – 29,75)	25,18 (21,48 – 28,06)	24,17 (21,00 – 26,58)	0,002 ХКП – панкреонекроз = 0,015 РПЖ – панкреонекроз = 0,002

Обращает внимание, что пациенты с панкреонекрозом и хроническим панкреатитом значительно моложе, чем пациенты со злокачественными опухолями поджелудочной железы. Также в группе панкреонекроза и ХКП преобладают

мужчины (70 и 62%), при этом в группе РПЖ соотношение примерно равное. По этому показателю выявлена статистически значимая разница.

Помимо этого, обращает внимание, что пациенты с панкреонекрозом имеют достоверно более высокие показатели ИМТ по сравнению с пациентами групп хронического кальцифицирующего панкреатита и рака поджелудочной железы. Это легко объясняется тем, что пациенты с острым заболеванием – панкреонекрозом до момента заболевания были относительно здоровы и имели средние для популяции роста-весовые показатели. Пациенты с ХКП имеют, как правило, многолетнее нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, что сопровождается снижением абсорбции нутриентов и снижением массы тела. Пациенты, имеющие тяжелое онкологическое заболевание – рак поджелудочной железы, также теряют массу тела.

Выявленные особенности возраста, пола и ИМТ позволяют при обращении пациента, особенно, мужчины с впервые выявленным СД и нетипичными для СД2 проявлениями: нормальной/сниженной массой тела, ранним возрастом манифестации провести углубленный опрос на предмет наличия заболевания поджелудочной железы в анамнезе.

Поскольку в клинической практике часто возникает необходимость дифференциальной диагностики СД1 типа и ДЭП, проведено сравнение соотношения С-пептид/глюкоза у пациентов с установленным диагнозом ДЭП со стажем не менее 5 лет с соотношения С-пептид/глюкоза пациентов с СД1 со стажем не менее 5 лет (Таблица 35).

Таблица 35 – Анализ соотношения С-пептид/глюкоза в зависимости от типа сахарного диабета

Категория	С-пептид/ глюкоза			Различие (значимое различие при $p \leq 0,05$)
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
СД1	0,32	0,18-1,1	20	$p = 0,003$
ДЭП	1,73	0,71-4,83	70	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Обращает внимание, что у пациентов с ДЭП соотношение С-пептид/глюкоза значимо выше, чем у пациентов с СД1. Действительно, нами было выявлено, что даже при длительном течении ДЭП и потребности в препаратах инсулина, сохраняется небольшая базальная секреция инсулина. Этот критерий также может служить дифференциально-диагностическим признаком ДЭП и СД1 при невозможности определения аутоантител к островковым клеткам и инсулину или длительным стажем СД, при котором обнаружение аутоантител сомнительно даже при аутоиммунном генезе СД. Феноменом сохранной минимальной базальной секреции инсулина частично объясняется описанная ранее в литературе низкая частота кетоацидоза при декомпенсации заболевания (второй причиной, несомненно, является дефицит глюкагона) [250–252].

У всех пациентов оценены сроки развития нарушений углеводного обмена в зависимости от основного диагноза (Таблица 36).

Таблица 36 – Срок манифестации СД после события в зависимости от диагноза

Показатель	Категория	Срок манифестации нарушений углеводного обмена (лет)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Диагноз	Панкреонекроз	1	0,00 – 5,25	42	0,004* p РПЖ – панкреонекроз = 0,025
	хронический кальцифицирующий панкреатит	3,50	0,00 – 6,25	48	p РПЖ – хкп = 0,003
	РПЖ	0,00	0,00 – 0,00	36	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Исходя из полученных данных при сравнении сроков манифестации СД после события в зависимости от диагноза, были установлены существенные различия ($p = 0,004$).

При оценке сроков манифестации СД отмечено, что при раке поджелудочной железы диагноз СД устанавливается практически одновременно с выявлением основного заболевания, при панкреонекрозе манифестирует в среднем в течение первого года (в главе 3 обсуждены различия в сроках манифестации при различном объеме некроза), при хроническом кальцифицирующем панкреатите выявляется в среднем через 3,5 года после диагностики заболевания.

Нужно отметить, что только при панкреонекрозе известна точная дата манифестации заболевания. При хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы заболевание, как правило, диагностируется случайно или при возникновении осложнений или симптомов, связанных с прогрессированием болезни.

Несомненно, точные сроки дебюта, как СД, так и рака и хронического панкреатита установить можно только приблизительно, однако, полученные результаты полностью объясняются различным патогенезом развития СД при различных заболеваниях поджелудочной железы.

Таким, образом, пациенты, которым впервые поставлен диагноз хронического кальцифицирующего панкреатита или рака поджелудочной железы или пациенты, перенесшие панкреонекроз, должны быть в обязательном порядке обследованы на предмет наличия нарушений углеводного обмена исходно и, в случае нормогликемии, предупреждены о необходимости регулярного контроля гликемии в динамике.

С целью выявления основных отличий ДЭП от СД 2 типа и предиабета у пациентов с ХКП, РПЖ и перенесших панкреонекроз был проведен анализ ряда антропометрических, лабораторных показателей и сахароснижающей терапии. В группу СД2 типа включены пациенты, имевшие установленный диагноз СД2 до возникновения/установления заболевания поджелудочной железы. Поскольку точное время дебюта хронического панкреатита и рака поджелудочной железы сложно установить, мы включили в эту группу пациентов, у которых период между

дебютом СД2 и диагнозом заболевания поджелудочной железы составил не менее 3 лет. В группу предиабета и ДЭП включили пациентов, у которых не менее чем через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза/оперативного лечения/установления диагноза ХКП или РПЖ было диагностировано соответствующее нарушение углеводного обмена. В ситуации, когда у пациентов с ДЭП показатель оценивался в двух точках – исходно и после события – в исходной точке пациенты находились в состоянии эугликемии (Таблица 37).

Таблица 37 – Вид нарушения углеводного обмена в зависимости от пола пациентов

Показатель	Категория	Вид нарушения углеводного обмена			p
		Предиабет N=104	СД2 N=95	ДЭП N=110	
Пол	женский	40 (38,5)	44 (46,3)	38 (34,5)	0,220
	мужской	64 (61,5)	51 (53,7)	72 (65,5)	

При сравнении вида нарушения углеводного обмена в зависимости от пола, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,22$).

Далее был проведен анализ ряда антропометрических и лабораторных маркеров у пациентов с предиабетом, СД2 и ДЭП, приведенные лабораторные анализы взяты в конце исследования (Таблица 38).

Таблица 38 – Антропометрические и лабораторные параметры у пациентов групп предиабета, СД2 и ДЭП

Параметр	Предиабет (1) Me ($Q_1 - Q_3$)/ M $\pm$ SD (95% ДИ)	СД2(2) Me ($Q_1 - Q_3$)/ M $\pm$ SD (95% ДИ)	ДЭП (3) Me ($Q_1 - Q_3$)/ M $\pm$ SD (95% ДИ)	p
Возраст на момент установления нарушения углеводного обмена (лет)	N=104 55 $\pm$ 13 (52 – 58)	N=95 57 $\pm$ 13 (54 – 59)	N=110 52 $\pm$ 14 (50 – 55)	0,044* $p_{2-3} = 0,037$

Продолжение таблицы 38

ИМТ (кг/м ²)	N=104 25,27 (21,95 – 27,33)	N=95 27,72 (24,21 – 32,29)	N=110 24,19 (21,65 – 27,62)	<0,001* p ₂₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001
Соотношение С-пептид/ ГЛЮКОЗА	N=104 6,46 (4,31-10,1)	N=95 2,67 (1,08-5,82)	N=110 1,73 (0,71-4,83)	<0,001* p ₃₋₁ = 0,005 p ₃₋₂ = 0,005
Панкреатическая эластаза мкг/гр	-	N=15 438,20 (115,99 – 621,62)	N=42 101,28 (13,57 – 495,82)	0,416
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	N=104 6,59 (5,70 – 8,01)	N=95 8,46 (6,68 – 11,76)	N=110 8,84 (6,90 – 12,47)	<0,001* p ₂₋₁ <0,001 p ₃₋₁ <0,001
HbA1c (%)	N=104 6,1 (5,7-6,3)	N=95 7,9 (6,65-9,25)	N=109 7,6 (6,6-8,8)	<0,001* p ₂₋₁ <0,001 p ₃₋₁ <0,001
Глюкагон (ед)	N=36 927,77 (411,53 – 1851,95)	N=21 991,98 (461,45 – 1668,20)	N=18 877,08 (408,41 – 1508,22)	0,944
Общий холестерин (ммоль/л)	N=104 4,60 (3,75 – 5,70)	N=95 4,39 (3,07 – 4,85)	N=109 4,54 (3,75 – 5,51)	0,259
ЛПНП (ммоль/л)	N=104 2,88 (2,40 – 3,67)	N=95 2,72 (2,10 – 3,67)	N=109 2,80 (2,20 – 3,49)	0,430
ЛПВП (ммоль/л)	N=104 0,94	N=95 0,98	N=109 0,97	0,282

	(0,80 – 1,22)	(0,75 – 1,12)	(0,80 – 1,41)	
Микронизированные полиферментные препараты (сут. доза) ЕД	N=46 75000,00 32500,00 – 115000,00	N=38 100000,00 50000,00 – 150000,00	N=70 100000,00 50000,00 – 150000,00	0,049*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате оценки возраста больных на момент установления диагноза СД, были выявлены существенные различия ($p = 0,044$). Пациенты с ДЭП были в среднем на 5 лет моложе, чем пациенты с СД2, средний возраст дебюта составил 52 года по сравнению с 57 годами при СД2.

Согласно полученным данным при сравнении ИМТ в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Пациенты с ДЭП имеют достоверно более низкую массу тела по сравнению с пациентами с СД2, что объясняется более частым наличием недиагностированной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и отсутствием адекватной заместительной терапии полиферментными препаратами. Пациенты с предиабетом также имеют более низкую массу тела по сравнению с пациентами с СД2.

Особый интерес представляет оценка соотношения С-пептид/глюкоза у пациентов трех анализируемых групп. Нами были оценены результаты не менее чем через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза/оперативного лечения или, в случае консервативного лечения, при динамическом наблюдении. Обращает на себя внимание, что в группе предиабета показатель значимо выше, чем в группах СД2 и ДЭП. Тем не менее, значимой разницы между группами ДЭП и СД2 не получено, что отражает влияние патологического процесса в поджелудочной железе на массу и функцию бета-клеток и, очевидно, что исходно существовавший СД2 меняет свое течение и приобретает черты ДЭП.

С целью оценки экзокринной функции поджелудочной железы нами был оценен уровень ПЭ-1 в кале. В нашем исследовании мы оценивали этот показатель

только в группе ХКП и, несмотря на отсутствие статистической разницы между группами СД2 и ДЭП, обращает внимание, что при ДЭП медиана ПЭ-1 составила 101 мкг/кг при нормальном значении более 200 мкг/кг. Это свидетельствует о необходимости своевременной диагностики и коррекции внешнесекреторного дефицита у пациентов с ДЭП. В группе СД2 медианный уровень ПЭ-1 находится в пределах нормальных значений, тем не менее, у 30% пациентов уровень ее снижен, что свидетельствует о необходимости периодически собирать анамнез о наличии заболевания поджелудочной железы у пациентов с СД2 типа, у которых отмечено необъяснимое снижение массы тела, преимущественно за счет мышечной массы, неэффективность ПССП и лабораторные признаки экзокринной недостаточности поджелудочной железы, такие как снижение альбумина, мочевины, альфа-амилазы и других нутритивных маркеров.

При анализе глюкозы натощак в зависимости от вида нарушения углеводного обмена выявлены значимо более высокие показатели при СД 2 и ДЭП по сравнению с предиабетом. Различий между группами СД2 и ДЭП не получены.

Был проведен анализ уровня мочевины в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. Изначально не предполагалось исследование мочевины по протоколу, но, поскольку, этот анализ неизменно присутствует в стандартном биохимическом исследовании крови и имеется у всех без исключения пациентов, данные об уровне мочевины также включили в статистический анализ. Мочевина – вещество, которое играет огромную роль в обмене белков. Составляющие белок аминокислоты содержат большое количество азота, в процессе метаболизма белка этот азот высвобождается в большом количестве, впоследствии из него образуется токсичное вещество аммиак. В печени аммиак превращается в менее токсичную мочевины и выводится почками с мочой. Значимо более низкий уровень мочевины у пациентов с ДЭП свидетельствует о дефиците основного метаболита аминокислот и отражает нарушение абсорбции белков у пациентов с ДЭП. Этот факт в очередной раз подчеркивает необходимость оценки внешнесекреторного дефицита у пациентов с СД в исходе заболеваний поджелудочной железы.

При оценке уровня мочевины в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, были выявлены существенные различия ($p = 0,005$) (Рисунок 41).

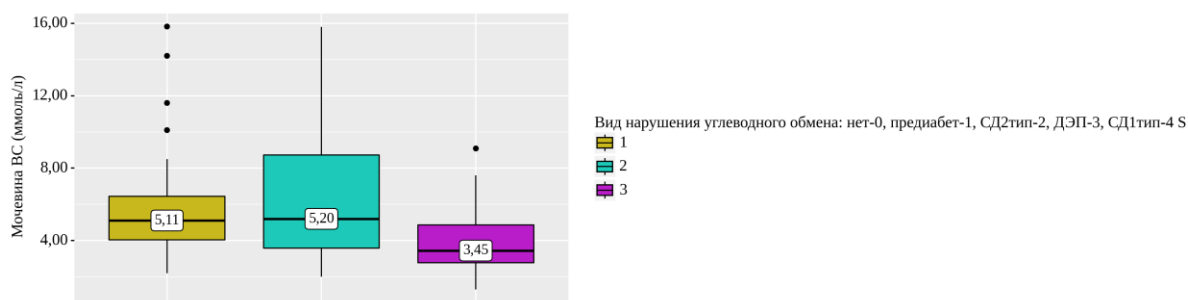


Рисунок 41 – Уровень мочевины в сыворотке крови в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Нами был выполнен анализ уровня АЛТ в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. Получена статистическая разница между пациентами с предиабетом и СД2 ($p = 0,019$), однако, эта разница не является клинически значимой, поскольку значения АЛТ пациентов всех групп лежат в пределах референсного интервала.

Был проведен анализ уровня альфа-амилазы в зависимости от вида нарушения углеводного обмена не менее, чем через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза/оперативного лечения. Альфа-амилаза – важнейший фермент, расщепляющий сложные углеводы. Фермент, определяемый в крови, представлен на 60% альфа-амилазой слюны и на 40% – панкреатической. Снижение уровня альфа-амилазы в крови отражает, в значительной степени, снижение ацинарного резерва поджелудочной железы и развивающийся вследствие этого ферментативный дефицит.

Был выполнен анализ уровня альфа-амилазы в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. Обращает внимание, что после перенесенного панкреонекроза/резекции поджелудочной железы у пациентов, имевших исходно СД2, уровень альфа-амилазы становится сопоставимым с пациентами с ДЭП, что еще раз подчеркивает изменение течения СД2 после возникновения заболевания

поджелудочной железы и/или выполненной манипуляции и необходимость оценки и коррекции ферментативного дефицита (Рисунок 42).

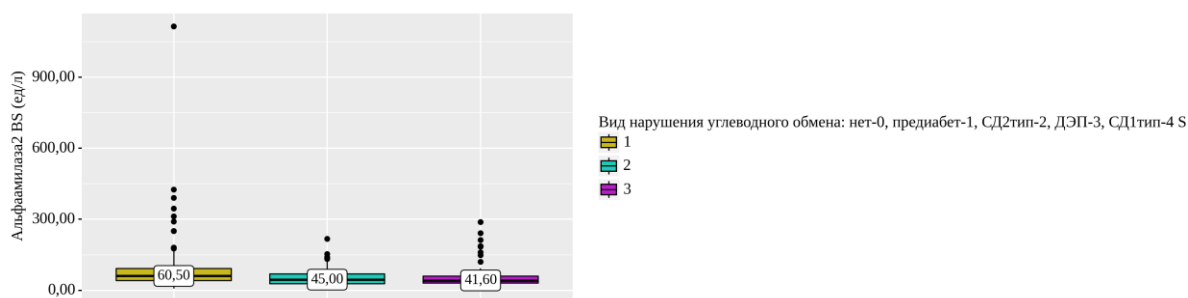


Рисунок 42 – Уровень альфа-амилазы в сыворотке крови в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Важнейшим вопросом является лечение пациентов с ДЭП, поэтому мы проанализировали терапию, которую получали пациенты с установленным диагнозом ДЭП.

Был проведен анализ использования различных ПССП у пациентов с СД2, ДЭП и предиабетом.

Исходя из полученных данных при сравнении частоты использования метформина в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (Таблица 39). Пациенты с ДЭП реже получают метформин по сравнению с пациентами с СД2. Обусловлено это большим процентом пациентов с нормальной массой тела и нормальной чувствительностью к инсулину, по сравнению с группой СД2, что было показано ранее.

Таблица 39 – Применение метформина в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Применение	Вид нарушения углеводного обмена			p
		Предиабет (1)	СД2 (2)	ДЭП (3)	
Метформин	нет	39 (97,5)	36 (40,9)	66 (72,5)	$<0,001^*$ $p_{1-2} <0,001$ $p_{1-3} <0,001$ $p_{2-3} <0,001$
	да	1 (2,5)	52 (59,1)	25 (27,5)	

* – различия показателей статистически значимы (при $p < 0,05$)

Нами был проведен анализ дозы метформина, получаемой больными, в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, по этому параметру различий между группами не выявлено (Таблица 40).

Таблица 40 – Доза метформина в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Категория	Доза Метформина (мг)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Вид нарушения углеводного обмена	предиабет	500	500 – 500	1	0,232
	СД2	1700	1000 – 2000	49	
	ДЭП	1700	1000 – 2000	25	

При сопоставлении дозы метформина в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,232$)

Нами был выполнен анализ частоты применения ПСМ в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. Выявлено статистически значимо более низкое применение ПСМ при ДЭП (Таблица 41).

Таблица 41 – Применение ПСМ в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Применение	Вид нарушения углеводного обмена			p
		предиабет (1)	СД2 (2)	ДЭП (3)	
Препараты сульфонилмочевины	нет	36 (100,0)	54 (62,8)	72 (86,7)	$<0,001^*$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,022$ $p_{2-3} < 0,001$
	да	0 (0,0)	32 (37,2)	11 (13,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении применения ПСМ в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, были установлены существенные различия ($p < 0,001$).

Был проведен анализ частоты применения иНГЛТ2 в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. Выявлено, что пациенты с ДЭП значимо реже получают препараты этой группы, что также связано с большей долей пациентов с нормальной и низкой массой тела среди пациентов с ДЭП. При анализе пациентов, получающих иНГТ2 выявлено, что все они имеют ИМТ более 27 кг/м^2 (Таблица 42).
Таблица 42 – Применение препаратов группы иНГЛТ2 в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Применение	Вид нарушения углеводного обмена			p
		Предиабет (1)	СД2 (2)	ДЭП (3)	
иНГТ2	нет	38 (100,0)	54 (65,9)	71 (84,5)	$<0,001^*$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,011$ $p_{2-3} = 0,011$
	да	0 (0,0)	28 (34,1)	13 (15,5)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным при анализе частоты применения иНГЛТ-2 в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Был выполнен анализ применения препаратов, основанных на действии и инкретинов (иДПП4/в-р-ГПП1) в зависимости от вида нарушения углеводного обмена (Таблица 43).

Таблица 43 – Применение препаратов групп иДПП4/в-р-ГПП1 в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Применение	Вид нарушения углеводного обмена			p
		Предиабет (1)	СД2 (2)	ДЭП (3)	
иДПП4/в-р- ГПП1	нет	37 (94,9)	58 (69,9)	74 (90,2)	$<0,001^*$
	да	2 (5,1)	25 (30,1)	8 (9,8)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,003$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате сопоставления применения иДПП4/в-р-ГПП1 в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$).

Далее был проведен анализ потребности в инсулинотерапии в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. Выявлено, что в группе СД2 и ДЭП на инсулинотерапии находится примерно равное количество пациентов – 40%. Это крайне важное наблюдение, свидетельствующее об изменении обычного течения исходного СД2 при наличии заболевания поджелудочной железы (Таблица 44).

Таблица 44 – Анализ потребности в инсулинотерапии в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Применение	Вид нарушения углеводного обмена		p
		СД2	ДЭП	
Инсулинотерапия	нет	58 (61,1)	66 (60,0)	0,362
	есть	37 (38,9)	44 (40,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сопоставлении дозы инсулина на кг массы тела после события в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,353$) (Таблица 45).

Таблица 45 – Доза инсулина на кг массы тела при моноинсулинотерапии после события в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Диагноз	Инсулин (Ед/кг массы тела)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Вид нарушения углеводного обмена	СД2	0,63	0,35 – 0,83	31	0,353
	ДЭП	0,56	0,38 – 0,72	36	

При сопоставлении дозы инсулина на кг массы тела после события в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,353$).

Нами был проведен анализ суммарной суточной дозы ИУКД в зависимости от вида нарушения углеводного обмена (Таблица 46).

Таблица 46 – Анализ суммарной суточной дозы ИУКД в сутки в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Диагноз	Сумма ИУКД в сутки (ед)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Вид нарушения углеводного обмена	СД2	23,11 ± 14,82	15,96 – 30,25	31	0,644
	ДЭП	21,22 ± 8,83	16,83 – 25,61	36	

При оценке суммарной суточной дозы ИУКД в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,644).

Был проведен анализ дозы базального инсулина в сутки в зависимости от вида нарушения углеводного обмена (Таблица 47).

Таблица 47 – Анализ дозы базального инсулина в сутки в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Диагноз	Сумма базального инсулина в сутки (ЕД)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Вид нарушения углеводного обмена	СД2	25,77 ± 16,41	18,50 – 33,05	42	0,003*
	ДЭП	12,12 ± 9,94	6,83 – 17,42	46	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Выявлено, что суточная доза базального инсулина почти в два раза ниже при ДЭП, что является следствием основных причин: нормальной чувствительности к инсулину у пациентов, а также более низким уровнем глюкагона при ДЭП, что приводит к уменьшению печеночного гликогенолиза и глюконеогенеза и приводит к снижению потребности в базальном инсулине.

Учитывая результаты ранее проведенного исследования, показавшего, что у пациентов с ДЭП и уровнем ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм в ходе теста с пищевой нагрузкой уровень С-пептида увеличивается в 1,9 раза, а у здоровых добровольцев в 2,9 раза, мы предположили, что у пациентов с повышением С-пептида на пике пищевой нагрузки в 2 раза и более можно пробовать назначать пероральные сахароснижающие препараты групп сульфонилмочевины и иДПП-4, а также, при отсутствии противопоказаний, иНГЛТ-2 и метформин.

С целью определения порогового уровня стимулированного С-пептида, при котором целесообразно инициировать ПССП, 49 пациентам с ДЭП различного генеза, исходно получавшим базис-болюсную моноинсулинотерапию, с повышением стимулированного С-пептида в 2 раза и более была инициирована терапия ПССП. Необходимо отметить, что у данных пациентов не было противопоказаний к назначению метформина, иНГЛТ2, иДПП4 и ПСМ.

Всем пациентам с ИМТ ≥ 25 кг/м² или с ИМТ < 25 кг/м² с абдоминальным ожирением (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) назначен метформин.

Всем пациентам отменен прандиальный компонент инсулинотерапии и назначены препараты сульфонилмочевины (гликлазид или глимепирид). Выбор такой непопулярной терапии обусловлен отсутствием данных о побочных эффектах иДПП4 у пациентов с хроническим панкреатитом или перенесшими острый панкреатит. В крупных исследованиях по изучению эффективности и безопасности иДПП4 такие пациенты были исключены [25].

При необходимости усиления сахароснижающего эффекта добавлялись препараты иНГЛТ-2. Пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском или ХБП препараты иНГЛТ2 были назначены одновременно с ПСМ.

В зависимости от показателей гликемии и суммарной суточной дозы инсулина принималось решение о сохранении или отмене базального компонента инсулинотерапии.

Всем пациентам до назначения ПССП была оценена экзокринная функция ПЖ и назначена, при необходимости, ЗФТ.

Подбор терапии проводился в стационаре в течение 7-10 дней с коррекцией под контролем 9-точечного гликемического профиля (перед каждым основным приемом пищи и через 2 часа после него, в 22.00, в 3.00 и в 6.00). При недостижении индивидуальных целевых показателей углеводного обмена ПСМ отменялись и пациентам возвращали ИУКД. Метформин и препараты иНГЛТ-2 при хорошей переносимости оставляли.

В результате обследования получены следующие результаты (Рисунок 43).

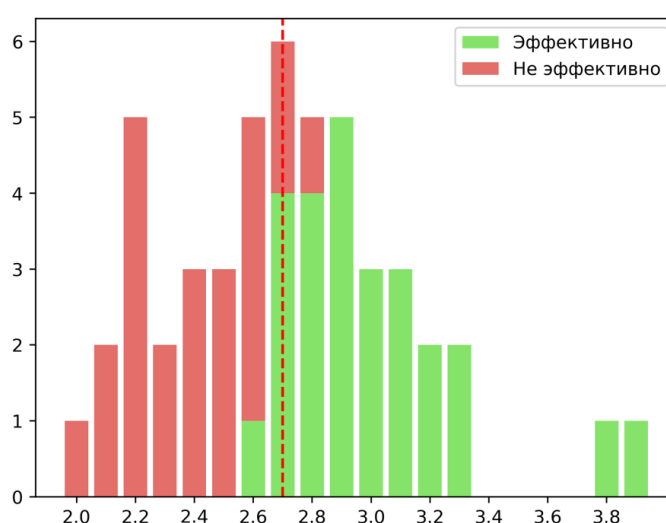


Рисунок 43 – Эффективность ПССП у пациентов с различным приростом С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой

На графике отчетливо видно, что точка разделения эффективности вмешательства соответствует значению прироста С-пептида в 2,7 раза. Для доказательства статической значимости была составлена 4-х-польная таблица. Значение критерия хи-квадрат = 34,422 ($p < 0,001$), коэффициент сопряженности Пирсона = 0,642 (сильная сила связи) (Таблица 48).

Таблица 48 – Результаты лечения пациентов с различным приростом С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой

Группа больных с различным приростом С-пептида в ходе теста	Результат лечения положительный	Результат лечения отрицательный	Всего
<2,7 раз	1	20	21
≥ 2,7 раз	25	3	28
Всего	26	23	49

Таким образом, повышение С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой в 2,7 раза и более можно рассматривать как критерий потенциальной эффективности ПССП.

Необходимо отметить, что нами были все же назначены некоторым пациентам препараты группы иДПП4 в ситуации с высоким уровнем стимулированного С-пептида (более, чем в 3 раза) и возникновении гипогликемий на фоне приема ПСМ. В двух случаях: у пациента с ППСД-О и после ПДР возникло обострение панкреатита, поэтому назначаться препараты иДПП4 должны с осторожностью и с учетом состояния ПЖ. Такие же условия должны быть и при назначении а-р-ГПП1, которые пациентам в нашем исследовании были не показаны в связи с нормальной, в большинстве случаев, массой тела пациентов, но, в рутинной практике, могут рассматриваться для пациентов с ожирением и ДЭП в исходе менее тяжелых вариантов ХП, чем в нашем исследовании.

С целью получить эффективный алгоритм лечения СД, было решено применить алгоритм машинного обучения – «дерево решений». В данном исследовании было обучено дерево решений на основе выборки из 70 пациентов и тестовой выборки из 25 пациентов для оценки полученного результата. Для корректной оценки обученной модели, согласно лучшим практикам тестирования обученных моделей, обучающая и тестовая выборки разделены в пропорциях 3 к 1. Все пациенты из обеих выборок в начале были выверены на корректность лечения. Также для повышения качества извлеченных ключевых признаков, мы сбалансировали все группы пациентов по их типу лечения.

Тестовая выборка состояла из 25 человек, которые не участвовали в обучении дерева решений. То, что пациенты из тестовой выборки не встречались в обучающей выборке критично важно, т.к. модель может просто «заучить» правильные ответы, что сильно снизит ее способность предсказывать лечение пациентов, которых она не видела.

Каждый пациент представлен как набор признаков, используемый для назначения лечения СД (ИМТ, HbA1c, окружность талии) и самого лечения.

Было проведено обучение модели, где модель получала набор признаков, подбирала на их основании лечение, извлекая зависимости из признаков и корректируя собственные веса оценки классов лечения. Сразу после этого, мы предоставили ей тестовые данные, показывая модели лишь признаки. В ответ на эти показатели, обученная модель выдавала свой прогноз лечения.

Результаты тестирования дерева решений на тестовой выборке из 25 человек показали, что дерево решений правильно классифицировало 23 из 25 человек, что составляет 92% от общего числа человек в тестовой выборке.

Полученные результаты демонстрируют высокую успешность дерева решений в классификации диагноза. Точность 92% на тестовой выборке является показателем высокой достоверности. Это указывает на то, что дерево решений эффективно обобщает закономерности в данных и может применяться для классификации новых данных пациентов.

Высокая точность дерева решений также свидетельствует о том, что оно хорошо справляется с различными вариантами данных и может делать различия между предлагаемыми классами лечения.

На основании полученных данных, а также с учетом существующих «Алгоритмов оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2023 года составлено «дерево принятия решений» для пациентов с ДЭП. В основе лежит параллельная оценка эндо- и экзокринной функции ПЖ, а также определение функциональных резервов ПЖ на основании теста с пищевой нагрузкой (Рисунок 44).

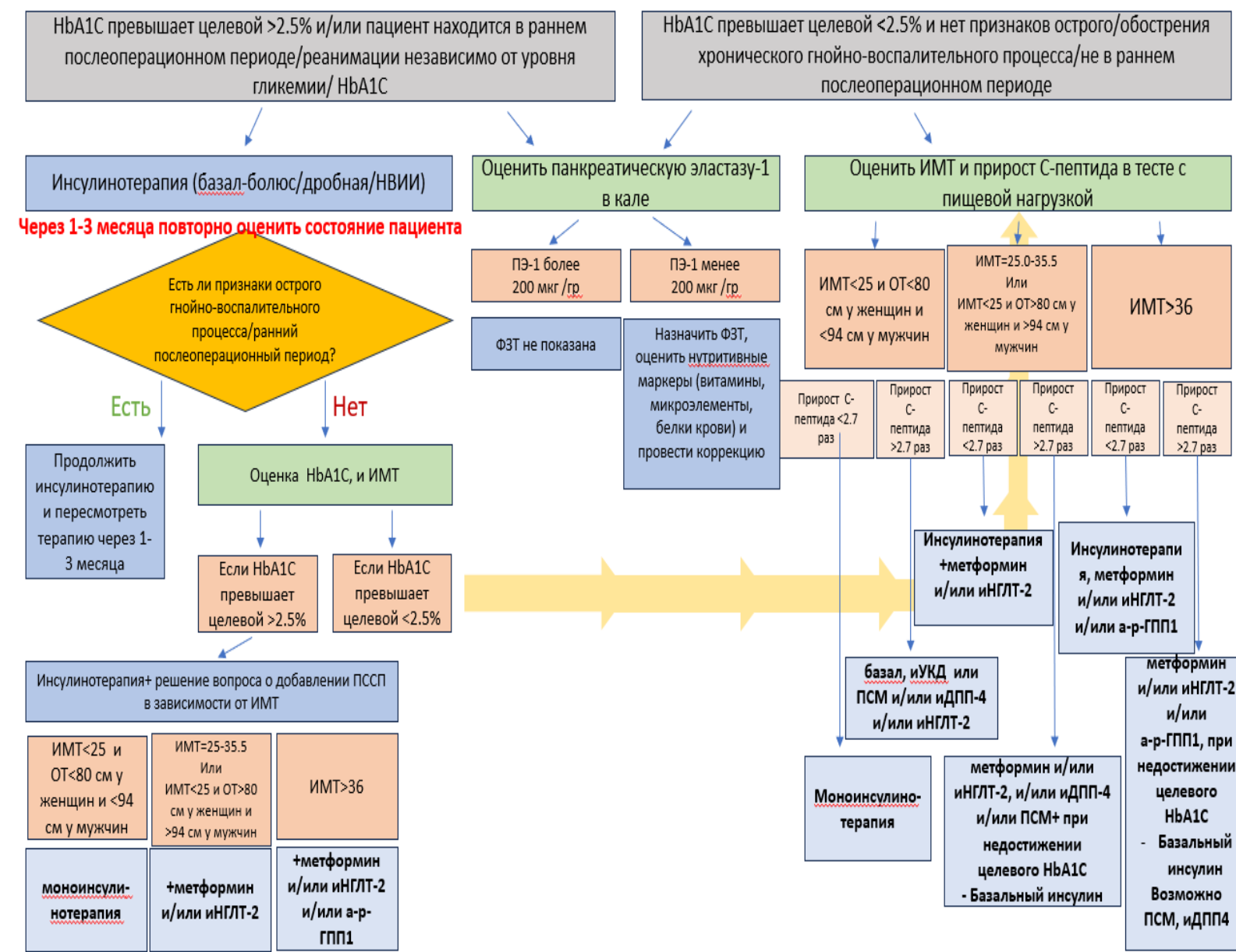


Рисунок 44 – Алгоритм персонализированного терапевтического ведения пациента с ДЭП

Как следует из представленного алгоритма акцент при выборе сахароснижающей терапии сделан на нескольких аспектах: состоянии пациента (стабильное/острое/послеоперационное), отклонении уровня гликированного гемоглобина от целевого (в соответствии с актуальными «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2023 г.), ИМТ и/или окружности талии, как маркера висцерального ожирения, а также сохранности инсулин-продуцирующей способности ПЖ, оцененной в ходе теста с пищевой нагрузкой. Именно функциональные резервы ПЖ, а не уровень базального С-пептида должны рассматриваться как критерий возможности назначения ПССП. При невозможности провести тест с пищевой нагрузкой целесообразно рассматривать соотношение С-пептид/глюкоза, как критерий сохранности функциональных резервов ПЖ. Тем не менее, по нашим наблюдениям, у пациентов с ДЭП можно видеть сниженное соотношение С-пептид/ глюкоза при сохранном адекватном ответе на пищевую стимуляцию. Возможным объяснением этого феномена является низкий базальный уровень инсулина, обусловленный дефицитом важнейшего контринсулярного гормона глюкагона, поэтому именно стимуляционный тест следует рассматривать, как «золотой стандарт» потенциальной эффективности ПССП.

Таким образом, руководствуясь разработанным алгоритмом принятия решений, возможен индивидуализированный подход к назначению сахароснижающей терапии пациентам с ДЭП, который позволяет не только эффективно достичь адекватного гликемического контроля, но и снизить сердечно-сосудистые риски у пациентов с висцеральным или системным ожирением, нуждающимся в инсулинотерапии, добавляя к лечению метформин, препараты иНГЛТ2 и, потенциально, а-р-ГПП1.

Вторым важнейшим диагностическим тестом, обязательным к использованию у пациентов с ДЭП, является определение ПЭ-1 кала и возмещение дефицита пищеварительных ферментов при его наличии. Именно такой подход-одновременная диагностика и коррекция экзо- и эндо-криной недостаточности является залогом успешного лечения этой группы пациентов.

Глава 7. Особенности ведения пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии периоперационно и в отдаленном послеоперационном периоде

В последней части работы представлен анализ результатов обследования и наблюдения пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии. Поскольку данная операция относится к редким вариантам хирургических вмешательств, в эту группу включено 20 человек. Оценены дозы базального и прандиального инсулина при проведении базис-болюсной инсулинотерапии или суточная доза для пациентов на помповой инсулинотерапии при адекватной заместительной терапии полиферментными препаратами.

Пациенты, которым была проведена ТДПЭ в период с 2021 по 2023 год, находились под наблюдением после операции не менее 6 месяцев. Большую часть – 14 (70%) пациентов составили мужчины. 18 человек были прооперированы по поводу ВМПО различного типа, 1 человек с нейроэндокринной опухолью (НЭО) и еще в 1 случае пациент был оперирован в связи с развитием множественных крупных постнекротических кист.

Нами был проведен анализ периоперационного и долгосрочного (более 6 месяцев) наблюдения пациентов с СД, вторичным к ТДПЭ. Кроме того, мы исследовали параметры непрерывного мониторинга глюкозы (НГМ) в раннем послеоперационном периоде. Учитывая особенности течения каждого периода, в нашей работе мы разделили периоперационное ведение данной когорты пациентов на несколько этапов:

1. Предоперационный период

На данном этапе больные с уже имеющимися нарушениями углеводного обмена, получающие пероральную сахароснижающую терапию, а также больные с впервые выявленной гипергликемией, требующей коррекции, но не получающие сахароснижающую терапию, с целью подготовки к плановому оперативному вмешательству переводились на подкожное базис-болюсное введение инсулина под

контролем гликемического профиля. В нашем исследовании пациенты получали аналоги инсулинов ультракороткого и пролонгированного действия.

СД до выполнения ТДПЭ был установлен у 6 (30%) пациентов: у 1 больного установлен СД1 и у 5 человек – СД2. В зависимости от предоперационного гликемического статуса пациенты были разделены на три группы: группа без СД ($n = 14$), группа с кратким анамнезом СД (продолжительность СД до операции ≤ 24 месяцев, $n = 2$) и группа с продолжительным стажем СД (длительность предоперационного СД > 24 мес, $n = 4$). Полная клинико-морфологическая характеристика пациентов представлена в таблице 49.

Таблица 49 – Клинико-морфологическая характеристика исследуемой группы

Показатель	Me	$Q_1 - Q_3$	n	min	max
Возраст (лет)	57,5	50,75 – 68,25	20	39	74
ИМТ исходно ($\text{кг}/\text{м}^2$)	22,2	21,32 – 26,02	20	15,4	33,1
Показатель	Категория	абс.	%	95% ДИ	
Пол	мужчины	14	70	45,7 – 88,1	
	женщины	6	30	11,9 – 54,3	
Морфологический диагноз	ВПМО в сочетании с кистозной неоплазией	1	5	0,1 – 24,9	
	ВПМО в сочетании с постнекротической кистой	1	5	0,1 – 24,9	
	ВПМО главного панкреатического протока	8	40	19,1 – 63,9	
	ВПМО смешанного типа	8	40	19,1 – 63,9	
	НЭО ПЖ	1	5	0,1 – 24,9	
	панкреонекроз	1	5	0,1 – 24,9	

Продолжение таблицы 49

Показатель	Категория	Абс.	%	95% ДИ
Вид нарушений углеводного обмена	без СД	14	70	45,7 – 88,1
	СД2	5	25	8,7 – 49,1
	СД1	1	5	0,1 – 24,9
Стаж СД	без СД	14	70	45,7 – 88,1
	СД <24 мес	2	10	1,2 – 31,7
	СД >24 мес	4	20	5,7 – 43,7
Прием ПССТ до ТДПЭ	без ПССТ	15	75	50,9 – 91,3
	метформин	3	15	3,2 – 37,9
	метформин+иДПП4	2	10	1,2 – 31,7
Инсулинотерапия до ТДПЭ	нет	18	90	68,3 – 98,8
	да	2	10	1,2 – 31,7

2. Интраоперационный период

На данном этапе и вплоть до 14 дня госпитализации, всем пациентам осуществлялся контроль гликемии при помощи системы НМГ. Интраоперационно проводилась «ситуационная» инсулинотерапия инъекциями ИУКД при уровне гликемии более 10 ммоль/л, в среднем, по 4-6 ЕД подкожно каждые четыре часа. Уровень гликемии во время оперативного вмешательства поддерживался в пределах целевых значений: от 8 до 11 ммоль/л. Всем пациентам интраоперационно устанавливался назоинтестинальный зонд (НИЗ) для энтерального питания, которое начинали с первых суток послеоперационного периода.

Важно отметить, что развитие гипергликемии у данных больных происходит не сразу, а в среднем через 6-8 часов после оперативного вмешательства. Также нами был выполнен анализ влияния наличия и длительности СД до ТДПЭ на время развития первого гипергликемического эпизода (> 11ммоль/л) (Таблица 50).

Таблица 50 – Время развития первой гипергликемии в зависимости от наличия и стажа СД

Показатель	Категория	Время 1-ой гипергликемии (час)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Исходное состояние углеводного обмена	Без СД	6,5	5,25 – 7	14	0,403233
	СД <24 мес	4,5	4,25 – 4,75	2	
	СД >24 мес	6,5	4,75 – 8,5	4	
	Итого	6	4,75 – 7,25	20	

Время развития первой гипергликемии достоверно не отличалось в группах как с СД различной длительности, так и без него ($p = 0,403233$)

При сравнении уровня гликемии первого гипергликемического эпизода в зависимости от исходного вида нарушения углеводного обмена, статистически значимых различий не получено ($p = 0,114630$) (Таблица 51).

Таблица 51 – Уровень гликемии первого гипергликемического эпизода в зависимости от исходного вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Категории	Уровень гликемии 1-го гипергликемического эпизода (ммоль/л)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Исходное состояние углеводного обмена	Без СД	11,1	9,8 – 12,38	14	0,114630
	СД <24 мес	14,7	14,55 – 14,85	2	
	СД >24 мес	12,4	11,52 – 14,07	4	
	Итого	11,7	10,32 – 14,03	20	

3. Ранний послеоперационный период

1. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (1-3 сутки).

Учитывая развитие лабильного СД после ТДПЭ, в ОРИТ всем пациентам была инициирована непрерывная внутривенная инфузия инсулина (НВИИ) согласно персонализированному протоколу ведения пациента:

- контроль сахара крови осуществляется каждый час, целевые показатели 8-11 ммоль/л;
- начальная скорость поступления инсулина при целевом уровне гликемии составляет 0,5-1 ЕД/час, при гликемии более 11 ммоль/л – 2-3 ЕД/час;
- при гликемии выше целевого уровня или отсутствии снижения исходно высокой гликемии в течение двух часов – доза инсулина удваивалась или, при низкой массе тела пациента (индекс массы тела менее 18,5 кг/м²), увеличивалась на 1 ЕД;
- при стабильной нормогликемии или снижении гликемии на 2-4 ммоль/л при исходной гипергликемии – скорость поступления инсулина оставалась прежней на уровне 1-2 ЕД/час;
- при снижении гликемии более чем на 4 ммоль/л – скорость поступления инсулина уменьшалась вдвое;
- при снижении гликемии менее 5 ммоль/л – инфузомат отключался на 1 час.

Кроме того, начиная с первых суток после операции все пациенты получали специализированное энтеральное питание для больных с СД (среднее содержание углеводов на 100 мл смеси составляло 9,25 гр.), разведенное 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:1, через НИЗ три раза в сутки по 250-300 мл.

С целью изучения эффективности и безопасности назначения НВИИ данной категории больных, нами был выполнен анализ времени развития максимальной гипергликемии в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, который показал, что развитие выраженной гипергликемии чаще всего возникает на вторые сутки после оперативного вмешательства во всех исследуемых группах (Таблица 52).

Таблица 52 – День максимальной гликемии в зависимости от исходного вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Категории	День максимальной гликемии (сут.)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Исходное состояние углеводного обмена	Без СД	2	2 – 3	14	0,111659
	СД <24 мес	2	2 – 2	2	
	СД>24 мес	2	2 – 2	4	
	Итого	2	2 – 3	20	

Также при изучении дня развития максимально выраженной гликемии в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,111659$).

Сравнительный анализ дозы ИУКД на килограмм массы тела при проведении НВИИ в зависимости от вида нарушений углеводного обмена достоверных различий не выявил ($p = 0,810008$) (Таблица 53).

Таблица 53 – Средняя суточная доза ИУКД на НВИИ в зависимости от исходного вида нарушений углеводного обмена

Показатель	Категории	Доза ИУКД на НВИИ (ЕД/кг/сут)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Исходное состояние углеводного обмена	Без СД	1,04	0,80 – 1,25	14	0,810008
	СД <24 мес	1,14	1,03 – 1,24	2	
	СД>24 мес	1,07	0,70 – 1,08	4	
	Итого	1,04	0,83 – 1,24	20	

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что в раннем послеоперационном периоде после ТДПЭ исходное состояние углеводного обмена не оказывает влияния на ключевые параметры управления углеводным

обменом: дозу инсулина, необходимую для поддержания нормогликемии и день развития максимальной гликемии.

4. Ранний послеоперационный период в хирургическом отделении

При благоприятном течении послеоперационного периода, пациенты на третьи сутки переводились в профильное хирургическое отделение. После перевода из ОРИТ назначалась интенсифицированная (подразумевается режим многократных инъекций инсулина в режиме базал-болюс) инсулинотерапия с обязательным контролем гликемии не менее 9 раз в сутки (перед каждым основным приёмом пищи, через два часа после основных приёмов пищи, в 22:00, 03:00, 06:00) с целью своевременной коррекции терапии и выявления гипогликемии. В нашем исследовании мы использовали НМГ.

При выборе базального компонента отдавалось предпочтение аналогам человеческого инсулина пролонгированного действия первого поколения (инсулин детемир). Связано это с изученной ранее особенностью пациентов с ДЭП – очень низкой потребностью в базальном инсулине, преимущественно в ночное время, что обусловлено, отсутствием глюкагон-индуцированного глюконеогенеза. Именно поэтому инсулин детемир, допускающий режим двух инъекций в день, оказался оптимальным для пациентов после ТДПЭ.

Энтеральное питание через НИЗ продолжалось, как правило, до 7 суток послеоперационного периода при отсутствии признаков гастростаза с последующим переходом на хирургический рацион с добавлением жидкого высокобелкового питания. При наличии гастростаза – питание через НИЗ продолжалось до его разрешения и возможности начала полноценного энтерального питания.

Важно отметить, что ЗФТ назначалась пациентам с момента начала энтерального питания через зонд. Ориентируясь на отечественные и зарубежные клинические рекомендации по ЗФТ у пациентов с первичной ферментной недостаточностью, мы начинали с дозы 25000 ЕД капсулированного панкреатина в минимикросферах на каждый прием жидкого полнорационного питания через НИЗ (содержимое капсул вводилось через НИЗ в начале поступления питания) [253].

В дальнейшем, с переходом на самостоятельное энтеральное питание, дозу увеличивали, и она достигала 80000-120000 ЕД на основной прием пищи (2-3 капсулы панкреатина в минимикросферах).

Суточные уровни гликемии после ТДПЭ крайне вариабельны, поэтому у данной категории пациентов предпочтительнее использовать системы НМГ.

Нами были проанализированы основные ключевые аспекты НМГ, такие как доля времени нахождения в целевом диапазоне гликемии (ВЦД) от 8 до 11 ммоль/л, в интервалах гипогликемии/гипергликемии, среднесуточное значение гликемии, вариабельность гликемии (КВ) в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. 15 больных в раннем периоде испытали гипогликемию 1 уровня (3-3,8 ммоль/л), у 17 пациентов отмечалась гипогликемия 2 уровня (<3 ммоль/л) (Таблица 54).

Таблица 54 – Данные НМГ в зависимости от исходного вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Категория				p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Минимальная гликемия (ммоль/л)	без СД	3,9	3,8 – 4,1	14	0,01672* p СД >24 мес. – Без СД = 0,046098
	СД <24 мес	2,85	2,53 – 3,17	2	
	СД >24 мес	2,95	2,88 – 3,2	4	
Максимальная гликемия (ммоль/л)	Без СД	18,45	17,62 – 19,65	14	0,202611
	СД <24 мес	24,5	22,75 – 26,25	2	
	СД >24 мес	19,15	17,75 – 20,48	4	

Продолжение таблицы 54

Показатель	Категория				p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Средняя глюкоза (ммоль/л)	без СД	9	8,47 – 9,65	14	0,913808
	СД <24 мес	9,05	8,62 – 9,47	2	
	СД >24 мес	8,9	8,70 – 9,18	4	
	СД <24 мес	9,5	9,25 – 9,75	2	
	СД >24 мес	6	4 – 8	3	
КВ (%)	без СД	32	30,75 – 35,2	14	0,370932
	СД <24 мес	42,8	41,4 – 44,2	2	
	СД >24 мес	28,6	27,25 – 38,8	4	
ВЦД (%)	без СД	61	52 – 64	14	0,039399* СД <24 мес – Без СД = 0,046520
	СД <24 мес	17	16,5 – 17,5	2	
	СД >24 мес	45	43 – 51,5	4	
	СД <24 мес	5,5	5,25 – 5,75	2	
	СД >24 мес	10	5 – 29	3	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Пациенты с уже установленным до ТДПЭ СД продолжительностью менее 2 лет статистически значимо меньше находились в целевом диапазоне гликемии по сравнению с пациентами без исходного нарушения углеводного обмена (p = 0,039) (Рисунок 45).

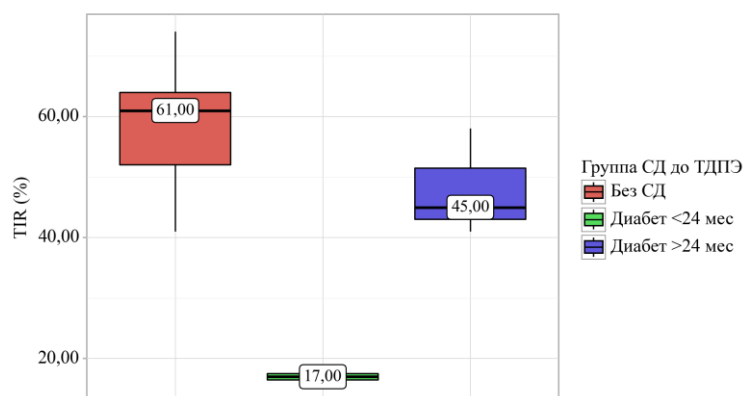


Рисунок 45 – ВЦД (%) в зависимости от исходного вида нарушения углеводного обмена

Согласно представленной таблице выявлено, что уровень минимальной гликемии был достоверно выше у пациентов без СД, в отличие от группы долгосрочного СД ($p = 0,016720$) (Рисунок 46).

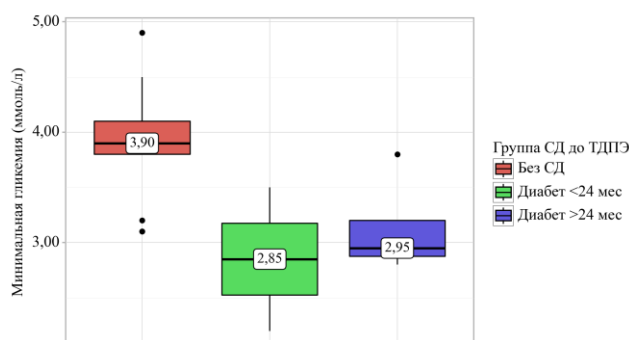


Рисунок 46 – Уровень минимальной гликемии в зависимости от исходного вида нарушения углеводного обмена

Связано это, вероятно с тем, что пациенты, не имевшие ранее СД, гораздо лучше чувствуют даже небольшое снижение гликемии и быстрее купируют ее. Пациенты с большим стажем СД могут иметь нарушение распознавания гипогликемии и ощущать ее приближение при более низких показателях глюкозы.

Далее проведен анализ количества гипо- и гипергликемических событий по данным НМГ в зависимости от вида нарушения углеводного обмена (Таблица 55).

Таблица 55 – Количество гипо- и гипергликемических событий по данным НМГ в зависимости от исходного вида нарушения углеводного обмена

Показатель	Категория	п/общее число больных (%)	p
Гипогликемические события			
3-3,8 ммоль/л	без СД	10/14 (71)	0,128237
	СД <24 мес	2/2 (100)	
	СД>24 мес	3/4 (75)	
<3 ммоль/л	без СД	12/14 (85)	0,270303
	СД <24 мес	2/2 (100)	
	СД >24 мес	3/4 (75)	
Гипергликемические события			
11-13,9 ммоль/л	без СД	8/14 (57)	0,197051
	СД <24 мес	2/2 (100)	
	СД>24 мес	3/4 (75)	
14-16,7 ммоль/л	без СД	8/14 (57)	0,186504
	СД <24 мес	2/2 (100)	
	СД >24 мес	3/4 (75)	
>16,7 ммоль/л	без СД	7/14 (50)	0,222559
	СД<24 мес	2/2 (100)	
	СД>24 мес	3/4 (75)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Как следует из представленных данных, различий между изучаемыми группами не выявлено, что связано, вероятнее всего, с небольшим числом наблюдений.

При сопоставлении суммарной дозы инсулина на кг массы тела в раннем послеоперационном периоде в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, выявить статистически значимых различий не удалось ($p = 0,913723$) (Таблица 56).

Таблица 56 – Суммарная суточная доза инсулина ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде в зависимости от исходного состояния углеводного обмена

Показатель	Категория	ССДИ ЕД/кг/сут в раннем п/о периоде			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Исходное состояние углеводного обмена	без СД	0,42	0,34 – 0,53	14	0,913723
	СД <24 мес	0,47	0,42 – 0,51	2	
	СД >24 мес	0,40	0,32 – 0,51	4	
	Итого	0,43	0,35 – 0,54	20	

Обращает внимание очень невысокая потребность в препаратах экзогенного инсулина при полном отсутствии собственной секреции, что, с одной стороны, несомненно, обусловлено отсутствием важнейшего контринсулярного гормона-глюкагона, с другой – дефицитом нутриентов, поступающих в раннем послеоперационном периоде. Адекватный нутритивный менеджмент имеет колоссальное значение, однако, изучен еще хуже, чем управление гликемией или ЗФТ [254].

Нами был выполнен анализ суммарной суточной дозы ИУКД ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде в зависимости от вида нарушения углеводного обмена (Таблица 57).

Таблица 57 – Анализ потребности в ИУКД ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде в зависимости от исходного состояния углеводного обмена

Показатель	Категория	СДИ ИУКД ЕД/кг/сут в раннем п/о периоде			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
Исходное состояние углеводного обмена	без СД	0,27	0,20 – 0,36	14	0,238116
	СД <24 мес	0,30	0,27 – 0,34	2	

Продолжение таблицы 57

1	2	3	4	5	6
Исходное состояние углеводного обмена	СД >24 мес	0,17	0,16 – 0,20	4	0,238116
	Итого	0,25	0,18 – 0,35	20	

При анализе суточной дозы ИУКД в раннем послеоперационном периоде в зависимости от наличия ранее установленного СД, нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,238116$).

Также нами проведен анализ суточной дозы базального компонента инсулинотерапии в ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде в зависимости от вида нарушения углеводного обмена (Таблица 58).

Таблица 58 – Доза базального инсулина ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде в зависимости от исходного состояния углеводного обмена

Показатель	Категория	Суточная доза ИПД ЕД/кг/сут в раннем п/о периоде			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Исходное состояние углеводного обмена	без СД	0,16	0,12 – 0,2	14	0,736785
	СД <24 мес	0,17	0,15 – 0,19	2	
	СД >24 мес	0,17	0,15 – 0,27	4	
	Итого	0,16	0,13 – 0,2	20	

Анализ дозы базального инсулина ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, не выявил статистически значимых различий ($p = 0,736785$).

Таким образом, при анализе полученных данных можно выявить две интересные особенности. Во-первых, пациенты, не имевшие СД до операции, имеют

более высокие значения минимальной зафиксированной гликемии, что обусловлено лучшей чувствительностью к гипогликемии у пациентов с исходно нормальным углеводным обменом. Во-вторых, у пациентов после ТДПЭ, в связи с очень низкой потребностью в базальном компоненте инсулинотерапии, оптимальным решением является применение аналога базального инсулина 1-го поколения- инсулина детемир, позволяющего в режиме двух небольших неравнозначных доз (вечерняя всегда меньше) обеспечить стабильный уровень гликемии в ночное время и между приемами пищи.

5. Отдаленный послеоперационный период

Наблюдение пациентов после ТДПЭ в отдаленном послеоперационном периоде проводилось от 6 до 36 месяцев. В настоящий момент живы все 20 больных. При наблюдении через 6 месяцев после ТДПЭ все пациенты восстановили нормальное потребление пищи. Нами был выполнен анализ уровня HbA1c в раннем и отдаленном послеоперационных периодах в зависимости от исходного состояния углеводного обмена до ТДПЭ (Таблица 59).

Таблица 59 – Динамики уровня HbA1c в зависимости от исходного состояния углеводного обмена

Исходное состояние углеводного обмена	Этапы наблюдения				p
	Гликированный гемоглобин перед ТДПЭ		Гликированный гемоглобин после ТДПЭ		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
1	2	3	4	5	6
без СД	5,15 (n=12)	4,975 – 5,725	7,55 (n=12)	6,925 – 9	0,000488*
СД<24 мес	6,35 (n=2)	5,875 – 6,825	8,7 (n=2)	8 – 9,4	0,317311
СД>24 мес	6,9 (n=4)	6,6 – 7,4	6,9 (n=4)	6,15– 7,725	0,875

Продолжение таблицы 59

1	2	3	4	5	6
р	0,027435* р без СД – СД >24 мес = 0,032745		0,473384		–
Итого	5,65 (n=20)	5,025 – 6,6	7,5 (n=20)	6,775 – 8,7	0,00139*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных, уровень HbA1c на момент проведения ТДПЭ статистически значимо отличался между группами нормогликемии и СД ($p = 0,027435$). Проведенный анализ показал, что при оценке уровня HbA1c в отдаленном периоде статистически значимых отличий между группами не выявлено ($p = 0,473384$). В группе пациентов, не имевших исходно нарушений углеводного обмена отмечено статистически значимое увеличение гликированного гемоглобина – с 5,1% до 7,5% ($p = 0,000488$).

Также проведенный анализ показал, что в группе больных с ранее выявленным СД статистически значимых различий между уровнем HbA1c в раннем и отдалённом послеоперационных периодах не выявлено.

Был выполнен анализ динамики уровня С-пептида в раннем и отдаленном послеоперационных периодах в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. Сывороточный С-пептид не обнаруживался у всех пациентов после ТДПЭ ($p = 0,000002$) (Таблица 60, Рисунок 47).

Таблица 60 – Динамика уровня С-пептида в раннем и отдаленном послеоперационных периодах

Этапы наблюдения				р
С-пептид до ТДПЭ		С-пептид после ТДПЭ		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
2,17 (n=20)	1,43 – 2,6	0,01 (n=20)	0,01 – 0,01	0,000002*

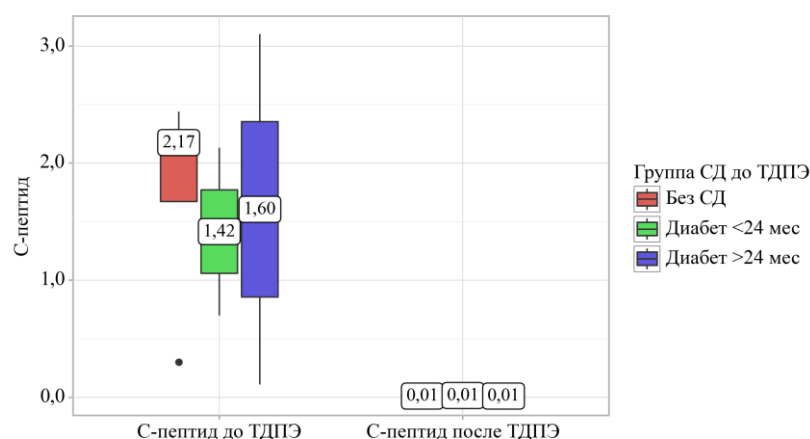


Рисунок 47 – Динамика С-пептида в зависимости от вида нарушения углеводного обмена

Сравнительный анализ динамики среднесуточной гликемии достоверных различий не выявил ($p = 0,820312$) (Таблица 61).

Таблица 61 – Динамика среднесуточной гликемии до и после ТДПЭ

Этапы наблюдения				Р
Средняя гликемия в раннем периоде		Средняя гликемия отдаленно		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
9 (n=9)	8,9– 10	9,6 (n=9)	7,7 – 10	0,820312

7 больных в отдаленном послеоперационном периоде испытали эпизод тяжелого гипогликемического состояния, требовавшего помощи третьих лиц. Интересным является факт, что ни один пациент не сообщил об эпизоде гипергликемии, который потребовал бы госпитализации или обследования в отделении эндокринологии по экстренным показаниям. Все пациенты на этапе подготовки к оперативному вмешательству были обучены в индивидуальном порядке основным принципам подсчета хлебных единиц, правилам самоконтроля, важности приема полиферментных препаратов и введения инсулина УКД на каждый прием пищи, содержащей углеводы, а также правилам купирования и предупреждения развития гипогликемии.

Нами был проведен анализ эпизода гипогликемии отдаленно в зависимости от группы СД до ТДПЭ (Таблица 62).

Таблица 62 – Эпизоды гипогликемии отдаленно в зависимости от состояния углеводного обмена до ТДПЭ

Показатель	Категории	Состояние углеводного обмена до ТДПЭ			Р
		без СД	менее 24 мес	более 24 мес	
Эпизоды гипогликемии отдаленно	без гипогликемии	2 (14,3)	2 (100,0)	3 (75,0)	0,01* Рбез СД – менее 24 мес = 0,026 Рбез СД – более 24 мес = 0,034
	с гипогликемией	12 (85,7)	0 (0,0)	1 (25,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей при оценке эпизода гипогликемии отдаленно в зависимости от группы СД до ТДПЭ, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,010$).

Важно отметить, что чаще всего гипогликемии отдаленно достоверно отмечались среди пациентов, не имевших исходно СД ($p = 0,01$) (Таблица 63).

Связано это, вероятнее всего, с тем, что пациенты, не имевшие навыков жизни с СД и не сталкивавшиеся до момента операции с гипогликемией, хуже адаптировались к новым условиям жизни с лабильным СД.

Достоверных различий между ИМТ до и после ТДПЭ получено не было.

Таблица 63 – Динамика ИМТ в зависимости от исходного вида нарушения углеводного обмена

Исходное состояние углеводного обмена до ТДПЭ	Этапы наблюдения				p
	ИМТ исходно		ИМТ отдаленно		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
без СД	22,05 (n=14)	21,42 – 25,9	23,8 (n=14)	22,02 – 25,10	1
СД <24 мес	23,35 (n=2)	22,07 – 24,62	23,3 (n=2)	22,80 – 23,80	1
СД >24 мес	22 (n=4)	20,55 – 23,15	24 (n=4)	21,3 – 24,4	0,5
Итого	22	21,25 – 25,15	24 (n=19)	22,05 – 24,65	0,738091
p	0,835075		0,929254		—

В процессе оценки динамики ИМТ нам не удалось установить статистически значимых различий между изучаемыми группами, как в до, так и в послеоперационном периодах (p = 0,835075 и p = 0,929254 соответственно).

Поддержание исходного ИМТ является важнейшим показателем адекватности ЗФТ и сохранения адекватной абсорбции важнейших энергетически и пластически значимых субстратов: белков, жиров и углеводов. Также сохранение ИМТ отражает приверженность пациентов к лечению и пониманию ими важности четкого соблюдения схемы лечения, включающей в себя обязательное восполнение экзо- и эндокринного дефицита.

При сопоставлении суммарной суточной дозы базального инсулина в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от состояния углеводного

обмена, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,857273$) (Таблица 64).

Таблица 64 – Средняя потребность в базальном инсулине ЕД/кг/сут в отдаленном п/о периоде в зависимости от исходного состояния углеводного обмена

Показатель	Категория	Средняя потребность в базальном инсулине ЕД/кг/сут отдаленно			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Исходное состояние углеводного обмена	без СД	0,17	0,14 – 0,21	14	0,857273
	СД <24 мес	0,20	0,18 – 0,22	2	
	СД >24 мес	0,18	0,13 – 0,26	4	
	Итого	0,17	0,14 – 0,21	20	

Также нами был выполнен анализ средней потребности в ИУКД ЕД/кг/сут отдаленно в зависимости от вида нарушения углеводного обмена (Таблица 65).

Таблица 65 – Показатель средней потребности в ИУКД ЕД/кг/сут в отдаленном п/о в зависимости от исходного состояния углеводного обмена

Показатель	Категория	Средняя потребность в ИУКД ЕД/кг/сут отдаленно			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Исходное состояние углеводного обмена	без СД	0,28	0,26 – 0,30	14	0,551967
	СД <24 мес	0,35	0,32 – 0,39	2	
	СД >24 мес	0,34	0,21 – 0,41	4	
	Итого	0,28	0,27 – 0,3	20	

При анализе суточной дозы ИУКД ЕД/кг/сут в отдаленном периоде в зависимости от исходного состояния углеводного обмена, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,551967$).

При сопоставлении суммарной суточной дозы инсулинов в ЕД/кг/сут в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от исходного состояния углеводного обмена, достоверных различий не выявлено ($p = 0,604848$) (Таблица 66).

Таблица 66 – ССДИ ЕД/кг/сут в отдаленном п/о периоде в зависимости от исходного состояния углеводного обмена

Показатель	Категория	ССДИ ЕД/кг/сут отдаленно			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Исходное состояние углеводного обмена	без СД	0,47	0,43 – 0,53	14	0,604848
	СД<24 мес	0,54	0,50 – 0,57	2	
	СД>24 мес	0,58	0,43 – 0,66	4	
	Итого	0,47	0,44 – 0,59	20	

При проведении сравнительного анализа потребности в инсулине суммарная суточная доза достоверно отличалась в зависимости от этапа послеоперационного периода (НВИИ в ОРИТ, ранний или отдаленный послеоперационный), что имеет важнейшее практическое значение в ведении данной категории больных ($p = 0,000665$) (Таблица 67).

Таблица 67 – Динамика ССДИ в зависимости от этапа послеоперационного периода

Этапы наблюдения						Р
ССДИ ИУКД на НВИИ ед/кг/сут		ССДИ ЕД/кг/сут в раннем п/о периоде		ССДИ ЕД/кг/сут отдаленно		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
1,04 (n=20)	0,83 – 1,24	0,43 (n=20)	0,35 – 0,54	0,47 (n=20)	0,44 – 0,59	0,000665* Р ССДИ ИУКД на НВИИ ед/кг/сут – ССДИ ЕД/кг/сут в раннем п/о периоде = 0,001966 Р ССДИ ИУКД на НВИИ ед/кг/сут – ССДИ ЕД/кг/сут отдаленно = 0,027165

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Более высокая потребность в инсулине в раннем послеоперационном периоде объясняется операционным стрессом вследствие массивного продолжительного хирургического вмешательства.

Важно отметить, что вне зависимости от стадии послеоперационного периода суммарная суточная доза базального инсулина достоверно была ниже практически в 1,5 раза дозы ИУКД (p = 0,005667 и p = 0,007879 соответственно) (Таблица 68).

Таблица 68 – Сравнительный анализ доз базального инсулина и дозы ИУКД в зависимости от этапа наблюдения

Этапы наблюдения				Р
СДИ ИУКД ЕД/кг/сут в раннем п/о периоде		СДИ базального инсулина ЕД/кг/сут в раннем п/о периоде		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
0,25 (n=20)	0,18 – 0,35	0,16 (n=20)	0,13 – 0,2	0,005667*

Продолжение таблицы 68

Этапы наблюдения				р
СДИ ИУКД ЕД/кг/сут отдаленно		СДИ базального инсулина ЕД/кг/сут отдаленно		0,007879*
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
0,28 (n=20)	0,27 – 0,3	0,17 (n=20)	0,14 – 0,21	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Это важнейшее наблюдение, объясняющееся тотальным отсутствием глюкагона – гормона, обеспечивающего глюконеогенез и повышающего продукцию глюкозы печенью как у здоровых людей, так и у пациентов с СД1 и СД2. После ТДПЭ отмечается повышение в крови субстратов для глюконеогенеза – аланина и лактата, уровень их значимо выше, чем у пациентов с СД1 даже при адекватной инсулинотерапии. Интересно, что заместительная терапия глюкагоном у пациентов после ТДПЭ сопровождается быстрым повышением продукции глюкозы печенью, а также снижением уровня аланина и лактата крови. Помимо аланина у пациентов после ТДПЭ отмечается повышение в крови концентрации многих аминокислот, но, в наибольшей степени, треонина, серина и глицина. Метаболизм этих аминокислот в значительной степени зависит от уровня глюкагона и при введении глюкагона уровень их быстро возвращается к нормальным значениям [255].

Корреляционный анализ дозы базального инсулина ЕД/кг массы тела/сут в раннем послеоперационном периоде и дозы базального инсулина ЕД/кг массы тела/сут в отдаленном периоде выявил высокой тесноты прямую достоверную связь (Таблица 69, Рисунок 48).

Таблица 69 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи дозы базального инсулина ЕД/кг/сут отдаленно от дозы базального инсулина ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ССДИ ИПД ЕД/кг/сут в раннем п/о периоде – ССДИ ИПД ЕД/кг/сут отдаленно	0,713	Высокая	0,000415*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

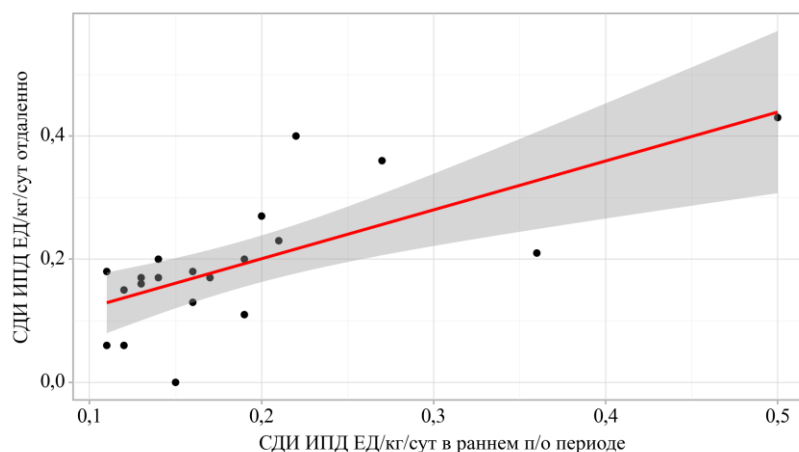


Рисунок 48 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость дозы базального инсулина ЕД/кг/сут отдаленно от дозы базального инсулина ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде

При проведении корреляционного анализа между дозой ИУКД ЕД/кг массы тела/сут в раннем и отдаленном послеоперационных периодах, нами была установлена слабой недостоверная тесноты прямая недостоверная связь (Таблица 70).

Таблица 70 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между дозой ИУКД ЕД/кг массы тела/сут отдаленно и между дозой ИУКД ЕД/кг массы тела/сут в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
доза ИУКД ЕД/кг массы тела/сут отдаленно – доза ИУКД ЕД/кг массы тела/сут в раннем п/о периоде	0,290	Слабая	0,214433

Данные результаты отражают стабильность дозы базального инсулина, зависящей, в значительной степени от продукции глюкозы печенью, которая после ТДПЭ снижена с момента оперативного вмешательства и не меняется с течением временем и вариабельность дозы ИУКД, зависящей от количества потребляемых углеводов и белков. Объем пищи закономерно увеличивается с течением времени по мере адаптации ЖКТ к новым условиям функционирования.

6. Помповая инсулиноterapia

Четыре пациента в отдаленном послеоперационном периоде использовали помповую инсулиноterapia с суточной дозой инсулина 0,38 (0,31 – 0,44) ЕД/кг/сут. Для пациентов, находящихся на помповой инсулинотерапии, средняя доза базального профиля варьировала от 0,15 до 0,8 ЕД/час, в среднем составляла 0,33 (0,2;0,51) ЕД/час, средняя доза прандиального компонента инсулинотерапии составляла 0,26 (0,23 – 0,28) ЕД/час (Рисунок 49). Разница между максимальной и минимальной скоростью инфузии варьировала от 0,05 до 0,15 ЕД/час (Таблица 71).

Таблица 71 – Базальный профиль Ед/час

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
1 (ЕД/час)	0,30	0,15 – 0,49	4	0,15	0,60
3 (ЕД/час)	0,30	0,15 – 0,49	4	0,15	0,60

Продолжение таблицы 71

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
4 (ЕД/час)	0,30	0,15 – 0,49	4	0,15	0,60
5 (ЕД/час)	0,30	0,15 – 0,49	4	0,15	0,60
6 (ЕД/час)	0,35	0,20 – 0,53	4	0,20	0,60
7 (ЕД/час)	0,35	0,20 – 0,57	4	0,20	0,80
8 (ЕД/час)	0,38	0,25 – 0,57	4	0,25	0,80
9 (ЕД/час)	0,38	0,25 – 0,59	4	0,25	0,85
10 (ЕД/час)	0,38	0,25 – 0,57	4	0,25	0,80
11 (ЕД/час)	0,38	0,25 – 0,57	4	0,25	0,80
12 (ЕД/час)	0,33	0,25 – 0,50	4	0,25	0,80
13 (ЕД/час)	0,33	0,25 – 0,50	4	0,25	0,80
14 (ЕД/час)	0,30	0,20 – 0,50	4	0,20	0,80
15 (ЕД/час)	0,30	0,20 – 0,50	4	0,20	0,80
16 (ЕД/час)	0,30	0,20 – 0,50	4	0,20	0,80
17 (ЕД/час)	0,30	0,20 – 0,50	4	0,20	0,80
18 (ЕД/час)	0,30	0,20 – 0,43	4	0,20	0,50
19 (ЕД/час)	0,30	0,20 – 0,43	4	0,20	0,50
20 (ЕД/час)	0,28	0,20 – 0,39	4	0,20	0,50
21 (ЕД/час)	0,25	0,15 – 0,44	4	0,15	0,70
22 (ЕД/час)	0,25	0,15 – 0,45	4	0,15	0,75
23 (ЕД/час)	0,30	0,15 – 0,50	4	0,15	0,65
24 (ЕД/час)	0,30	0,15 – 0,50	4	0,15	0,65
Итого ССДИ базального профиля (ЕД/час)	0,33	0,20 – 0,51	4	0,20	0,70

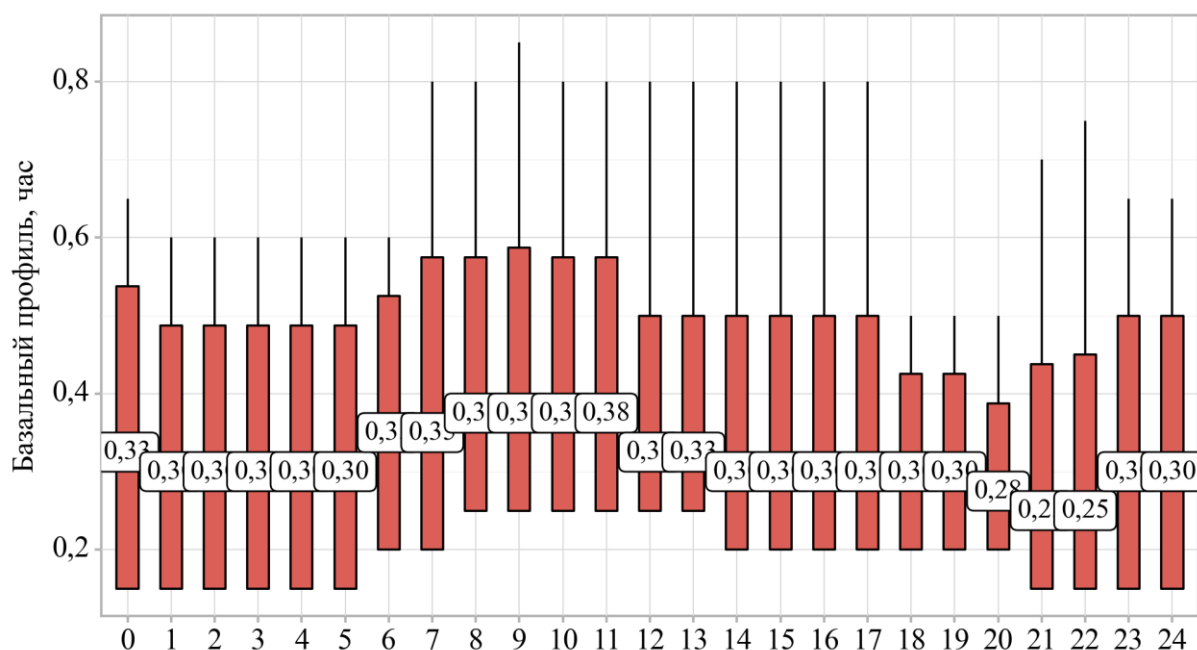


Рисунок 49 – Усредненный ежечасный базальный профиль пациентов на помповой инсулинотерапии

Нами был выполнен анализ суммарной суточной дозы базального инсулина у пациентов на помповой инсулинотерапии в зависимости от режима инсулинотерапии (Таблица 72).

Таблица 72 – Суточная доза базального компонента ЕД/кг/сут отдаленно в зависимости от режима инсулинотерапии после ТДПЭ

Показатель	Категория	СДИ базального инсулина ЕД/кг/сут отдаленно			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Режим инсулинотерапии после ТДПЭ	Базис-болюсная ИТ	0,19	0,17 – 0,24	16	0,079653
	Помповая ИТ	0,11	0,06 – 0,17	4	

При сравнении суточной дозы базального компонента ЕД/кг/сут в зависимости от режима проводимой после ТДПЭ инсулинотерапии, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,079653$).

При сравнении дозы прандиального компонента инсулинотерапии в зависимости от режима проводимой инсулинотерапии, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,295327$).

Таблица 73 – Доза прандиального компонента инсулинотерапии ЕД/кг/сут отдаленно в зависимости от режима инсулинотерапии после ТДПЭ

Показатель	Категория	СДИ ИУКД ЕД/кг/сут отдаленно			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Режим инсулинотерапии после ТДПЭ	Базис-болюсная ИТ	0,29	0,27 – 0,32	16	0,295327
	Помповая ИТ	0,26	0,23 – 0,28	4	

Нами был выполнен анализ суммарной итоговой дозы ЕД/кг/сут отдаленно в зависимости от режима инсулинотерапии после ТДПЭ (Таблица 74).

Таблица 74 – Анализ ССДИ ЕД/кг/сут отдаленно в зависимости от режима инсулинотерапии

Показатель	Категории	ССДИ ЕД/кг/сут отдаленно			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Режим инсулинотерапии после ТДПЭ	Базис-болюсная ИТ	0,52	0,46 – 0,60	16	0,064784
	Помповая ИТ	0,38	0,31 – 0,44	4	

При анализе ССДИ ЕД/кг/сут в зависимости от режима инсулинотерапии после ТДПЭ, не удалось установить статистически значимых различий.

Таким образом, полученные результаты позволяют выделить важную особенность, характерную для пациентов, перенесших ТДПЭ: доза базального компонента инсулинотерапии примерно в 1.5 раза ниже, чем доза прандиального. Данная закономерность прослеживается как у пациентов на базис-болюсной, так и на помповой инсулинотерапии. Данное наблюдение является важным аспектом персонификации лечения у этой когорты пациентов.

Экзокринная недостаточность ПЖ после ТДПЭ

С учетом того, что за один прием пищи поджелудочная железа вырабатывает 360 000-720 000 ЕД ферментов в липазной активности, пациентам необходимы высокие дозы полиферментных препаратов [253].

В клинических рекомендациях стартовая доза должна составлять не менее 50000 Ед на основной прием пищи, однако, по нашим наблюдениям, эта доза всегда недостаточна для предотвращения мальабсорбции у пациентов с ТДПЭ. В среднем перед основными приемами пищи нами назначалось по 80000-120000 ЕД полиферментных препаратов, стандартизированных по липазе и по 25000-40000 ЕД при «перекусах». Важно отметить, что снижение дозы полиферментных препаратов часто сопряжено со снижением потребности в инсулинотерапии, а ее повышение приводит к обязательному увеличению потребности в нем. Также при снижении дозы полиферментных препаратов отмечалось увеличение кратности стула и снижение массы тела или невозможность прибавить вес несмотря на силовые тренировки.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи суточной дозы полиферментных препаратов и ССДИ ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде, по результатам которого нами была выявлена заметной тесноты статистически значимая прямая связь (Таблица 75).

Таблица 75 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи суточной дозы ферментов и ССДИ ЕД/кг/сут в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
Ферменты суточная доза – ССДИ ЕД/кг/сут в раннем п/о периоде	0,511	Заметная	0,021228*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Корреляционный анализ взаимосвязи суточной дозы полиферментных препаратов и ССДИ ЕД/кг/сут в отдаленном периоде выявил умеренной тесноты прямую связь.

Таблица 76 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи суточной дозы ферментов и ССДИ ЕД/кг/сут отдаленно

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
Ферменты суточная доза – ССДИ ЕД/кг/сут отдаленно	0,380	Умеренная	0,098763

При анализе суточной дозы полиферментных препаратов и вида нарушения углеводного обмена, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,453443$) (Таблица 77).

Таблица 77 – Суточная доза ферментов в зависимости от исходного состояния углеводного обмена

Показатель	Категория	Ферменты суточная доза			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Исходное состояние углеводного обмена	без СД	360000,00	277500,00 – 415000,00	14	0,453443
	СД <24 мес	380000,00	370000,00 – 390000,00	2	
	СД >24 мес	440000,00	390000,00 – 480000,00	4	
	Итого	380000,00	300000,00 – 435000,00	20	

При сравнении суточной дозы ферментов в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,453443$).

Клинический пример №1 [256]

Пациент В., 54 лет в плановом порядке госпитализирован в онкохирургическое отделение ГKB им.С.П.Боткина с жалобами на выраженную общую слабость, боли в эпигастральной области, задержку стула, на снижение массы тела на 10 кг за последние 5 месяцев.

Согласно данным анамнеза: считает себя больным в течение 6 месяцев, когда впервые возникли боли в эпигастральной области. Было выявлено ВМПО поджелудочной железы, гликемия на момент обращения составила 9 ммоль/л. Поставлен диагноз сахарного диабета 2 типа и инициирована пероральная сахароснижающая терапия препаратом вилдаглиптин 50 мг утром и вечером. Через месяц пациент снова обратился в поликлинику в связи с плохим самочувствием, которое связывал с гипогликемией и купировал приемом сахара. Эндокринологом была назначена следующая схема лечения: при гликемии натощак

более 7 ммоль/л – прием вилдаглиптина 50 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, при гликемии натощак менее 7 ммоль/л – без терапии.

Через 3 месяца с явлениями дуоденальной непроходимости пациент в экстренном порядке госпитализирован в стационар, где выполнена лапаротомия, формирование впередиободочного гастроэнтероанастомоза с брауновским соустьем. Со слов пациента в этот период гликемия от 5,2 до 7,8 ммоль/л. За месяц до настоящей госпитализации возник рецидив болей в эпигастральной области, пациент был госпитализирован в онкохирургическое отделение. В рамках данной госпитализации был определен уровень С-пептида, который составил 6,23 нг/мл (0-6).

После обследования выполнена тотальная дуоденопанкреатэктомия со спленэктомией (в связи с наличием очагового поражения селезенки). До госпитализации самоконтроль гликемии пациент проводил 2-3 раза в день, средняя гликемия – 6-7,5 ммоль/л, диетические рекомендации соблюдал не в полной мере. Гипогликемических состояний не было.

В раннем послеоперационном периоде в условия ОРиТ пациенту была инициирована непрерывная инфузия инсулина через инфузомат согласно персонализированному протоколу ведения пациента. К концу первых суток послеоперационного периода уровень гликемии составлял 9,4 ммоль/л. В условиях отделения интенсивной терапии пациент получал энтеральное питание смесью «Дибен». Суммарно нутритивная поддержка составила 2000 ккал/сут.

Для оценки гликемического контроля пациенту в ранний послеоперационный период был проведен непрерывный мониторинг гликемии при помощи прибора FreeStyle Libre.

В раннем послеоперационном периоде отмечено развитие гипергликемии в сравнении с данными графиков до проведенного оперативного вмешательства (Рисунок 50, 51, 52, 53). Интересно, что развитие гипергликемии отмечено не сразу после удаления ПЖ, а через 4 часа.

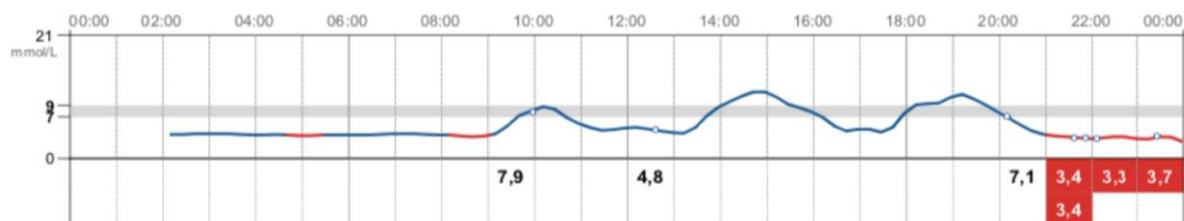


Рисунок 50 – Результат непрерывного мониторинга гликемии у пациента до проведения оперативного вмешательства

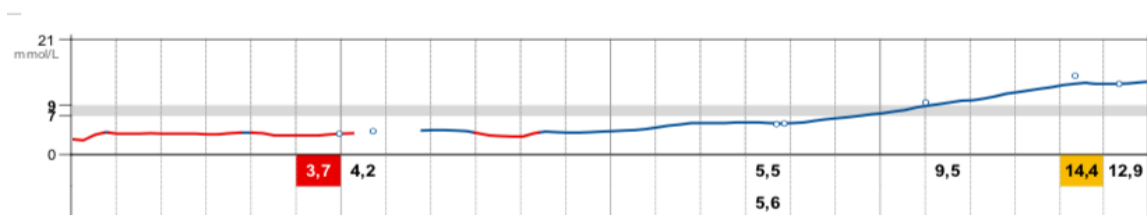


Рисунок 51 – Результат непрерывного мониторинга гликемии у пациента в день проведения ТПЭ

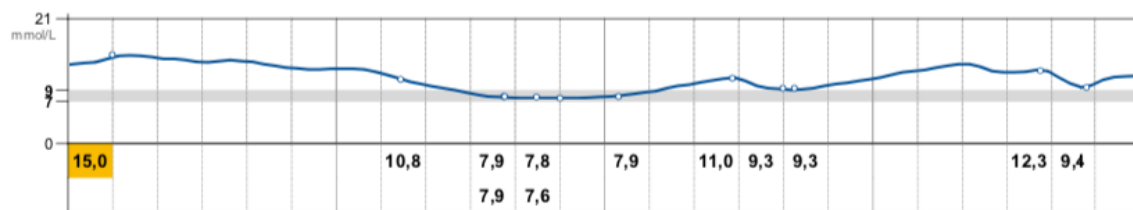


Рисунок 52 – Результат непрерывного мониторинга гликемии у пациента на 1-е сутки после проведенной ТПЭ

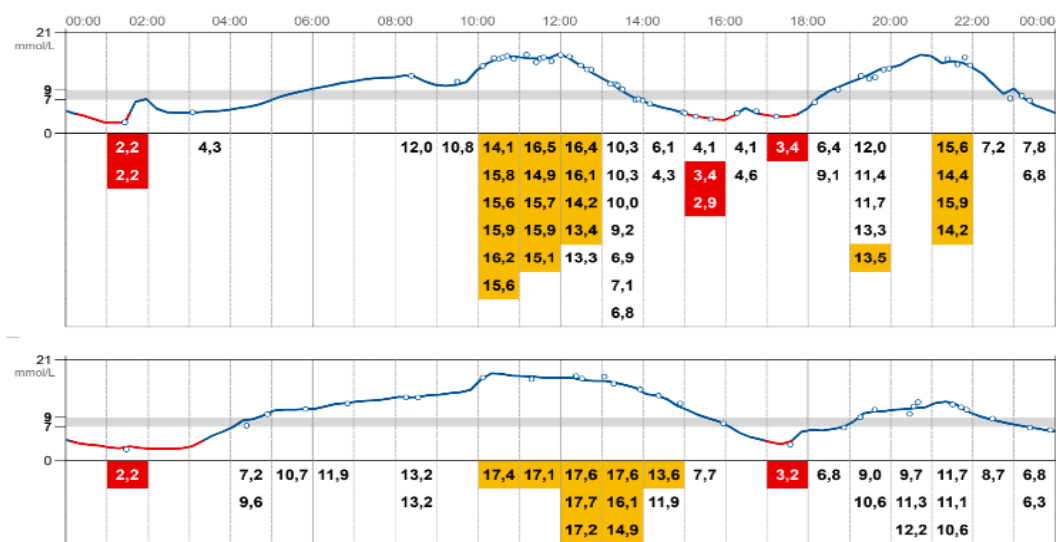


Рисунок 53 – Результат непрерывного мониторингирования гликемии на фоне подбора адекватной заместительной терапии полиферментными препаратами

За время госпитализации удалось достичь целевых показателей гликемии натощак и перед основными приемами пищи – 8-11 ммоль/л, а главное, ликвидировать гипогликемии (Рисунок 54).

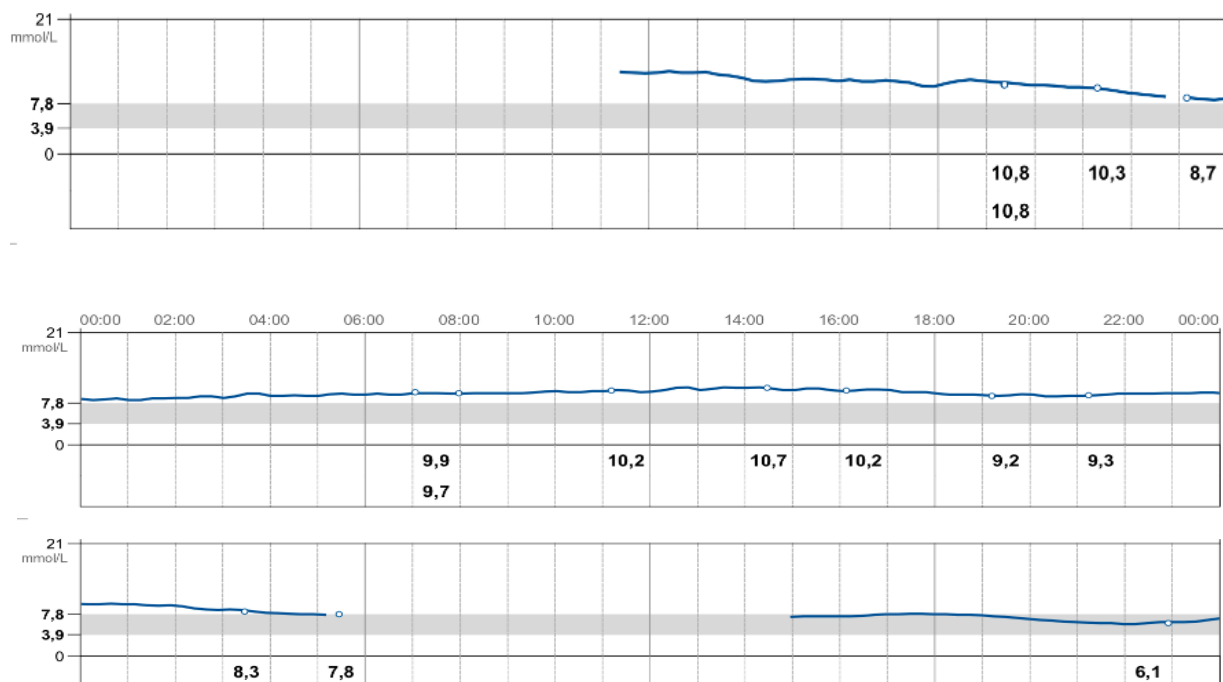


Рисунок 54 – Результат непрерывного мониторингирования гликемии к моменту выписки из стационара

Клинический пример №2 [257]

Пациентка Г., 72 года, в плановом порядке госпитализирована в отделение эндокринологии ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ в марте 2022 г. с жалобами на колебания гликемии от 4 до 14 ммоль/л, общую слабость и быструю утомляемость, онемение стоп.

С 2016 года пациентка страдает хроническим рецидивирующим панкреатитом. В марте 2016 года госпитализирована в связи с болевым абдоминальным синдромом, выполнена видеолапароскопия, по результатам которой выявлен панкреонекроз, ферментативный перитонит, произведено дренирование брюшной полости, проведен курс консервативной антибактериальной терапии. При комплексном обследовании (магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография и эндоскопическое ультразвуковое исследование) от июля 2016 года была обнаружена постнекротическая киста головки поджелудочной железы с секвестрами в просвете.

Через 1 год, в марте 2017 года, выполнена пункция поджелудочной железы под контролем эндоскопической ультрасонографии. По данным цитологического исследования опухолевых клеток обнаружено не было. Клиническая картина была расценена как хронический панкреатит с преимущественным поражением головки поджелудочной железы, интрапаренхиматозная постнекротическая киста головки поджелудочной железы. В эту же госпитализацию был впервые выявлен вирусный гепатит С, неактивная фаза. Учитывая невозможность полностью исключить опухолевый процесс, в январе 2019 года в ГKB им С.П. Боткина была выполнена пилоросохраняющая тотальная дуоденпанкреатэктомия с сохранением селезенки и селезеночных сосудов. До оперативного вмешательства нарушений углеводного обмена не было. В послеоперационном периоде развился сахарный диабет и инициирована интенсифицированная инсулинотерапия.

Принимая во внимание наличие у пациентки лабильного течения заболевания и тенденцию к частым гипогликемическим состояниям, во время госпитализации в эндокринологическое отделение в июне 2019 года, была установлена инсулиновая

помпа Medtronic Paradigm Real Time с системой постоянного мониторинга глюкозы ММТ-722. В июле 2021 года, пациентка была повторно госпитализирована в эндокринологическое отделение ГKB ИМ. С.П. Боткина. Был настроен базальный профиль (Таблица 78).

Таблица 78 – Базальный профиль пациентки Г.

01.00-05.00ч	0,15 ед/ час
05.00-07.00ч	0,2 ед/ч
07.00-13.00ч	0,25 ед/ч
13.00-16.00ч	0,35 ед/ч
16.00-20.00ч	0,2 ед/ч
20.00-24.00ч	0,15ед/ч

Также был настроен помощник болюса и уточнены углеводные коэффициенты: на завтрак – 1 ХЕ : 0,5 ЕД, на обед – 1 ХЕ : 1 ЕД, на ужин – 1 ХЕ : 0,5 ЕД. Суммарная суточная потребность в инсулине 12-20 ЕД. Самоконтроль гликемии в домашних условиях регулярный, пациентка использует Freestyle Libre. Гипогликемические состояния до момента госпитализации случались несколько раз в неделю и субъективно ощущались при гликемии менее 7 ммоль/л (Рисунок 55).

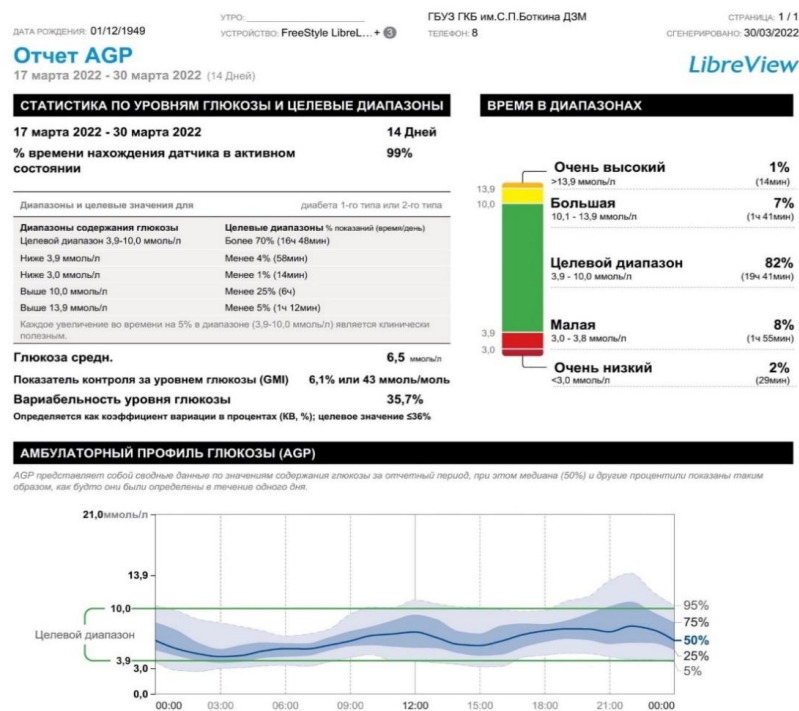


Рисунок 55 – Результат непрерывного мониторингирования гликемии у пациентки Г. на фоне подобранного базального профиля и уточненных углеводных коэффициентов, а также адекватной заместительной терапии полиферментными препаратами

Клинический пример №3 [258]

Пациентка Б., 74 года, в плановом порядке госпитализирована в отделение хирургии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ в феврале 2023 г. для решения вопроса об оперативном вмешательстве в связи с увеличением в размерах выявленных ранее кистозных образований в головке и хвосте поджелудочной железы. По данным компьютерной томографии с контрастным усилением от ноября 2021 года впервые обнаружено гиподенсное образование с бугристым контуром в головке поджелудочной железы, состоящее из многочисленных кист и перегородок, накапливающее контрастный препарат, в хвосте – гиподенсное образование, не накапливающее контрастный препарат, рекомендовано динамическое наблюдение. Через год проведено повторное обследование, отмечено увеличение размеров кистозных образований, рекомендовано дообследование в условиях стационара.

Помимо этого, пациентка имеет несколько эндокринных заболеваний, имевших важное значение при определении тактики лечения и подготовке к операции. На протяжении 27 лет страдает первичной хронической надпочечниковой недостаточностью, по поводу которой регулярно принимает таблетированный гидрокортизон по 20 мг в день. Также, что с октября 2018 года по июнь 2019 года принимала тиамазол в дозе 15 мг, в связи с диагностированным диффузным токсическим зобом, на фоне терапии сохраняется клинко-лабораторная ремиссия (ТТГ от 2022 г. – 2,98 мМЕ/мл).

В рамках госпитализации был проведен ряд лабораторных и инструментальных обследований. Первым этапом была выполнена эндосонография поджелудочной железы, по результатам которой обнаружены признаки кистозной опухоли. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлены признаки состоявшегося кровотечения в полость кисты. Клиническая картина была расценена как внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы III типа с дисплазией эпителия легкой степени с тотальным поражением поджелудочной железы (Рисунок 56).

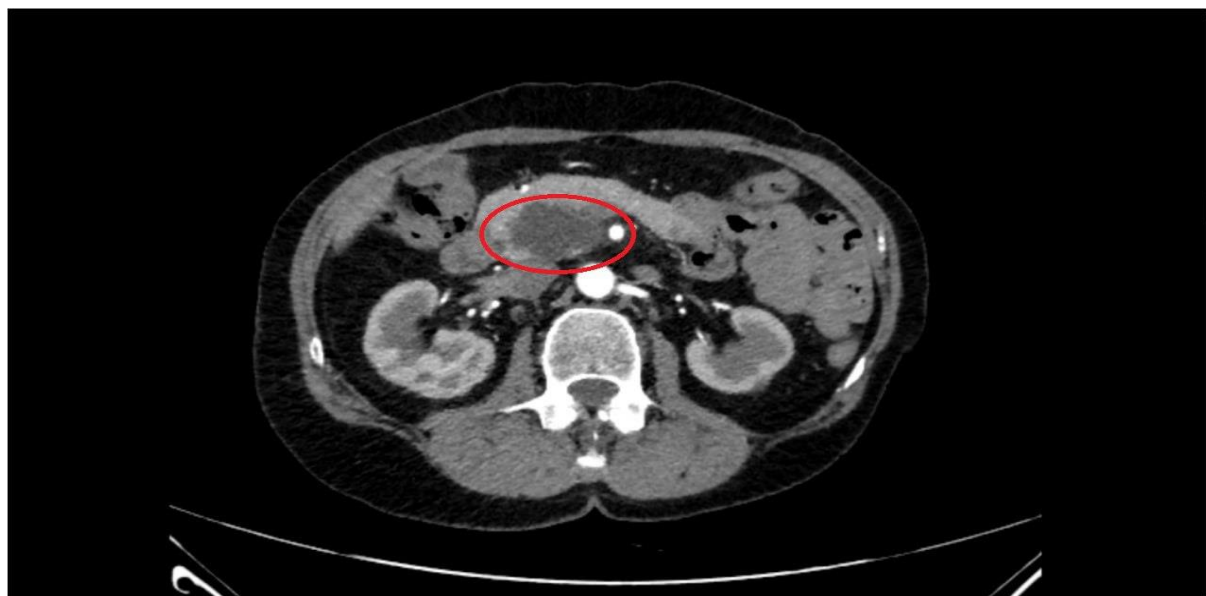


Рисунок 56 – Компьютерная томограмма органов брюшной полости с контрастным усилением от 04.02.2023 г. Красным цветом обведена локализация наиболее крупной кистозной опухоли

Принимая во внимание полученные результаты, в феврале 2023 года было проведено оперативное вмешательство в объеме тотальной дуоденопанкреатэктомии с сохранением желудка, селезенки и селезеночных сосудов с резекцией правой печеночной артерии и формированием артериального анастомоза по типу «конец в бок» (Рисунок 57, 58).

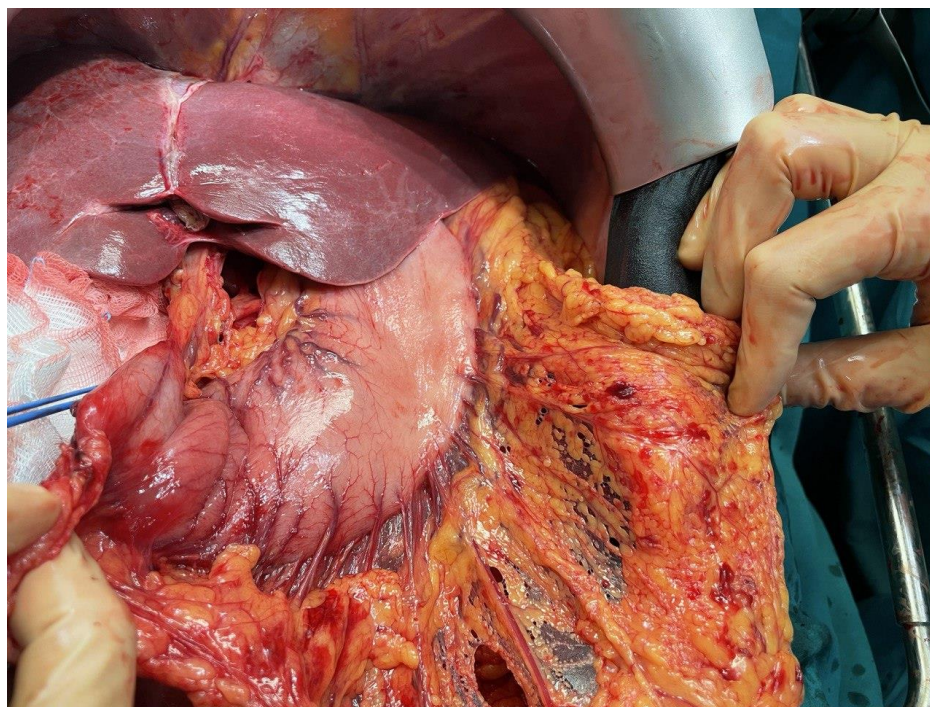


Рисунок 57 – Интраоперационное фото: сохраненный желудок у пациентки во время ТДПЭ в модификации Боткинской больницы

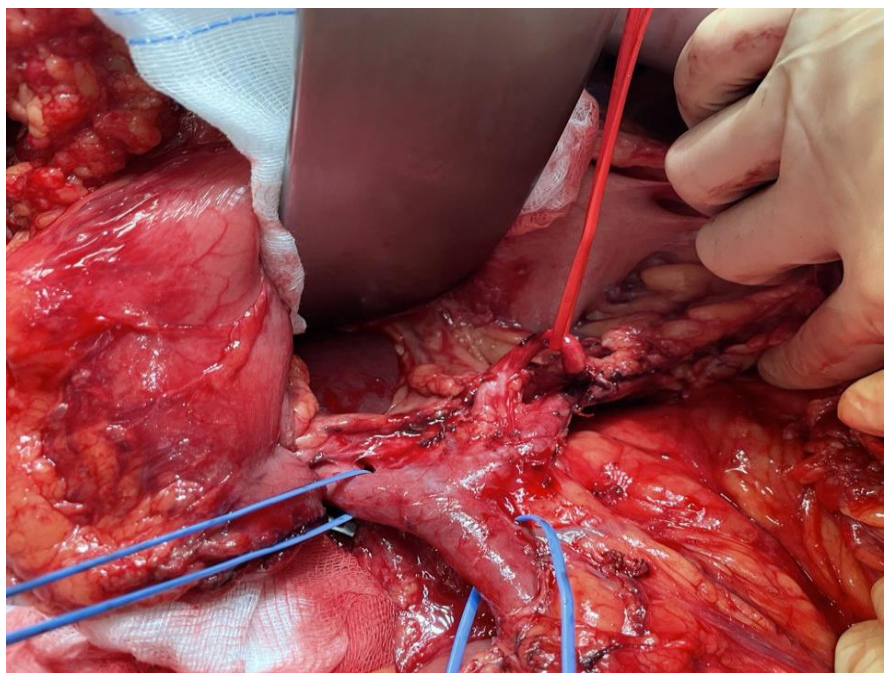


Рисунок 58 – Интраоперационное фото: сохраненные селезеночные сосуды у пациентки во время ТДПЭ в модификации Боткинской больницы

Учитывая объем хирургического вмешательства, с целью оптимизации контроля гликемии пациентке за два дня до операции была установлена система непрерывного мониторингирования глюкозы Freestyle Libre. По данным мониторинга была зарегистрирована гипергликемия до 10,4 ммоль/л уже через 4 часа после операции, начата непрерывная внутривенная инфузия инсулина через инфузомат с начальной скоростью 1 Ед/ч с ежечасной коррекцией скорости поступления инсулина.

Интраоперационно пациентке осуществлялось парентеральное введение преднизолона по 30 мг каждые 3-4 часа на 5-10% растворе глюкозы в/в капельно, суммарно 90 мг.

На графике, представленном ниже, (Рисунок 59) отчетливо заметна высокая вариабельность гликемии, обусловленная как влиянием вводимого каждые 4 часа преднизолона, так и энтеральным питанием, вводимым через назоинтестинальный зонд по 150-200 мл каждые 6 часов.



Рисунок 59 – Обзор гликемического профиля

В реанимационном отделении предполагалось введение преднизолона по 30 мг каждые 6 часов (120 мг/сутки), однако, на фоне данной схемы отмечено быстрое снижение натрия крови с одновременным повышением калия и стойкой тенденцией к гипотонии, что потребовало увеличения дозы преднизолона до 180 мг/сутки.

Таблица 79 – Динамическое показателей электролитов крови

Дата	06.02	07.02	08.02	10.02	11.02	13.02	14.02	16.02	17.02	18.02	19.02	20.02
Калий, ммоль/л (3,4- 4,5)	5,54	6,6	5,2	5	3,6	5,6	4,7	4,3	2,5	2,9	4,6	4,2
Натрий, ммоль/л (135- 146)	138	136	133	120	138	133	136	139	141	141	136	137

После перевода в отделение гепатопанкреатобилиарной хирургии начат подбор инсулинотерапии на фоне заместительной терапии высокими дозами микронизированного панкреатина. Нужно отметить, что, несмотря на высокие дозы преднизолона, длительно сохранялась тошнота и эпизоды рвоты, которые нельзя было объяснить последствиями операции (по данным динамической рентгенографии пассаж жидкого контрастного препарата не затруднён). Помимо этого, фиксировались характерные для декомпенсации надпочечниковой недостаточности электролитные нарушения: высокий уровень калия и гипонатриемия. Учитывая нетипичность этих симптомов у пациентов после

успешно проведенной тотальной дуоденопанкреатэктомии, обусловлены они были, вероятнее всего, именно надпочечниковой недостаточностью, потребовавшей, в данном случае, терапии парентеральным преднизолоном в высоких дозах в течение 12 дней после операции.

В течение этого времени проводилось постепенное снижение доз преднизолона с дальнейшим переводом на таблетированный гидрокортизон в дозе 15 мг утром, 10 мг днем и 5 мг вечером.

Тошнота и рвота значительно затрудняли подбор сахароснижающей терапии и прием адекватных доз ферментных препаратов и только после полного их прекращения удалось подобрать оптимальную схему базис-болюсной терапии, а также адекватную заместительную ферментную терапию.

В результате была подобрана терапия инсулином детемир 8 Ед в 8:00 в сочетании с ИУКД аспарт, исходя из подобранных индивидуальных углеводных коэффициентов $1XE:1ED$ на все приемы пищи (суммарная суточная доза 7-10 ЕД). На фоне терапии удалось достичь стабилизации показателей гликемии в пределах индивидуальных целевых значений (Рисунок 60).

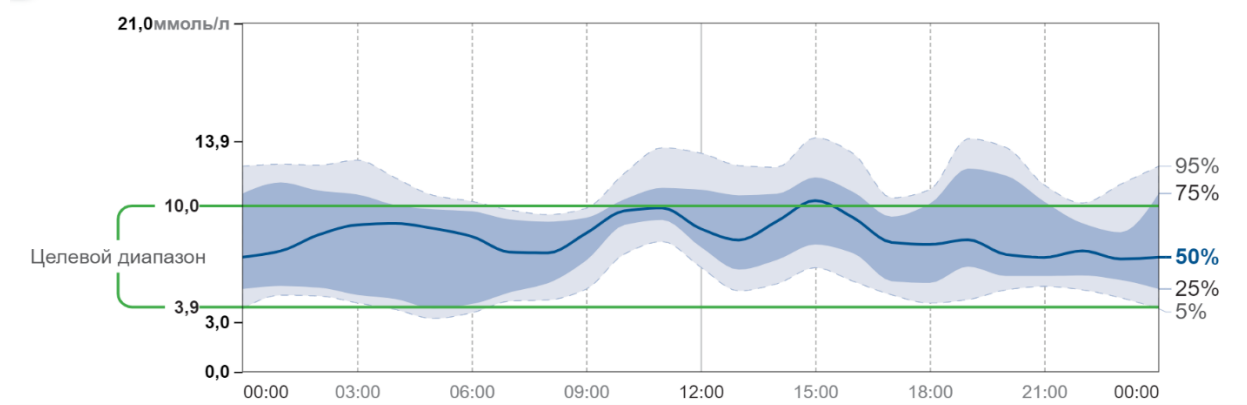


Рисунок 60 – Данные НМГ пациентки в периперационный период

С целью компенсации тотальной ферментной недостаточности поджелудочной железы, пациентке назначен регулярный прием микронизированного панкреатина по 160000 МЕ на основные приемы пищи и 50000 МЕ на перекусы.

Основной акцент в послеоперационном ведении пациентки был сделан на структурированном обучении правилам жизни без поджелудочной железы по разработанной нами программе, поскольку для пожилого пациента факт развития лабильного сахарного диабета с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ является серьезным стрессом.

Приведенные клинические примеры наглядно демонстрируют сложности ведения пациентов после ТДПЭ на всех этапах лечения и подтверждают постулат о необходимости проведения подобных операций в специализированных учреждениях, имеющих возможность создания междисциплинарной команды, работающей по единому протоколу.

Глава 8. Обсуждение и заключение

Проведено обследование и изучены метаболические исходы 498 пациентов с панкреонекрозом, хроническим кальцифицирующим панкреатитом и раком поджелудочной железы, а также 20 пациентов, которым выполнена тотальная дуоденопанкреатэктомия.

Исходя из представленных данных очевидно, что на современном этапе развития медицины, несмотря на дробление хирургии и терапии на узкие специальности, существуют пациенты, нуждающиеся в мультидисциплинарном подходе и участии в их лечении команды специалистов. В отношении пациента с острым и хроническим панкреатитом это утверждение реализуется абсолютно четко, поскольку пациент, поступающий исходно к хирургам с острой проблемой, например с острым или обострением хронического панкреатита, после устранения исходных жалоб ни в коем случае не может быть отпущен с рекомендациями просто соблюдать ограничения в питании. Такой пациент требует участия в лечении мультидисциплинарной команды, в которую обязательно входят эндокринолог и гастроэнтеролог, поскольку повреждение паренхимы поджелудочной железы часто, как видно из приведенных в обзоре данных, сопровождается параллельным развитием эндо- и экзокринной недостаточности [259; 260].

При этом наблюдение за пациентом должно быть максимально персонифицировано и зависеть от перенесенного заболевания, объема поражения паренхимы железы и локализации процесса (правая или левая половина ПЖ).

В отношении пациентов, перенесших панкреонекроз, сделано несколько важных наблюдений: во-первых, объем некроза имеет значение и это реализуется в большей вероятности развития ДЭП у пациентов с панкреонекрозом, соответствующим «Моделям- 2 и 3» по сравнению с пациентами, соответствующим «Модели-1», во-вторых, при сравнении результатов обследования про- и ретроспективных групп отчетливо заметно, что с течением времени снижается соотношение С-пептид/глюкоза, отражающее секреторные возможности β -клеток и это сопровождается более высокой частотой ДЭП. Обращает внимание, что при

исходно сопоставимых значениях соотношения С-пептид/глюкоза в про- и ретроспективных группах, отмечен значимо более низкий уровень этого соотношения при динамическом наблюдении ($p < 0,001$). Связано это с тем, что в проспективной группе показатель оценивался через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза и за такой короткий период функция β -клеток не успевает снизиться. Пациенты ретроспективной группы обследованы спустя более длительное время после перенесенного панкреонекроза и отчетливо прослеживается снижение секреторной способности β -клеток с течением времени. Полученные результаты диктуют необходимость динамического наблюдения за состоянием углеводного обмена пациентов после перенесенного панкреонекроза в течение нескольких лет.

Учитывая наличие описанной многими авторами взаимосвязи между острым и хроническим панкреатитом, очевидно, что, чем больше времени проходит после перенесенного эпизода острого панкреатита, тем выше вероятность, что у пациента возникнет экзокринная недостаточность [68; 261].

Если при раке поджелудочной железы основным механизмом развития сахарного диабета является действие локальных факторов [3], то при хроническом панкреатите- прогрессивное уменьшение паренхимы поджелудочной железы, включающее и постепенную утрату массы островковых клеток. В метаанализе, включавшем пятнадцать исследований (8970 пациентов), частота СД у пациентов с ХП составила 30%, а распространенность увеличилась после 5 лет постановки диагноза ХП [105].

В нашей работе проанализированы исходы у пациентов, имеющих хронический кальцифицирующий панкреатит- заболевание, сопровождающееся максимальной атрофией и фиброзом паренхимы ПЖ [262]. Вероятно, именно поэтому, независимо от вида проведенного лечения, только 1/3 пациентов сохраняет нормогликемию, а у остальных развиваются различные нарушения углеводного обмена.

В отношении исходов резекции правой или левой половины поджелудочной железы при ее злокачественных новообразованиях подтверждены описанные ранее

результаты о более высокой частоте различных нарушений углеводного обмена после дистальной резекции по сравнению с панкреатодуоденальной [263].

Худшие метаболические исходы при ДР в значительной степени связаны с неравномерным распределением панкреатических островков в ткани железы. Площадь, занимаемая островками в хвосте, примерно в 2 раза больше, чем в головке, соответственно, количество островков и бета-клеток в этой зоне также больше. Такое неравномерное распределение может быть связано с различным эмбриональным происхождением: островки дистальной части ПЖ происходят из дорсального зачатка, головки – из вентрального. Островки, происходящие из дорсального зачатка относительно больше по размеру с характерным смешанным расположением, альфа- и бета-клеток и обладают более высокой способностью секретировать инсулин, чем островки, происходящие из вентрального зачатка. В экспериментах на животных показано, что способность островков из дорсального зачатка, к секреции инсулина значительно выше даже при более низкой концентрации глюкозы благодаря паракринному эффекту. Таким образом, описано не менее двух причин лучшего углеводного обмена у пациентов после ГПДР – сохранение большей части эффективных островков и улучшение секреции ГПП-1. В отношении экзокринной функции ситуация обратная – после ПДР вероятность развития ЭНПЖ выше, чем после ДР [264].

Огромные пробелы имеются в вопросах лечения сахарного диабета в исходе заболеваний поджелудочной железы, именно поэтому одним из направлений работы было создание персонализированного алгоритма терапевтической тактики лечения. Поскольку задачей была разработка рабочего инструмента для рутинной клинической практики, в качестве метода оценки секреторных возможностей β -клеток использован хорошо себя зарекомендовавший и доступный тест с пищевой нагрузкой.

В отношении спектра ПССП стоит учитывать, что на сегодняшний день только метформин был изучен у пациентов с ППСД и показан значительно более низкий риск смерти у пациентов, получающих метформин (скорректированный ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,72-0,77)[174]. В отношении применения других ПССП крупные

исследования отсутствуют. Тем не менее, пациенты с ДЭП, у которых ведущим механизмом развития СД является снижение функции β -клеток, обусловленное уменьшением массы функционирующих островков, относятся к группе пациентов, для которых ПСМ имеют неоспоримые преимущества. ПСМ, в отличие от иДПП4 и а-р-ГПП1, не повышают риск обострения ХП и усиливают секрецию инсулина. Учитывая отсутствие ожирения и инсулинорезистентности у многих пациентов с ДЭП, метформин, при всех неоспоримых преимуществах, не влияет значительно на качество гликемического контроля. Можно обсуждать отсутствие сердечно-сосудистых преимуществ у ПСМ, а также более высокий риск гипогликемии по сравнению с инновационными ПССП, однако, в отношении удобства применения и необходимой частоты самоконтроля таблетированные препараты имеют преимущества перед инсулинотерапией [265].

Исходя из полученных нами данных, подавляющее большинство пациентов с ДЭП находятся на инсулинотерапии. Это обусловлено рядом факторов: отсутствием настороженности в отношении сопутствующего заболевания ПЖ и отнесение пациентов в категорию СД1 или LADA вследствие отсутствия типичного для дебюта СД2 ожирения и относительно молодого возраста. При этом известно, что терапия инсулином (в виде монотерапии или в комбинации с другими ССП) в качестве терапии первой линии при ППСД не была ассоциирована со снижением смертности (скорректированный ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,40–1,84) [146]. Длительное применение инсулина также не давало существенного преимущества в выживаемости (скорректированный ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,44–1,12). Более того, длительное применение инсулина у пациентов с первым приступом ОП и сохранным уровнем С-пептида ассоциировано с повышением риска повторного ОП или перехода в ХП (скорректированный ОР: 1,56; 95% ДИ: 1,15–2,11) по сравнению с теми, кто никогда не использовал инсулин [149].

В отношении инсулинотерапии нами было сделано важное наблюдение о невысокой потребности в базальном компоненте инсулинотерапии, и, соответственно, о нефизиологичности аналогов базального инсулина 2 поколения. Аналоги базального инсулина 2 поколения при наблюдаемой низкой потребности

(менее 0.4 ЕД/кг массы тела) в базальном компоненте инсулинотерапии, не могут обеспечить равномерное его действие в течение суток. При этом две небольшие дозы инсулина детемир, вводимые с интервалом 10-12 часов, с успехом справляются с этой задачей. Инсулин-изофан, также допускающий двукратный режим инъекций, мы не применяли в связи его очевидными недостатками – пиковым характером действия с высоким риском гипогликемии на пике и плохо воспроизводимым профилем действия изо дня в день [266].

Важно отметить, что ранние работы, посвященные гликемическому контролю пациентов после ТДПЭ, где в качестве маркера адекватного управления СД выступал гликированный гемоглобин, показали результаты, сопоставимые с СД 1 типа. В этих работах высказано сомнение, что СД в исходе ТДПЭ относится к категории лабильного [267].

В более поздних работах при использовании НМГ отмечен более высокий риск гипогликемии, обусловленный, в первую очередь, дефицитом глюкагона, а также отсутствием рекомендаций по назначению инсулинотерапии пациентам после ТДПЭ [268; 269].

Рекомендации по назначению инсулинотерапии пациентам с СД1, которые применяют практические врачи в связи с отсутствием иных руководств, не подходят пациентам после ТДПЭ, у которых потребность в базальном инсулине гораздо ниже, чем при СД 1 при сопоставимой потребности в прандиальном компоненте [203].

Поставленные цель и задачи решены и получены следующие результаты:

Показано, что после перенесенного панкреонекроза соотношение С-пептид/ глюкоза значительно снизилось в группе пациентов, у которых развился ДЭП и остался неизменным в группе нормогликемии (0,80 и 3,87 соответственно, $p < 0,001$), что подчеркивает снижение функции β -клеток, как первичный аспект патогенеза заболевания.

Установлено, что исходное соотношение С-пептид/ глюкоза у пациентов про- и ретроспективной групп, перенесших панкреонекроз, не различаются. Более того, у пациентов проспективной группы через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза наблюдается некоторое повышение соотношения С-

пептид/глюкоза. Связано это, вероятно, со стиханием острого воспалительного процесса в поджелудочной железе и восстановлением функциональных резервов оставшихся β -клеток. При этом в ретроспективной группе заметно значимое снижение соотношения С-пептид/ глюкоза по сравнению с проспективной группой (обследованной всего через 6 месяцев после выписки из стационара) – 2,01 и 5,82, соответственно, $p < 0,001$. Полученные данные свидетельствуют о медленном снижении функции β -клеток после перенесённого панкреонекроза, что диктует необходимость длительного наблюдения за показателями гликемического контроля пациентов, перенесших панкреонекроз.

Выявлена отчетливая взаимосвязь между объемом поражения при панкреонекрозе и вероятностью развития ДЭП. При панкреонекрозе, соответствующем «Модели-1», у 15,4% пациентов развивается ДЭП с течением времени, а соответствующем «Модели 2 и 3» – в 43,1% случаев ($p = 0,007$). Вероятно, больший объем повреждения паренхимы ПЖ, большая частота saniрующих оперативных вмешательств и большая выраженность системного воспалительного процесса в группе средне-очагового панкреонекроза также вносят вклад в полученный результат. Установить сроки развития СД крайне затруднительно, поскольку пациенты после перенесенного острого заболевания не имеют настороженности в отношении развития СД и диагноз зачастую устанавливается случайно и несвоевременно.

Помимо этого, учитывая молодой возраст и преобладание мужчин (70%) в этой когорте пациентов, очевидно, что они не мотивированы на прохождение диспансеризации, посещение врачей и контроль лабораторных показателей в отсутствие жалоб. Тем не менее, установлено, что при панкреонекрозе, соответствующем «Модели-1» медиана дебюта СД составляет 4 года, а соответствующем «Модели- 2 и 3» дебют происходит в течение первого года от начала заболевания ($p = 0,022$).

Установлено, что в группе панкреонекроза «Модели- 2 и 3» отмечены более низкие показатели общего холестерина ($p=0.008$), ЛПНП ($p=0.023$) и ЛПВП ($p=0.026$) по сравнению с группой панкреонекроза, соответствующем «Модели 1».

В литературе нам не удалось найти объяснения полученным результатам и выявленные особенности требуют дальнейшего изучения и клинической интерпретации. Возможно, значимую роль играет наличие более выраженной внешнесекреторной недостаточности у пациентов с большим объемом деструкции ткани поджелудочной железы.

При анализе сахароснижающей терапии обращает внимание, что пациенты со панкреонекрозом «Модели- 2 и 3» реже получают пероральные сахароснижающие препараты всех классов по сравнению с пациентами с панкреонекрозом «Модели-1» (27,9% и 63,6%, соответственно, $p = 0,005$). Также они чаще нуждаются в инсулинотерапии, хотя различия не достигают статистической значимости (39,5% и 27,3%, соответственно, $p = 0,328$). При этом суммарная суточная доза инсулина при базис-болюсной моноинсулинотерапии у пациентов обеих групп практически одинакова и составляет 0,5-0,6 ЕД/кг массы тела. Такая низкая потребность обусловлена, вероятнее всего, недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы и обусловленного этим нарушением расщепления сложных углеводов и белков. В этой ветви нашего исследования мы не ставили целью определение уровня ПЭ-1, однако, полученные результаты свидетельствуют о необходимости оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы у пациентов с панкреонекрозом независимо от объема некроза. В Клинических рекомендациях Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов и Эндоскопического общества «РЭндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита 2022 года единственным рекомендованным для клинического применения тестом диагностики ЭНПЖ является определение ПЭ-1 кала. В этих же рекомендациях указано, что перенесенный панкреонекроз является абсолютным показанием для назначения заместительной ферментной терапии [248].

Вторым фактором, требовавшим сравнения являлась, на наш взгляд кратность заболевания – первый или повторный эпизод острого панкреатита. Оказалось, что в группе впервые возникшего панкреонекроза ДЭП развивается у 30,6% пациентов, в группе повторного – у 27,1% ($p = 0,375$). В отношении остальных изучаемых

параметров (показатели углеводного и липидного обмена) разницы между группами также не было выявлено. Несмотря на кажущуюся нелогичность полученных результатов они согласуются с мнением других исследователей, показавших, что худшие исходы можно ожидать после 3 и более эпизодов острого панкреатита/панкреонекроза [68; 95; 97].

Группа пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом оказалась самой обширной и выявлено, что только 30% пациентов с этой патологией имеют нормальный углеводный обмен. У остальных пациентов диагностируется предиабет или различные варианты СД, при этом при анализе группы с установленным ранее диагнозом СД2 оказывается, что во многих случаях данный диагноз требует пересмотра. 30% пациентов в этой подгруппе имеют ИМТ менее 25 кг/м^2 и половина находится на инсулинотерапии. Вероятнее всего, СД2 типа меняет свое течение под влиянием ХКП и к имевшейся исходно инсулинорезистентности присоединяется инсулинодефицит, при этом, по мере прогрессирования хронического панкреатита и снижения массы тела, механизм инсулинорезистентности может уходить на второй план и на первое место в патогенезе выходит инсулинодефицит.

Важным разделом исследования явилась оценка внешнесекреторной функции поджелудочной железы у пациентов с ХКП, имеющих установленный диагноз более 5 лет. 52% пациентов имеют снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы и выявлена статистически достоверная прямая взаимосвязь между уровнем панкреатической эластазы и С-пептидом ($p = 0,042$), а также между суточной дозой полиферментных препаратов, необходимой для коррекции внешнесекреторного дефицита, и соотношением С-пептид/глюкоза ($p < 0,001$). Сделано важное заключение, что у пациентов с ХКП снижение эндо- и экзокринной функции происходят параллельно и обусловлены, вероятнее всего, характерными для этой патологии прогрессирующим фиброзом и атрофией всей ткани поджелудочной железы [262].

Убедительно показано, что у пациентов с тяжелым внешнесекреторным дефицитом поджелудочной железы стимулированная в ходе теста с пищевой

нагрузкой секреция инсулина резко снижена по сравнению со здоровыми добровольцами (максимальный прирост в 1,9 раза по сравнению с 2,9 раза в норме, $p < 0,001$).

Установлено, что в группе пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом спектр нарушений углеводного обмена был одинаков в группах консервативного и хирургического лечения и не зависел от вида проведенной операции (дренирующая операция, панкреатодуоденальная или дистальная резекция) ($p=0.071$). Очевидно, что атрофия и фиброз ткани, свойственные хроническому кальцифицирующему панкреатиту, оказывают большее влияние на углеводный обмен, чем хирургические вмешательства. Тенденция к худшим исходам у пациентов, перенесших ДР, не достигающая статистической значимости в силу малочисленности группы, возможно, реализуется при увеличении количества наблюдений.

Группа пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы была выбрана нами в качестве объекта наблюдений, поскольку значительная часть хирургических резекционных вмешательств проводится именно у этой когорты пациентов. Полученные нами данные о том, что только 9,1% пациентов после дистальной резекции имеют нормальный углеводный обмен требуют обязательного присутствия эндокринолога в команде, осуществляющей хирургические вмешательства на поджелудочной железе. Данные о худших метаболических исходах дистальной резекции ранее были описаны в литературе и не имеют однозначного объяснения. На основании анализа литературных источников, наиболее вероятной представляется подтверждённая в ряде исследований гипотеза о различной концентрации островков в разных частях поджелудочной железы. Показано, что средняя доля площади островков в голове, теле и хвосте была $1,22 \pm 0,12\%$, $1,07 \pm 0,12\%$, и $2,37 \pm 0,25\%$ соответственно [270]. Еще одно объяснение заключается в различном эмбриональном происхождении островков в головке и хвосте железы. В хвосте островки происходят из дорсального зачатка, а в головке – из вентрального. Размер островков также имеет значение, более крупные островки, содержащие меньший процент бета-клеток и больший –

альфа-клеток по сравнению с более мелкими, более чувствительны к повышению гликемии, чем мелкие [271]. Секретция инсулина на одни и те же стимулы островками хвоста выше, чем островками головки [272].

Нами было показано, что соотношение С-пептид/ глюкоза не различается значимо между пациентами, перенесшими ПДР и ДР, однако, уровень глюкагона значимо ниже в группе ДР ($p = 0,015^*$), что отражает, в первую очередь, уменьшение массы функционирующих панкреатических островков.

Одним из важных направлений работы было выявление общих черт и закономерностей ДЭП, позволяющее отличить этот вид СД от СД1 и СД2.

Показано, что эндогенная секретия инсулина, определяемая по соотношению С-пептид/ глюкоза, у пациентов с ДЭП даже при длительном течении основного заболевания поджелудочной железы всегда сохраняется и уровень его значимо более высок, чем при СД1 (0,32 и 1,73, соответственно, $p = 0,003$), что можно рассматривать, как важный дифференциально-диагностический признак этого типа СД. Этим объясняется низкая частота диабетического кетоацидоза, отмеченная ранее в литературе и подтвержденная в нашем исследовании.

Продемонстрировано, что средний возраст дебюта ДЭП составляет 52 года по сравнению с 57 при СД2 ($p = 0,044^*$), ИМТ при ДЭП также ниже (24,19 по сравнению с 27,72 кг/м² при СД2 ($p < 0,001^*$), что также является важным дифференциально диагностическим признаком ДЭП. Это наблюдение позволяет выделить относительно молодых и стройных пациентов с дебютом СД в группу, требующую углубленного сбора анамнеза в отношении заболеваний поджелудочной железы и проведения скринингового УЗИ органов брюшной полости.

Сделан вывод в отношении инсулинотерапии, характерный для пациентов с ДЭП всех наблюдаемых групп и являющееся, вероятно, важной клинической характеристикой этого типа СД. Доза базального инсулина примерно в 1,5 раза ниже, чем доза прандиального ($p = 0,003$), при других видах СД это соотношение примерно составляет 1:1. Доза прандиального находится в прямой зависимости от дозы полиферментных препаратов и отражает качество экзокринной функции, а низкая доза базального инсулина является, возможно, результатом дефицита глюкагона.

Мы получили статистически значимое снижение глюкагона только в группе ДР, однако, во всех когортах пациентов отмечен более низкий уровень глюкагона в подгруппе ДЭП по сравнению с другими пациентами.

Показано, что повышение С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой в 2,7 раза и более можно рассматривать как отрезную точку потенциальной эффективности ПССП, в первую очередь, сульфонилмочевины.

На основании полученных результатов составлено «дерево принятия решений» для пациентов с ДЭП. В основе лежит параллельная оценка эндо- и экзокринной функции ПЖ, а также определение функциональных резервов ПЖ на основании теста с пищевой нагрузкой. Помимо этого, приняты во внимание такие классические при подборе сахароснижающие параметры, как индекс массы тела и окружность талии.

Учитывая патогенез ДЭП, как заболевания, вторичного к повреждению ацинарной части ПЖ, всем пациентам с ДЭП необходима диагностика и коррекция ЭНПЖ адекватными дозами полиферментных препаратов. Поэтому считаем необходимым в своих практических рекомендациях всем пациентам с ДЭП, независимо от исходного заболевания ПЖ, определять уровень ПЭ-1 кала и назначать заместительную ферментную терапию одновременно с сахароснижающей. Необходимо подчеркнуть важность назначения адекватных доз ферментных препаратов – в среднем, 40-50 тыс. МЕ липазы на основной прием пищи и 20 тыс. МЕ на дополнительный. Не менее важно применять в лечении правильные лекарственные формы: капсулированный панкреатин в форме микрочастиц (микротаблеток, мини-микросфер и пр.), покрытых кишечнорастворимой оболочкой [248].

Помимо этого, разработан алгоритм ведения пациентов, которым планируется и, в дальнейшем, проводится, тотальная дуоденопанкреатэктомия (ТДПЭ). Подробно описаны действия на всех этапах периоперационного периода. Показано, что обучение по структурированной программе должно начинаться на предоперационном этапе. Средняя суммарная суточная доза инсулина у этих пациентов при адекватной ферментной поддержке, составляет $0,52 \pm 0,154$ ЕД/кг или

36,3±7,6 ЕД/сутки, при этом доза базального инсулина значимо- в 1,5 раза – ниже, чем прандиального ($p = 0,003$).

ВЫВОДЫ

1. После перенесенного панкреонекроза «Модели- 1, 2 или 3» нарушения углеводного обмена в виде предиабета, ДЭП или СД выявляются у 40,2% пациентов уже через 6 месяцев, а при наблюдении 18 месяцев и более- у 66.7% при исходном показателе 12-18%. При этом, у пациентов с отрицательной динамикой показателей гликемии после перенесённого панкреонекроза выявлено снижение в динамике соотношения С-пептид/ глюкоза, отражающего секреторные способности β -клеток.

2. При панкреонекрозе, соответствующем «Модели- 2 и 3» ДЭП развивается у 35,3% пациентов, в то время как при соответствующем «Модели-1» – у 15,4% ($p = 0,007$), сроки манифестации также различаются: после панкреонекроза, соответствующего «Модели- 2 и 3» ДЭП выявляется в течение первого года (медиана – 0 лет), при соответствующем «Модели 1» – в течение 6,5 лет (медиана 4 года). В то же время кратность заболевания – первичное или повторное – не показала связи с риском развития ДЭП.

3. Нарушение углеводного обмена в виде предиабета, ДЭП или СД развивается у 69% пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом, при этом не выявлено значимых различий в спектре нарушений углеводного обмена у пациентов в зависимости от вида лечения (консервативное, проксимальная или дистальная резекция поджелудочной железы, дренирующие операции). У 40% пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом имеется тяжелый дефицит внешнесекреторной функции поджелудочной железы и у всех этих пациентов определяется значимое снижение секреции инсулина в тесте со смешанной пищей по сравнению со здоровыми добровольцами (в 1,9 раз и 2,9 раз, соответственно, $p < 0,001$).

4. У пациентов с диагнозом «рак поджелудочной железы» до оперативного лечения нарушение углеводного обмена выявляется в 23,5% случаев при локализации опухоли в головке поджелудочной железы и у 45,5% – при локализации в хвосте. Резекция левой и правой половины поджелудочной железы при раке по-разному влияют на риск развития нарушений углеводного обмена: после

панкреатодуоденальной резекции нормогликемия сохраняется у 34,1% пациентов, после дистальной резекции – только у 9,1% ($p = 0,029$). В группе пациентов, оперированных по поводу рака поджелудочной железы, оральный глюкозотолерантный тест позволяет выявить большую когорту (34,1% в группе панкреатодуоденальной и 36,4% в группе дистальной резекции) пациентов с предиабетом.

5. Сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы имеет несколько важных характеристик, позволяющих отличить его от СД 1 и СД2: даже при длительном течении ДЭП и потребности в препаратах инсулина сохраняется собственная базальная секреция инсулина (определяемая по соотношению С-пептид/глюкоза), средний возраст дебюта ДЭП составляет 52 года по сравнению с 57 при СД2 ($p = 0,037$), ИМТ пациентов с ДЭП ниже, чем при СД2 (24 и 27,7 кг/м², $p < 0.001$), соответственно. Суточная доза базального инсулина при ДЭП почти в 1.5 раза ниже по сравнению с прандиальной ($p=0,003$), в то время как для большинства пациентов с СД2 и СД1 они примерно равны, что также является критерием дифференциальной диагностики заболевания.

6. У пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии развивается особый вид сахарного диабета, имеющий лабильное течение и требующий одновременного проведения адекватной заместительной ферментной терапии и инсулинотерапии, обязательного контроля глюкозы при помощи систем непрерывного мониторингирования гликемии и установления более высоких индивидуальных целевых показателей углеводного обмена, приравненных к рекомендованным для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

7. Тест с пищевой нагрузкой в общей группе пациентов с ДЭП в исходе изученных заболеваний поджелудочной железы является достоверным методом, позволяющим выделить пациентов с высокой вероятностью эффективности пероральных сахароснижающих препаратов и повышение С-пептида в ходе теста в 2,7 раза и более можно считать отрезной точкой возможности назначения препаратов группы секретогогов ($p < 0,001$). Персонализированный подход к ведению пациентов с ДЭП включает в себя обязательную параллельную оценку эндо-

и экзокринной функции поджелудочной железы и назначение заместительной ферментной терапии совместно с индивидуально подобранной сахароснижающей терапией.

8. Разработан алгоритм персонифицированного назначения инсулинотерапии и заместительной ферментной терапии в периоперационном, раннем и позднем послеоперационном периоде тотальной дуоденопанкреатэктомии. Установлено, что у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии в отдаленном послеоперационном периоде потребность в базальном инсулине составляет в среднем 0,17 ЕД/кг массы тела, в прандиальном – 0.28 ЕД на кг массы тела, потребность в ферментных препаратах составляет 75000-100000 ЕД на основной прием пищи и половину этой дозы на перекус.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с заболеваниями поджелудочной железы необходимо проводить оценку состояния углеводного обмена. С учетом различных сроков манифестации ДЭП при разных заболеваниях поджелудочной железы (в течение первого года при «Модели- 2 и 3» панкреонекроза, в течение 4 лет при «Модели-1» панкреонекроза, 3,5 лет при хроническом кальцифицирующем панкреатите, в раннем послеоперационном периоде при раке поджелудочной железы) для каждой группы пациентов частота контроля будет различаться. Тем не менее, пациенты с нормогликемией, перенесшие панкреонекроз, резекцию поджелудочной железы или имеющие хронический панкреатит должны быть осведомлены о необходимости не реже 1 раза в 6 месяцев оценивать показатели гликемии натощак, гликированного гемоглобина и рассчитывать соотношение С-пептид/глюкоза.

2. Всем пациентам с ДЭП необходимо оценивать внешнесекреторную функцию поджелудочной железы путем определения панкреатической эластазы кала-1 и назначать, при выявлении внешнесекреторной недостаточности, пожизненную заместительную ферментную терапию адекватными дозами полиферментных препаратов в форме минимикросфер.

3. С целью решения вопроса о выборе сахароснижающей терапии пациентам с ДЭП рекомендовано проведение теста с пищевой нагрузкой, прирост С-пептида в ходе теста в 2,7 раза и более позволяет назначить пациентам препараты группы секретогогов, в первую очередь препаратов сульфонилмочевины. Вопрос о назначении иДПП4 и а-р-ГПП1 должен рассматриваться индивидуально, поскольку у некоторых пациентов возможно обострение хронического панкреатита на фоне данной терапии. Метформин и препараты иНГЛТ2 могут быть назначены в качестве дополнения к инсулинотерапии или отдельно (при адекватной инсулин-продуцирующей функции поджелудочной железы) при наличии инсулинорезистентности или необходимости кардио- и нефропротекции. Доза базального инсулина при ДЭП в 1.5 раза ниже, чем прандиального, что следует учитывать при инициации инсулинотерапии.

4. Пациенты, которым планируется, а затем проводится тотальная дуоденопанкреатэктомия, должны наблюдаться работающей по единому протоколу командой специалистов, включающей хирурга, анестезиолога-реаниматолога, гастроэнтеролога и эндокринолога. С учетом участия команды специалистов в периоперационном ведении таких пациентов, проведение подобных операций должно осуществляться в клиниках, имеющих возможность создания подобной команды.

5. После тотальной дуоденопанкреатэктомии развивается сахарный диабет, имеющий крайне лабильное течение, что требует обязательного применения непрерывного мониторингирования гликемии в периоперационном периоде. Следует учитывать, что гипергликемия в послеоперационном периоде развивается в среднем через 6 часов после удаления поджелудочной железы.

6. Пациенты после тотальной дуоденопанкреатэктомии нуждаются в пожизненной заместительной ферментной терапии и инсулинотерапии. Потребность в заместительной ферментной терапии составляет 80000-120000 ЕД полиферментных препаратов, стандартизированных по липазе на основной прием пищи и по 25000-40000 ЕД при «перекусах». Потребность в препаратах инсулина после ТДПЭ значительно ниже, чем при СД1 и 2 типов и составляет в среднем 0,5 Ед/кг при адекватной заместительной ферментной терапии, при этом доза базального компонента инсулинотерапии значительно ниже, чем прандиального и составляет в среднем 0,2 ЕД/кг массы тела и 0,3 ЕД/кг массы тела соответственно. Пациенты и, при необходимости, члены их семей должны быть обучены по структурированной программе в условиях стационара.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

А-р-ГПП1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

АСТ – фермент аспартатаминотрансфераза

БТ-ПАБК – N-бензоил-L-тирозил-п-аминобензойная кислота

ВМПО – внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование

ВЦД – время в целевом диапазоне гликемии

ГБУЗ ММНКЦ – Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения
Московский многопрофильный научно-клинический центр

ГГТ – фермент гамма-глутамилтрансфераза

ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид

ГПП-1 – глюкагоно-подобный пептид-1

ДИ – доверительный интервал

ДР – дистальная резекция

ДЭП – сахарный диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной
железы

ЕД – единица

ЕД/кг/сут – единиц на килограмм массы тела в сутки

ЕМИАС – единая медицинская информационно-аналитическая система

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЗФТ – заместительная ферментная терапия

иДПП-4 – ингибиторы дипептидил-пептидазы 4 типа

ИМТ-индекс массы тела

и-НГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

ИПД – инсулин продлённого действия

ИР – инсулинорезистентность

ИТ – инсулинотерапия

ИУКД – инсулин ультракороткого действия

ИФА – иммуноферментный анализ

КВ – коэффициент вариабельности гликемии
ГПДР – классическая гастропанкреатодуоденальная резекция
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
Мг – миллиграмм
МКБ – мочекаменная болезнь
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НВИИ – непрерывная внутривенная инфузия инсулина
НИЗ – назоинтестинальный зонд
НМГ – непрерывное мониторирование гликемии
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
НЭО – нейроэндокринная опухоль
ОАП – островковый амилоидный полипептид
ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест
ОП – острый панкреатит
ОР – относительный риск
ОриТ – отделении реанимации и интенсивной терапии
ПАПЖ – протоковая аденокарцинома поджелудочной железы
ПДР – панкреатодуоденальная резекция
ПЖ – поджелудочная железа
ПП – панкреатический полипептид
ППДР – панкреатодуоденэктомия с сохранением привратника
ППСД – постпанкреатический сахарный диабет
ППСД-О – сахарный диабет после острого панкреатита
ППСД-Х – сахарный диабет в исходе хронического панкреатита
ПСМ – препараты класса сульфонилмочевины
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
ПТГ – парат-гормон

ПЭ-1 – панкреатическая эластаза 1

РГ-рецептор глюкагона

РПЖ – Рак поджелудочной железы

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СДИ – средняя доза инсулина

СДРПЖ – сахарный диабет на фоне рака поджелудочной железы

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССДИ – суммарная суточная доза инсулина

ССП – сахароснижающие препараты

ТГ – триглицериды

ТДПЭ – тотальная дуоденопанкреатэктомия

ТСП – таблетированные сахароснижающие препараты

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХКП – хронический панкреатит с кальцификацией паренхимы ПЖ или внутрипротоковыми кальцинатами

ХП – хронический панкреатит

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЩЖ – щитовидная железа

ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы

CONGA (continuous overlapping net glycemic action) – непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии

CV (coefficient of variation) – коэффициент вариации

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) – Исследование по контролю диабета и осложнениям

HbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА-В (Homeostasis Model Assessment) – индекс инсулинорезистентности

HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) – индекс инсулинорезистентности

IDF (International Diabetes Federation) – международная диабетическая федерация

LADA (latent autoimmune diabetes in adults) – латентный аутоиммунный диабет взрослых

$M \pm SD$ – среднее $\pm$ стандартное отклонение

MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) – средняя амплитуда колебаний гликемии

Me – медиана

MODD (mean of daily differences) – различие суточных средних показателей

MODY – диабет (maturity-onset diabetes of the young) – сахарный диабет взрослого типа у молодых

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

SD (standard deviation) – стандартное отклонение

UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) – Британское проспективное исследование диабета

UVB – средние волны ультрафиолета

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общественная организация “Российская ассоциация эндокринологов.” Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. – 2020. – С. 229. URL: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12507?locale=ru_RU
2. Всемирная организация здравоохранения // Диабет. – 2024. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K. et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer // The Lancet. Gastroenterology and amp; hepatology. – 2016. – Vol. 1, № 3. – P. 226–237.
4. Wicks M. M., Barr E. L., Maple-Brown L. Pancreatitis and post-pancreatitis diabetes in Central Australia // Internal medicine journal. – 2023. – Vol. 53, № 4. – P. 568-576.
5. Petrov M. S., Basina, M. et al. Diagnosis of endocrine disease: diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas // European journal of endocrinology. – 2021. – Vol. 184, № 4. – P. R151-R163.
6. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) // Diabetes/metabolism research and reviews. – 2012. – Vol. 28, № 4. – P. 338–342.
7. Charley E., Dinner B., Pham K. et al. Diabetes as a consequence of acute pancreatitis // World journal of gastroenterology. – 2023. – Vol. 29, № 31. – P. 4736-4743.
8. Olesen S. S., Toledo F. G., Hart P. A. et al. The spectrum of diabetes in acute and chronic pancreatitis // Current opinion in gastroenterology. – 2022. – Vol. 38, № 5. – P. 509-515.
9. Sliwinska-Mosson M., Bil-Lula I., Marek G. et al. he causes and effect relationship of diabetes after acute pancreatitis // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 667.
10. Olesen S. S., Svane H. M. L., Nicolaisen S. K. et al. Clinical and biochemical characteristics of postpancreatitis diabetes mellitus: A cross-sectional study from the

Danish nationwide DD2 cohort // Journal of diabetes. – 2021. – Vol. 13, №12. – P. 960-974.

11. Rickels M. R., Norris A. W., Hull R. L. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63, № 10. – P. 2030-2039.

12. Vonderau J. S., Desai C. S. Type 3c: Understanding pancreatogenic diabetes // JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants. – 2022. – Vol. 35, № 11. – P. 20-24.

13. Valdez-Hernandez P., Perez-Diaz I., Soriano-Rios A. et al. Pancreatogenic diabetes, 2 onset forms and lack of metabolic syndrome components differentiate it from type 2 diabetes // Pancreas. – 2021. – Vol. 50, № 10. – P. 1376-1381.

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

15. Lanzinger S., Karges W., Merger S. et al. Comparing diabetes due to diseases of the exocrine pancreas to type 1 and type 2 diabetes using propensity score matching // Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP). – 2020. – Vol. 20, №5. – P. 860-866.

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

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

18. Moran A., Dunitz J., Nathan B. et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, №9. – P. 1626-1631.

19. Aslam M., Vijayasarathy K., Talukdar R. et al. Reduced pancreatic polypeptide response is associated with early alteration of glycemic control in chronic pancreatitis // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. – P. 160.

20. Hardt P. D., Brendel M. D., Kloer H. U. et al. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? // *Diabetes care*. – 2008. – Vol. 31, Suppl 2. – P. S165-S169.

21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. – 2021. – Т. 24, № 1S. – С. 1–148.

22. Hart P. A., Andersen D. K., Petrov M. S. et al. Distinguishing diabetes secondary to pancreatic diseases from type 2 diabetes mellitus // *Current opinion in gastroenterology*. – 2021. – Vol. 37, № 5. – P. 520-525.

23. Wei Q., Qi L., Lin H. et al. Pathological mechanisms in diabetes of the exocrine pancreas: what's known and what's to know // *Frontiers in physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 570276.

24. Jimenez-Luna C., Martin-Blazquez A., Dieguez-Castillo C. et al. Novel biomarkers to distinguish between type 3c and type 2 diabetes mellitus by untargeted metabolomics // *Metabolites*. – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 1-12.

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

26. Осадчук А. М., Лоранская И. Д. Хронический панкреатит: проблемы терапии и возможности их решения // *РМЖ*. – 2023. – №. 10. – С. 68-71.

27. Тарасова Ж. С., Бордин Д. С., Килейников Д. В. И др. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога // *Эффективная фармакотерапия*. – 2020. – Т. 16, №. 15. – С. 92-101.

28. Scheen A. Gliptins (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) and risk of acute pancreatitis // *Expert Opin Drug Saf*. – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 545-557.

29. Singh A. K., Gangopadhyay K. K., Singh R. et al. Risk of acute pancreatitis with incretin-based therapy: a systematic review and updated meta-analysis of cardiovascular outcomes trials // *Expert review of clinical pharmacology*. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 461-468.

30. Abd El Aziz M., M., Cahyadi O., Meier J. J. et al. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials // *Diabetes, obesity and metabolism*. – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 699-704.
31. Shetty R., Basheer F.T., Poojari P.G. et al. Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: A systematic review of case reports // *Diabetes Metab Syndr*. – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 102427.
32. Dutta S., Kumar T., Singh S. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: A systematic review and quantitative analysis // *J Family Med Prim Care*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 927.
33. Ушанова Ф.О., Измайлова М.Я., Плахотняя В.М. Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета 2 типа в клинической практике // *PMЖ*. – 2020. – Т. 28, № 12. – С. 14–16.
34. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Risk of Diabetic Ketoacidosis Associated with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Network Meta-Analysis and Meta-Regression // *J Clin Med*. – 2024. – Vol. 13, №6. – P. 1748.
35. Palmer B.F., Clegg D.J. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2021. – Vol. 16, №8. – P. 1284-1291.
36. Wang L., Voss E.A., Weaver J. et al. Diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors versus other antihyperglycemic agents: An observational study of four US administrative claims databases // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2019. – Vol. 28, № 12. – P. 1620–1628.
37. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. – 2023. – Т. 26, № 2S. – С. 1–157.
38. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas Tenth Edition*. – 2021.

39. Alberti K.G. Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes; in Tiengo A., Alberti K.G., Del Prato S., Vranic M. (eds): Diabetes Secondary to Pancreatopathy. Proceedings of the Post EASD International Symposium on Diabetes Secondary to Pancreatopathy, Padova, 21–22 September 1987, International Congress Series 762. Amsterdam, Excerpta Medica. – 1988. – P. 211–214.
40. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes care. – 2014. – Vol. 37. № Suppl 1. P. S81-S90.
41. Kamin M., Khan S.A., Rehman T. Images of the month 1: Fibrocalculous pancreatic diabetes (FCPD): a rare form of secondary diabetes // Clin Med (London, England). – 2021. – Vol. 21, №4. – P. E408-E409.
42. Hounngam N., Snabboon T. Unusual type of diabetes: fibrocalculous pancreatic diabetes // Pan African Medical Journal. – 2021. – Vol. 38, №. 116. URL: <https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/38/116/full>. (Дата обращения: 21.02.2025).
43. Bhattamisra S.K., Siang T.C., Rong C.Y. et al. Type-3c diabetes mellitus, diabetes of exocrine pancreas – an update // Current diabetes reviews. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 382–394.
44. Моргунов Л.Ю. Сахарный диабет 3 типа: есть ли шанс стать известным? // Фарматека. – 2022. – Т. 29, №4. – С. 18-25.
45. Dite P., Bojkova M., Belobradkova J. et al. Chronic Pancreatitis and Diabetes of Exocrine Pancreas / Type 3c Diabetes Mellitus / Post-pancreatitis Diabetes Mellitus // J Gastrointestin Liver Dis. – 2022. – Vol. 31, №4. – P. 371-374.
46. Wynne K., Devereaux B., Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2019. – Vol. 34, № 2. – P. 346–354.
47. Chey W., Shay H., Shuman C. External pancreatic secretion in diabetes mellitus // Annals of internal medicine. – 1963. – Vol. 59. – P. 812–821.
48. Рагимов М. Р., Никонова Т. В., Бабаева Д. М. и др. Структурные особенности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, №. 3. – С. 239-248.

49. Рагимов М. Р., Деревянко О. С., Воронцов А. В. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 типа: какова распространенность? // Инновационные технологии в эндокринологии. – 2021. – С. 386-386.

50. Рагимов М. Р., Никонова Т. В. Распространенность экзокринной недостаточности поджелудочной железы при различных типах сахарного диабета // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике. – 2022. – С. 100.

51. Рагимов М.Р., Никонова Т.В. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: выбор оптимального метода диагностики // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 50. – С. 8-15.

52. Кучерявый Ю. А., Бордин Д. С. Обзор клинических рекомендаций по диагностике и лечению экзокринной панкреатической недостаточности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 195, №. 11. – С. 5-14.

53. Плотникова Е. Ю., Краснов К. А., Краснов О. А. Экзокринная недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы и других проблемах органов пищеварения: диагностика и коррекция // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 5. – С. 266-271.

54. Рагимов М. Р. Экзокринная функция и структурные особенности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа: дис. ... к-да мед. наук.: 3.1.19 / Рагимов Магомедкерим Разинович. – М., 2022. – 149 с.

55. Cui Y.F., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: Special considerations for management // Pancreatology. – 2011. – Vol. 11, № 3. – P. 279–294.

56. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G.S. et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012 // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 336–342.

57. Kempeneers M. A., Issa Y., Ali U. A. et al. A classification algorithm for types of diabetes in chronic pancreatitis using epidemiological characteristics: outcome of a longitudinal cohort study // Pancreas. – 2021. – Vol. 50, № 10. – P. 1407-1414.

58. Petrov M.S. Panorama of mediators in postpancreatitis diabetes mellitus // Current opinion in gastroenterology. – 2020. – Vol. 36, № 5. – P. 443–451.97.
59. Hart P. A., Kudva Y. C., Yadav D. et al. A Reduced Pancreatic Polypeptide Response is Associated With New-onset Pancreatogenic Diabetes Versus Type 2 Diabetes // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2023. – Vol. 108, № 5. – P. E120-E128.
60. Qi L., Wei Q., Ni M. et al. Pancreatic and gut hormone responses to mixed meal test in post-chronic pancreatitis diabetes mellitus // Diabetes & metabolism. – 2022. – Vol. 48. – № 3. – P. 101316.
61. Walker A., O’Kelly J., Graham C. et al. Increased risk of type 3c diabetes mellitus after acute pancreatitis warrants a personalized approach including diabetes screening // BJS open. – 2022. – Vol. 6, № 6. – P. zrac148.
62. Zahariev O. J., Bunduc S., Kovacs A. et al. Risk factors for diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // Frontiers in medicine. – 2024. – Vol. 10. – P. 1257222.
63. Izumo W., Higuchi R., Yazawa T. et al. Evaluation of allowable pancreatic resection rate depending on preoperative risk factors for new-onset diabetes mellitus after distal pancreatectomy // Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP). – 2020. – Vol. 20, № 7. – P.1526-1533.
64. Woodmansey C., McGovern A.P., McCullough K.A. et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): A retrospective cohort study // Diabetes care. – 2017. – Vol. 40, № 11. – P. 1486–1493.
65. Goodarzi M.O., Petrov M.S., Andersen D.K. et al. Diabetes in chronic pancreatitis: risk factors and natural history // Curr Opin Gastroenterol. – 2021. – Vol. 37, №5. – P. 526-531.
66. Richardson A., Park W.G. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review // Korean J Intern Med. – 2021. – Vol. 36, №1. – P. 15-24.
67. Hart P.A., Bradley D., Conwell D.L. et al. Diabetes following acute pancreatitis // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2021. – Vol. 6, №8ю – P. 668-675.

68. Manrai M., Singh A. K., Birda C. L. et al. Diabetes mellitus as a consequence of acute severe pancreatitis: Unraveling the mystery // *World J Diabetes*. – 2023. – Vol. 14, № 8. – P. 1212-1225.

69. Wu L., Nahm C.B., Jamieson N.B. et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2020. – Vol. 92, №5. – P. 396-406.

70. Cho J., Pandol S. J., Petrov M. S. et al. Risk of cause-specific death, its sex and age differences, and life expectancy in post-pancreatitis diabetes mellitus // *Acta diabetologica*. – 2021. – Vol. 58, № 6. – P. 797-807.

71. Serrano J., Rinaudo J. A., Srivastava S. et al. The national institutes of health's approach to address research gaps in pancreatitis, diabetes and early detection of pancreatic cancer // *Current opinion in gastroenterology*. – 2021. – Vol. 37, № 5. – P. 480-485.

72. Donath M.Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2014. – Vol. 13, № 6. – P. 465–476.

73. Шабунин А.В., Бедин В.В., Лукин А.Ю. и др. Результаты внедрения современной хирургической тактики лечения острого панкреатита тяжелой степени // *Московский хирургический журнал*. – 2018. – Т. 3. – С. 23–24.

74. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119, № 5. – P. 1324–1332.

75. Atkinson M.A., Campbell-Thompson M., Kusmartseva I. et al. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63, № 10. – P. 1966–1973.

76. Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Карпов А.А. и др. Ацинарноклеточная цистаденома головки поджелудочной железы (клиническое наблюдение) // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 145–151.

77. Jennings R.E., Berry A.A., Strutt J.P. et al. Human pancreas development // *Development (Cambridge, England)*. – 2015. – Vol. 142, № 18. – P. 3126–3137.

78. Ульяновская С.А. Пренатальный и ранний постнатальный морфогенез поджелудочной железы человека // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – Т. 3, № 9.

79. Петренко В.М. Поджелудочная железа в эмбриогенезе // Бюллетень науки и практики. – 2017. – Т. 6, № 19. – С. 72–89.
80. Walker J.T., Saunders Di.C., Brissova M. et al. The human islet: Mini-organ with mega-impact // Endocrine reviews. – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 605–657.
81. Ionescu-Tirgoviste C., Gagniuc P.A., Gubceac E. et al. A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas // Scientific reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 14634.
82. Leibiger I.B., Berggren P.O. Intraocular in vivo imaging of pancreatic islet cell physiology/pathology // Molecular metabolism. – 2017. – Vol. 6, № 9. – P. 1002–1009.
83. Dybala M.P., Hara M. Heterogeneity of the human pancreatic islet // Diabetes. – 2019. – Vol. 68, № 6. – P. 1230–1239.
84. Poudel A., Fowler J.L., Zielinski M.C. et al. Stereological analyses of the whole human pancreas // Scientific reports. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 1–13.
85. Wittingen J., Frey C.F. Islet concentration in the head, body, tail and uncinate process of the pancreas // Annals of surgery. – 1974. – Vol. 179, № 4. – P. 412–414.
86. Noguchi G.M., Huising M.O. Integrating the inputs that shape pancreatic islet hormone release // Nature metabolism. – 2019. – Vol. 1, № 12. – P. 1189–1201.
87. Rodriguez-Diaz R., Molano R.D., Weitz J.R. et al. Paracrine interactions within the pancreatic islet determine the glycemic set point // Cell metabolism. – 2018. – Vol. 27, № 3. – P. 549-558.e4.
88. Ravier M.A., Güldenagel M., Charollais A. et al. Loss of connexin36 channels alters beta-cell coupling, islet synchronization of glucose-induced Ca²⁺ and insulin oscillations, and basal insulin release // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 1798–1807.
89. Johnston N.R., Mitchell R.K., Haythorne E. et al. Beta cell hubs dictate pancreatic islet responses to glucose // Cell metabolism. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 389–401.
90. Rutter G.A., Ninov N., Salem V. et al. Comment on Satin et al. “Take me to your leader”: an electrophysiological appraisal of the role of hub cells in pancreatic islets. // Diabetes. – 2020. – Vol. 69, № 9. – P. e10–e11.

91. Huypens P., Ling Z., Pipeleers D. et al. Glucagon receptors on human islet cells contribute to glucose competence of insulin release // *Diabetologia*. – 2000. – Vol. 43, № 8. – P. 1012–1019.
92. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 175–184.
93. 2015
94. Cho J., Petrov M.S. Pancreatitis, pancreatic cancer, and their metabolic sequelae: projected burden to 2050 // *Clinical and translational gastroenterology*. – 2020. – Vol. 11, № 11. – P. e00251.
95. Lee Y.K., Huang M.Y., Hsu C.Y. et al. Bidirectional relationship between diabetes and acute pancreatitis: a population-based cohort study in Taiwan // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 2. – P. e2448.
96. Shen H.N., Yang C.C., Chang Y.H. et al. Risk of diabetes mellitus after first-attack acute pancreatitis: a national population-based study // *The American journal of gastroenterology*. – 2015. – Vol. 110, № 12. – P. 1698–1706.
97. Bendor C.D., Bardugo A., Zucker I. et al. Childhood pancreatitis and risk for incident diabetes in adulthood // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43, № 1. – P. 145–151.
98. Pendharkar S.A., Mathew J., Petrov M.S. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: A population-based study // *Digestive and liver disease*. – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 540–544.
99. Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M. et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies // *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 45–55.
100. Zuberi S. A., Shah I., Bocchino R. L. et al. Pre-existing, concurrent/early-onset, and late-onset diabetes in chronic pancreatitis: do outcomes differ? // *Digestive diseases and sciences*. – 2023. – Vol. 68, № 4. – P. 1519-1524.

101. Olesen S. S., Poulsen J. L., Novovic S. et al. Multiple risk factors for diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis: A multicentre study of 1117 cases // *United European gastroenterology journal*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 453-461.
102. Srinivas P., Ravi Bn., Shashikantha et al. A study on the prevalence of diabetes mellitus in chronic pancreatitis at a tertiary care hospital // *Assoc Physicians India*. – 2022. – Vol. 70, № 4. – P. 11-12.
103. Jeon C., Hart P. A., Li L. et al. Development of a clinical prediction model for diabetes in chronic pancreatitis: The PREDICT 3c study // *Diabetes care*. – 2023. – Vol. 46, № 1. – P. 46-55.
104. Das S.L.M., Singh P.P., Phillips A.R.J. et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Gut*. – 2014. – Vol. 63, № 5. – P. 818–831.
105. Zhu X., Liu D., Wei Q. et al. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: A systematic review and meta-analysis // *Pancreas*. – 2019. – Vol. 48, № 7. – P. 868–875.
106. Ammann R.W., Akovbiantz A., Largiader F. et al. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients // *Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 85, № 5, Pt 1. – P. 820–828.
107. Ammann R.W., Buehler H., Muench R. et al. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients // *Pancreas*. – 1987. – Vol. 2, №4. – P. 368-377.
108. Lankisch P.G., Lohr-Happe A., Otto J. et al. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease // *Digestion*. – 1993. – Vol. 54, №3. – P. 148-155.
109. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490-1500.e1.
110. Bharmal S.H., Cho J., Alarcon Ramos G.C. et al. Trajectories of glycaemia following acute pancreatitis: A prospective longitudinal cohort study with 24 months follow-up // *Journal of gastroenterology*. – 2020. – Vol. 55, № 8. – P. 775–788.

111. Singh R.G., Nguyen N.N., Cervantes A. et al. Serum lipid profile as a biomarker of intra-pancreatic fat deposition: A nested cross-sectional study // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. – 2019. – Vol. 29, № 9. – P. 956–964.

112. Singh R.G., Nguyen N.N., DeSouza S.V. et al. Comprehensive analysis of body composition and insulin traits associated with intra-pancreatic fat deposition in healthy individuals and people with new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2019. – Vol. 21, № 2. – P. 417–423.

113. Singh R.G., Cervantes A., Kim J.U. et al. Intrapancreatic fat deposition and visceral fat volume are associated with the presence of diabetes after acute pancreatitis // *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. – 2019. – Vol. 316, № 6. – P. G806–G815.

114. Petrov M. S. Fatty change of the pancreas: the Pandora's box of pancreatology // *The lancet. Gastroenterology and hepatology*. – 2023. – Vol. 8, № 7. – P. 671-682.

115. Ko J., Skudder-Hill L., Cho J. et al. The relationship between abdominal fat phenotypes and insulin resistance in non-obese individuals after acute pancreatitis // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 1–14.

116. Ho T.W., Wu J.M., Kuo T.C. et al. Change of both endocrine and exocrine insufficiencies after acute pancreatitis in non-diabetic patients: a nationwide population-based study // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 27. – P. e1123.

117. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. 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 // *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 937–944.

118. DeSouza S.V., Priya S., Cho J. et al. Pancreas shrinkage following recurrent acute pancreatitis: an MRI study // *European radiology*. – 2019. – Vol. 29, № 7. – P. 3746–3756.

119. DeSouza S.V., Singh R.G., Yoon H.D. et al. Pancreas volume in health and disease: A systematic review and meta-analysis // *Expert review of gastroenterology & hepatology*. – 2018. – Vol. 12, № 8. – P. 757–766.

120. Schrader H., Menge B.A., Schneider S. et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136, № 2. – P. 513–522.
121. Bharmal S.H., Pendharkar S.A., Singh R.G. et al. Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17, № 6. – P. 876–883.
122. Esteghamat F., Broughton J.S., Smith E. et al. CELA2A mutations predispose to early-onset atherosclerosis and metabolic syndrome and affect plasma insulin and platelet activation // *Nature genetics*. – 2019. – Vol. 51, № 8. – P. 1233–1243.
123. Ko J., Cho J., Petrov M.S. Low serum amylase, lipase, and trypsin as biomarkers of metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes research and clinical practice*. – 2020. – Vol. 159.
124. Cho J., Scragg R., Pandol S.J. et al. Exocrine pancreatic dysfunction increases the risk of new-onset diabetes mellitus: results of a nationwide cohort study // *Clinical and translational science*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 170–178.
125. Petrov M.S. Metabolic trifecta after pancreatitis: Exocrine pancreatic dysfunction, altered gut microbiota, and new-onset diabetes // *Clinical and translational gastroenterology*. – 2019. – Vol. 10, № 10. – P. e00086.
126. Pendharkar S.A., Mathew J., Zhao J. et al. Ethnic and geographic variations in the incidence of pancreatitis and post-pancreatitis diabetes mellitus in New Zealand: a nationwide population-based study // *The New Zealand medical journal*. – 2017. – Vol. 130, № 1450. – P. 55–68.
127. Kloppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis // *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology*. – 1992. – Vol. 420, № 1. – P. 1–4.
128. Petrov M.S. Diagnosis of endocrine disease: Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease // *European journal of endocrinology*. – 2021. – Vol. 184, № 4. – P. R137–R149.

129. Pendharkar S.A., Asrani V.M., Murphy R. et al. The role of gut-brain axis in regulating glucose metabolism after acute pancreatitis // *Clinical and translational gastroenterology*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. e210.

130. Pendharkar S.A., Singh R.G., Bharmal S.H. et al. Pancreatic hormone responses to mixed meal test in new-onset prediabetes/diabetes after non-necrotizing acute pancreatitis // *J Clin Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 54, №2. – P. e11-e20.

131. Bharmal S.H., Cho J., Stuart C.E. et al. Oxyntomodulin may distinguish new-onset diabetes after acute pancreatitis from type 2 diabetes // *Clinical and translational gastroenterology*. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. e00132.

132. Akalestou E., Christakis I., Solomou A.M. et al. Proglucagon-derived peptides do not significantly affect acute exocrine pancreas in rats // *Pancreas*. – 2016. – Vol. 45, № 7. – P. 967–973.

133. Wang Z., Zhang G., Fu J. et al. Mechanism exploration and biomarker identification of glycemic deterioration in patients with diseases of the exocrine pancreas // *Scientific reports*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 4374.

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

135. Chowdhury A. S., Palui R., Pramanik S. et al. Glycemic variability in chronic calcific pancreatitis with diabetes mellitus and its possible determinants // *Diabetes and metabolic syndrome*. – 2024. – Vol. 18, № 8. – P. 103100.

136. Bharmal S. H., Cho J., Ko J. et al. Glucose variability during the early course of acute pancreatitis predicts two-year probability of new-onset diabetes: A prospective longitudinal cohort study // *United European gastroenterology journal*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 179-189.

137. Sun Y., Lu B., Hu Y. et al. Glycemic variability in pancreatogenic diabetes mellitus: characteristics, risks, potential mechanisms, and treatment possibilities // *International journal of general medicine*. – 2024. – Vol. 17. – P. 4297-4309.

138. Bharmal S. H., Pendharkar S. A., Singh R. G. et al. Associations between ketone bodies and fasting plasma glucose in individuals with post-pancreatitis prediabetes // Archives of physiology and biochemistry. – 2020. – Vol. 126, № 4. – Pp. 308-319.

139. Shivaprasad C., Aiswarya Y., Kejal S. et al. Comparison of CGM-derived measures of glycemic variability between pancreatogenic diabetes and type 2 diabetes mellitus // Journal of diabetes science and technology. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 134–140.

140. Olesen S. S., Viggers R., Drewes A. M. et al. 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 // Diabetes care. – 2022. – Vol. 45, № 6. – P. 1326-1334.

141. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: A population-based matched cohort study // Am J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 114, №5. – P. 804-812.

142. Cho J., Dalbeth N., Petrov M.S. Relationship between gout and diabetes mellitus after acute pancreatitis: a nationwide cohort study // The Journal of rheumatology. – 2020. – Vol. 47, № 6. – P. 917–923.

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

144. Crofford O.B., Genuth S., Baker L. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group // Diabetes Care. – 1987. – Vol. 10, №1. – P. 1-19.

145. Turner R., Holman R., Matthews D. et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance //Diabetologia. – 1991. – Vol. 34, №12. – P. 877-890.

146. Cho J., Scragg R., Pandol S.J. et al. Antidiabetic medications and mortality risk in individuals with pancreatic cancer-related diabetes and postpancreatitis diabetes: A nationwide cohort study // Diabetes care. – 2019. – Vol. 42, № 9. – P. 1675–1683.

147. Багрий А. Э., Щукина, Е. В., Никулин, И. Ю. и др. Возможности применения метформина у больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита // Университетская клиника. – 2023. – Т. 45, №. 4 – С. 5-11.
148. Shi Y. Q., Zhou X. C. Du P. et al. Relationships are between metformin use and survival in pancreatic cancer patients concurrent with diabetes: A systematic review and meta-analysis // Medicine. – 2020. – Vol. 99, №37. – P. E21687.
149. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Use of Insulin and the Risk of Progression of Pancreatitis: A Population-Based Cohort Study // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2020. – Vol. 107, № 3. – P. 580–587.
150. Mizrahi J.D., Surana R., Valle J.W. et al. Pancreatic cancer // Lancet (London, England). – 2020. – Vol. 395, № 10242. – P. 2008–2020.
151. Toriola A.T., Stolzenberg-Solomon R., Dalidowitz L. et al. Diabetes and pancreatic cancer survival: a prospective cohort-based study // British journal of cancer. – 2014. – Vol. 111, № 1. – P. 181–185.
152. Shen B., Li Y., Sheng C. S. et al. Association between age at diabetes onset or diabetes duration and subsequent risk of pancreatic cancer: Results from a longitudinal cohort and mendelian randomization study // The Lancet regional health. Western Pacific. – 2022. – Vol. 30.
153. Kelly T., Yang W., Chen C.S. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 // Int J Obes (Lond). – 2008. – Vol. 32, №9. – P. 1431-1437.
154. Rawla P., Thandra K.C., Sunkara T. Pancreatic cancer and obesity: epidemiology, mechanism, and preventive strategies // Clinical journal of gastroenterology. – 2019. – Vol. 12, № 4. – P. 285–291.
155. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G. et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, № 1. – P. 95–101.
156. Jang W. il, Kim M.S., Kang S.H. et al. Association between metformin use and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus and localized resectable pancreatic cancer: A nationwide population-based study in Korea // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. 9587–9596.

157. Amin S., Boffetta P., Lucas A.L. The role of common pharmaceutical agents on the prevention and treatment of pancreatic cancer // Gut and liver. – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 665–671.

158. Davidsen L., Jensen M.H., Cook M.E. et al. Metformin treatment is associated with reduced risk of hypoglycaemia, major adverse cardiovascular events, and all-cause mortality in patients with post-pancreatitis diabetes mellitus: a nationwide cohort study // Eur J Endocrinol. – 2024. – Vol. 189, №1. – P. 44-53.

159. Roy A., Sahoo J., Kamalanathan S. et al. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic // World journal of gastroenterology. – 2021. – Vol. 27, № 30. – P. 4939–4962.

160. Pereira S.P., Oldfield L., Ney A. et al. Early detection of pancreatic cancer // The lancet. Gastroenterology & hepatology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 698–710.

161. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G. et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129, № 2. – P. 504–511.

162. Dankner R., Boffetta P., Balicer R.D. et al. Time-dependent risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults // American journal of epidemiology. – 2016. – Vol. 183, № 12. – P. 1098–1106.

163. Setiawan V.W., Stram D.O., Porcel J. et al. Pancreatic cancer following incident diabetes in african americans and latinos: The multiethnic cohort // Journal of the National Cancer Institute. – 2019. – Vol. 111, № 1. – P. 27–33.

164. Aggarwal G., Kamada P., Chari S.T. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers // Pancreas. – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 198–201.

165. Batabyal P., vander Hoorn S., Christophi C. et al. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies // Annals of surgical oncology. – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 2453–2462.

166. Roeyen G., Jansen M., Chapelle T. et al. Diabetes mellitus and pre-diabetes are frequently undiagnosed and underreported in patients referred for pancreatic surgery. A prospective observational study // Pancreatology. – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 671–676.

167. Lu Y., Rodríguez L.A.G., Malgerud L. et al. New-onset type 2 diabetes, elevated HbA1c, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer // *British journal of cancer*. – 2015. – Vol. 113, № 11. – P. 1607–1614.
168. Pelaez-Luna M., Takahashi N., Fletcher J.G. et al. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis // *The American journal of gastroenterology*. – 2007. – Vol. 102, № 10. – P. 2157–2163.
169. Pannala R., Leirness J.B., Bamlet W.R. et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, № 4. – P. 981–987.
170. Permert J., Ihse I., Jorfeldt L. et al. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer // *The British journal of surgery*. – 1993. – Vol. 80, № 8. – P. 1047–1050.
171. Agustsson T., D'souza M.A., Nowak G. et al. Mechanisms for skeletal muscle insulin resistance in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma // *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. – 2011. – Vol. 27, № 7–8. – P. 796–801.
172. Liu J., Knezetic J.A., Strömmer L. et al. The intracellular mechanism of insulin resistance in pancreatic cancer patients // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2000. – Vol. 85, № 3. – P. 1232–1238.
173. Wang L., Zhang B., Zheng W. et al. Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce insulin resistance in C2C12 myotube cells through the PI3K/Akt/FoxO1 pathway // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 5384.
174. Liao W.C., Huang B.S., Yu Y.H. et al. Galectin-3 and S100A9: novel diabetogenic factors mediating pancreatic cancer-associated diabetes // *Diabetes care*. – 2019. – Vol. 42, № 9. – P. 1752–1759.
175. Sah R.P., Nagpal S.J.S., Mukhopadhyay D. et al. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2013. – Vol. 10, № 7. – P. 423–433.

176. Sah R.P., Sharma A., Nagpal S. et al. Phases of metabolic and soft tissue changes in months preceding a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 6. – P. 1742–1752.
177. Nagpal S. J. S., Kandlakunta H., Her T. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a unique endocrinopathy distinct from type 2 diabetes mellitus // *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 929-935.
178. Saruc M., Iki K., Pour P.M. Morphometric studies in human pancreatic cancer argues against the etiological role of type 2 diabetes in pancreatic cancer // *Histology and histopathology*. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 423–432.
179. Basso D., Plebani M., Fogar P. et al. Beta-cell function in pancreatic adenocarcinoma // *Pancreas*. – 1994. – Vol. 9, № 3. – P. 332–335.
180. Chari S.T., Zapiach M., Yadav D. et al. Beta-cell function and insulin resistance evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose intolerance // *Pancreatology*. – 2005. – Vol. 5, № 2–3. – P. 229–233.
181. Makimattila S., Hietaniemi K., Kiviluoto T. et al. In vivo glucose-stimulated amylin secretion is increased in nondiabetic patients with pancreatic cancer // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2001. – Vol. 50, № 9. – P. 1036–1042.
182. Javeed N., Sagar G., Dutta S.K. et al. Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic β -cell dysfunction // *Clinical cancer research*. – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 1722–1733.
183. Aggarwal G., Ramachandran V., Javeed N. et al. Adrenomedullin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in β cells and mice // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143, № 6. – P. 1510-1517.e1.
184. Antolino L., Rocca M., Todde F. et al. Can pancreatic cancer be detected by adrenomedullin in patients with new-onset diabetes? The PaCANOD cohort study protocol // *Tumori*. – 2018. – Vol. 104, № 4. – P. 312–314.
185. Bartucci R., Salvati A., Olinga P. et al. Vanin 1: Its physiological function and role in diseases // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 16. – P. 3891.

186. Kang M., Qin W., Buya M. et al. VNN1, a potential biomarker for pancreatic cancer-associated new-onset diabetes, aggravates paraneoplastic islet dysfunction by increasing oxidative stress // *Cancer letters*. – 2016. – Vol. 373, № 2. – P. 241–250.

187. Huang H., Dong X., Kang M.X. et al. Novel blood biomarkers of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus identified by peripheral blood-based gene expression profiles // *The American journal of gastroenterology*. – 2010. – Vol. 105, № 7. – P. 1661–1669.

188. Wang Y., Ni Q., Sun J. et al. Paraneoplastic β cell dedifferentiation in nondiabetic patients with pancreatic cancer // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2020. – Vol. 105, № 4. – P. E1489–E1503.

189. Kolb A., Rieder S., Born D. et al. Glucagon/insulin ratio as a potential biomarker for pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes mellitus // *Cancer biology & therapy*. – 2009. – Vol. 8, № 16. – P. 1527–1533.

190. Stern J.H., Arriaga Y., Gupta A. et al. Fasting and glucose-stimulated changes in plasma glucagon in pancreatic cancer: potential biomarkers for detection? // *Pancreas*. – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. E1–E3.

191. Hart P.A., Baichoo E., Bi Y., Hinton A. et al. Pancreatic polypeptide response to a mixed meal is blunted in pancreatic head cancer associated with diabetes mellitus // *Pancreatology*. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 162–166.

192. Skrha J., Bušek P., Uhrová J. et al. Lower plasma levels of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and pancreatic polypeptide (PP) in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas and their relation to the presence of impaired glucoregulation and weight loss // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 89–94.

193. Zhang Y., Huang S., Li P. et al. Pancreatic cancer-derived exosomes suppress the production of GIP and GLP-1 from STC-1 cells in vitro by down-regulating the PCSK1/3 // *Cancer letters*. – 2018. – Vol. 431. – P. 190–200.

194. Jeon C.Y., Li D., Cleary S. et al. The Association of recently diagnosed diabetes and long-term diabetes with survival in pancreatic cancer patients: A pooled analysis // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, № 3. – P. 314–320.

195. Hank T., Sandini M., Qadan M. et al. . Diabetes mellitus is associated with unfavorable pathologic features, increased postoperative mortality, and worse long-term survival in resected pancreatic cancer // *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 125-131.
196. Lv X., Qiao W., Leng Y. et al. Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes of pancreatic cancer after surgical resection: A systematic review and meta-analysis // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0171370.
197. Beg M.S., Dwivedi A.K., Ahmad S.A. et al. Impact of diabetes mellitus on the outcome of pancreatic cancer // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e98511.
198. Raghavan S.R., Ballehaninna U.K., Chamberlain R.S. The impact of perioperative blood glucose levels on pancreatic cancer prognosis and surgical outcomes: an evidence-based review // *Pancreas*. – 2013. – Vol. 42, № 8. – P. 1210–1217.
199. Fan K.Y., Dholakia A.S., Wild A.T. et al. Baseline hemoglobin-A1c impacts clinical outcomes in patients with pancreatic cancer // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 50–57.
200. Wu J.M., Kuo T.C., Yang C.Y. et al. Resolution of diabetes after pancreaticoduodenectomy in patients with and without pancreatic ductal cell adenocarcinoma // *Annals of surgical oncology*. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 242–249.
201. Canto M.I., Kerdsirichairat T., Yeo C.J. et al. Surgical outcomes after pancreatic resection of screening-detected lesions in individuals at high risk for developing pancreatic cancer // *Journal of gastrointestinal surgery*. – 2020. – Vol. 24, № 5. – P. 1101–1110.
202. Beger H.G., Poch B., Mayer B. et al. New onset of diabetes and pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy for benign and malignant tumors: A systematic review and meta-analysis of long-term results // *Annals of surgery*. – 2018. – Vol. 267, № 2. – P. 259–270.
203. Niwano F., Hiromine Y., Noso S. et al. Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes // *Journal of diabetes investigation*. – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 1084–1090.
204. Andren-Sandberg Å., Ansorge C., Yadav T.D. Are there indications for total pancreatectomy in 2016? // *Digestive surgery*. – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 329–334.

205. D'Cruz J. R., Misra S., Shamsudeen S. Pancreaticoduodenectomy (Whipple Procedure) // StatPearls Publishing. – 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809582/> (Дата обращения: 01.03.2025).

206. Кригер А.Г., Горин Д.С., Калдаров А.Р. и др. Методологические аспекты и результаты панкреатодуоденальной резекции // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т. 5, № 5. – С. 15–21.

207. Щастный А.Т. // Хирургическая Панкреатология. – 2017. URL: <https://elib.vsmu.by/handle/123/17778>

208. Шабунин А.В., Тавобилов М.М. Выбор способа формирования панкреатодигестивного анастомоза при радикальных операциях при раке головки поджелудочной железы // Вестник ВолГМУ. – 2016. – Т. 1, № 57. – С. 121–125.

209. Горин Д.С. Специфические осложнения в хирургии опухолей поджелудочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.: 3.1.9 /Горин Давид Семенович. – М., 2022. – 38 с.

210. Буриев И.М., Икрамов Р.З. Дистальная резекция поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. – 1997. – Т. 2. – С. 136–138.

211. Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М. и др. Опыт лапароскопических и робот-ассистированных дистальных резекций поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, №1. – С. 25-29.

212. Современные аспекты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом: учебно-методическое пособие / Шабунин А.В., Бедин В.В.; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАПО, 2016. – 53 с.

213. Elliott I.A., Epelboym I., Winner M. et al. Population-level incidence and predictors of surgically induced diabetes and exocrine insufficiency after partial pancreatic resection // The Permanente journal. – 2017. – Vol. 21. – P. 16–095.

214. Niwano F., Babaya N., Hiromine Y. et al. Three-Year Observation of Glucose Metabolism After Pancreaticoduodenectomy: A Single-Center Prospective Study in Japan // J Clin Endocrinol Metab. – 2022. – Vol. 107, №12. – P. 3362-3369.

215. Ishida J., Toyama H., Matsumoto I. et al. Glucose tolerance after pancreatectomy: A prospective observational follow-up study of pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2021. – Vol. 233, № 6. – P. 753–762.

216. Kendall D.M., Sutherland D.E.R., Najarian J.S. et al. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans // *The New England journal of medicine*. – 1990. – Vol. 322, № 13. – P. 898–903.

217. You D. D., Choi S. H., Choi D. W. et al. Long-term effects of pancreaticoduodenectomy on glucose metabolism // *ANZ journal of surgery*. – 2012. – Vol. 82, № 6. – P. 447–451.

218. Kang J.S., Jang J.Y., Kang M.J. et al. Endocrine function impairment after distal pancreatectomy: Incidence and related factors // *World journal of surgery*. – 2016. – Vol. 40, № 2. – P. 440–446.

219. Kobayashi I., Miyachi M., Kanai M. et al. Different gastric emptying of solid and liquid meals after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // *The British journal of surgery*. – 1998. – Vol. 85, № 7. – P. 927–930.

220. Kawai M., Tani M., Hirono S. et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // *Annals of surgery*. – 2011. – Vol. 253, № 3. – P. 495–501.

221. Harmuth S., Wewalka M., Holst J.J. et al. Distal gastrectomy in pancreaticoduodenectomy is associated with accelerated gastric emptying, enhanced postprandial release of GLP-1, and improved insulin sensitivity // *Journal of gastrointestinal surgery*. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 52–59.

222. Holst J.J., Madsbad S., Bojsen-Møller K.N. et al. Mechanisms in bariatric surgery: Gut hormones, diabetes resolution, and weight loss // *Surgery for obesity and related diseases*. – 2018. – Vol. 14, № 5. – P. 708–714.

223. Burkhart R.A., Gerber S.M., Tholey R.M. et al. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection // *Journal of gastrointestinal*. – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 217–225.

224. Lee B.W., Kang H.W., Heo J.S. et al. Insulin secretory defect plays a major role in the development of diabetes in patients with distal pancreatectomy // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2006. – Vol. 55, № 1. – P. 135–141.
225. Kang M.J., Jung H.S., Jang J.Y. et al. Metabolic effect of pancreatoduodenectomy: Resolution of diabetes mellitus after surgery // *Pancreatology*. – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 272–277.216.
226. Niwano F., Babaya N., Hiromine Y. et al. Glucose metabolism after pancreatectomy: Opposite extremes between pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2021. – Vol. 106, № 5. – P. e2203–e2214.
227. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *Journal of chronic diseases*. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
228. Sato N., Yamaguchi K., Chijiwa K. et al. Duct-parenchymal ratio predicts exocrine pancreatic function after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy // *American journal of surgery*. – 1998. – Vol. 176, № 3. – P. 270–273.
229. Bock E. A., Hurtuk M. G., Shoup M. et al. Late complications after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy // *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. – 2012. – Vol. 16., № 5. – P. 914-919.
230. Kang C.M., Lee J.H. Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy // *World journal of gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, № 19. – P. 5794–5804.
231. Loos M., Al-Saeedi M., Hinz U. et al. Categorization of differing types of total pancreatectomy // *JAMA Surg*. – 2022. – Vol. 157, № 2. – P. 120-128.
232. Lund A., Bagger J. I., Albrechtsen N. J. W. et al. Evidence of extrapancreatic glucagon secretion in man // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 585-597.
233. Zhao T., Fu Y., Zhang T. et al. Diabetes management in patients undergoing total pancreatectomy: A single center cohort study // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1097139.

234. Infante M., Ricordi, C. The unique pathophysiological features of diabetes mellitus secondary to total pancreatectomy: proposal for a new classification distinct from diabetes of the exocrine pancreas // Expert review of endocrinology and metabolism. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 19-32.

235. Фарманов А.Г., Бублик Е.В., Виноградская О.И. и др. Использование системы непрерывного мониторингирования гликемии Guardian Connect у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии в раннем послеоперационном периоде на этапе внутривенной инсулинотерапии // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 59-68.

236. Karter A. J., Parker M. M., Moffet H. H. et al. Association of real-time continuous glucose monitoring with glycemic control and acute metabolic events among patients with insulin-treated diabetes // JAMA. – 2021. – Vol. 325, № 22. – P. 2273-2284.

237. Scholten L., Latenstein A.E.J., van Eijck C. et al. Outcome and long-term quality of life after total pancreatectomy (PANORAMA): a nationwide cohort study // Surgery. – 2019. – Vol. 166, № 6. – P. 1017-1026.

238. Малых М. В., Дубцова Е. А., Винокурова Л. В. И др. Диагностика функциональной недостаточности поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, №. 4. – С. 52-61.

239. Лукин А. Ю., Шабунин А. В., Шиков Д. В. Клиническое моделирование в выборе оптимальной лечебной тактики у больных панкреонекрозом // Хирург. – 2014. – Т. 9, №3. – С. 42-47.

240. Шабунин А. В., Лукин А. Ю., Шиков Д. В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от “модели” панкреонекроза // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, №3. – С. 70-78.

241. Структурированное обучение пациентов с сахарным диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы: учебное пособие / А.С. Аметов, А.В. Шабунин, Е.Ю. Пашкова [и др.]; – М.: ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – 73 с.

242. Leighton E., Sainsbury C.A., Jones G.C. A practical review of C-peptide testing in diabetes // *Diabetes Ther.* – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 475-487.

243. Kossler T., Bobrov P., Strassburger K. et al. Impact of mixed meal tolerance test composition on measures of beta-cell function in type 2 diabetes // *Nutr Metab (Lond).* – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 47.

244. Aziz F., Sternad C., Sourij C. et al. Glycated haemoglobin, HOMA2-B, C-peptide to glucose ratio and type 2 diabetes clusters as predictors for therapy failure in individuals with type 2 diabetes without insulin therapy: A registry analysis // *Diabetes Obes Metab.* – 2024. – Vol. 26, № 3. – P. 1082-1089.

245. Kovacheva-Slavova M., Genov J., Golemanov B. et al. Apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2023. – Vol. 27, № 24. – P. 12043-12050.

246. Madole M.B., Lyer C.M., Madivalar M.T. et al. Evaluation of biochemical markers serum amylase and serum lipase for the assessment of pancreatic exocrine function in diabetes mellitus // *J Clin Diagn Res.* – 2016. – Vol. 10, № 11. – P. BC01-BC04.

247. Yadav R., Prakash Bhartiya J., Kumar Verma S. et al. The evaluation of serum amylase in the patients of type 2 diabetes mellitus, with a possible correlation with the pancreatic functions // *J Clin Diagn Res.* – 2013. – Vol. 7, № 7. – P. 1291-1294.

248. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов и Эндоскопического общества «РЭндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2022. Т. 32, № 2. – С. 99-156.

249. Аметов, А. С., Шабунин, А. В., Пашкова, Е. Ю. и др. Пациент с хроническим калькулезным панкреатитом: задача со многими неизвестными // *Доктор. Ру.* – 2023. – Т. 22, №. 8. – С. 55-60.

250. Sivasubramanian D., Prasaanth S., Mani A. et al. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes Revealed by Diabetic Ketoacidosis // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16, № 12.

251. Jose J. R., Shankar T., Arora P. et al. Diabetic ketoacidosis: a rare complication of type 3c diabetes // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 4.
252. Chen N., Unnikrishnan I. R., Anjana R.M. et al. The complex exocrine-endocrine relationship and secondary diabetes in exocrine pancreatic disorders // *J Clin Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 45, № 10. – P. 850-861.
253. Phillips M. E., Hopper A. D., Leeds J.S. et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines // *BMJ Open Gastroenterol*. – 2021. -. Vol. 8, № 1. – P. e000643.
254. Allenson K., Turner K., Gonzalez B.D. et al. Pilot trial of remote monitoring to prevent malnutrition after hepatopancreatobiliary surgery // *BMC Nutr*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 82.
255. Adeva-Andany M. M., Funcasta-Calderon R., Fernandez-Fernandez C. et al. Metabolic effects of glucagon in humans // *J Clin Transl Endocrinol*. – 2018. – Vol. 15. – P. 45-53.
256. Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю. и др. Ведение пациента с сахарным диабетом в исходе тотальной панкреатэктомии. Клиническое наблюдение // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 10. – № 94. – С. 1177-1181.
257. Поливцева А. И., Голодников И. И., Амикишиева К. А. и др. Сахарный диабет в исходе тотальной пилоросохраняющей панкреатодуоденэктомии (тактика лечения) // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. – 2022. – Т. 40, №. 3. – С. 109-112.
258. Шабунин, А. В., Аметов, А. С., Тавобилов, М. М. и др. Тотальная дуоденопанкреатэктомия: роль мультидисциплинарного командного подхода в успешном лечении // *Терапевтический архив*. – 2024. – Т. 96, № 2. – С. 147-152.
259. Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y. et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, №1. – P.67-75.e1.
260. Haj-Mirzaian A., Patel B.N., Fishman E.K. et al. Value of multidisciplinary collaboration in acute and chronic pancreatitis // *Abdom Radiol (NY)*. – 2020. – Vol. 45, №5. – P. 1458-1467.

261. Cohen S.M., Kent T.S. Etiology, Diagnosis, and Modern Management of Chronic Pancreatitis: A Systematic Review // JAMA Surg. – 2023. – Vol. 158, №6. – P. 652-661.

262. Бедин В. В. Хронический панкреатит и его осложнения. Персонализированный подход к диагностике и хирургическому лечению: дис. ... д-ра мед. наук.: 14.01.17 / Бедин Владимир Владимирович. – М., 2020. – 266 с.

263. Hamad A., Hyer J.M., Thayaparan V. et al. Pancreatogenic Diabetes after Partial Pancreatectomy: A Common and Understudied Cause of Morbidity // J Am Coll Surg. – 2022. – Vol. 235, №6. – P. 838-845.

264. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Митченко Ю.И. и др. Сахарный диабет в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, №1. – С. 51–60.

265. Haymana C. et al. Patterns and preferences of antidiabetic drug use in Turkish patients with type 2 diabetes—a nationwide cross-sectional study (TEMED treatment study) // Diabetes research and clinical practice. – 2021. – Vol. 171. – P. 108556.

266. Куркин Д. В., Бакулин Д. А., Робертус А.И. и др. Эволюция инсулинотерапии: прошлое, настоящее, будущее // Проблемы Эндокринологии. – 2024. Т. 69, № 6. – С. 86-101.

267. Jethwa P., Sodergren M., Lala A. et al. Diabetic control after total pancreatectomy // Dig Liver Dis. – 2006. – Vol. 38, № 6. – P. 415-419.

268. Mao Y., Zhao X., Zhou L. et al. Evaluating perioperative glycemic status after different types of pancreatic surgeries via continuous glucose monitoring system: a pilot study // Gland Surg. – 2021. – Vol. 10, №10. – P. 2945-2955.

269. Touimer M., Charfi H., Sa Cunha A. et al. Closed-loop insulin delivery systems in patients with pancreatitis or pancreatectomy-induced diabetes: a case series // Diabetes Metab. – 2024. – Vol. 50, №4. – P. 101544.

270. Wang X., Misawa R., Zielinski M.C. et al. Regional differences in islet distribution in the human pancreas--preferential beta-cell loss in the head region in patients with type 2 diabetes // PLoS One. – 2013. Vol. 8, № 6. – P. e67454.

271. Kilimnik G., Jo J., Periwal V. et al. Quantification of islet size and architecture // Islets. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 167-172.

272. Ravi P. K., Purkait S., Agrawal U. et al. Regional variation of human pancreatic islets dimension and its impact on beta cells in Indian population // Islets. – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. 141-151.