

ПАШКОВА ЕВГЕНИЯ ЮРЬЕВНА

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

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор

Шабунин Алексей Васильевич, д.м.н., профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Бирюкова Елена Валерьевна - д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии

Волкова Анна Ральфовна - д.м.н., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга

Ведущая организация:

Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «08» октября 2025 года в 10.00 на заседании диссертационного совета 21.3.054.06 в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1. e-mail: rmapo@rmapo.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445 г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте: <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан _ " _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

Самсонова Л.Н.

Актуальность темы диссертационного исследования

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) количество людей с сахарным диабетом (СД), возросло со 108 миллионов в 1980 до 537 миллионов в 2021 году [ВОЗ, 2024]. 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) [Hart et al., 2016]. В 2019г. ВОЗ было утверждено название – Diabetes of the Exocrine Pancreas – «СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы» – ДЭП.

Ряд авторов считает, что количество пациентов с ДЭП в странах Западной Европы составляет 5-10% от общего числа больных. [Wicks M. et al., 2023, Petrov M. et al., 2021]. ДЭП в большинстве развивается у пациентов с хроническим панкреатитом и на него приходится около 78,5% всех случаев. Помимо панкреатита причинами ДЭП могут быть рак поджелудочной железы, гемохроматоз и муковисцидоз, а также оперативное вмешательство на поджелудочной железе. [Ewald N. et al., 2012, Olesen S. et al., 2022]. Необходимо отметить, что в России нет никаких эпидемиологических данных, вероятно, это обусловлено отсутствием критериев диагностики ДЭП в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов. [Дедов И.И. и соавт., 2023].

Следует подчеркнуть, что это совершенно особенный вариант сахарного диабета, он вторичен по отношению к повреждению и уменьшению массы ацинарной части поджелудочной железы. [Lee N. et al., 2022, Jimenez-Luna C. et al., 2020]. 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 одновременно с сахароснижающей терапией. [Осадчук М. соавт., 2023, Тарасова Ж.С. и соавт., 2020].

Итак, сахарный диабет 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 сахарного диабета алгоритм лечения, в основе которого лежит только выбор приоритетного сахароснижающего препарата, неприменим.

Степень разработанности проблемы

На сегодняшний день сахарный диабет 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» 2023 г. отсутствует информация о диагностике и лечении этой патологии. 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. Таким образом, основные клинические рекомендации по диагностике и лечению СД не содержат необходимой практическому врачу информации по диагностике и выбору тактики лечения ДЭП, что является значимой научной проблемой. Еще одним аспектом, недостаточно изученным и при этом особенно актуальным для практического здравоохранения, является управление метаболическими исходами у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии.

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 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.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являются пациенты со следующими заболеваниями поджелудочной железы: панкреонекроз, хронический кальцифицирующий панкреатит, рак поджелудочной железы и внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль. Предметом исследования явилась разработка персонализированного подхода к управлению метаболическими исходами у данной когорты пациентов на основании доступных в клинической практике лабораторных и инструментальных тестов.

Научная новизна

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 ($p = 0,003$), что делает этот факт одним из критериев дифференциальной диагностики типа СД.

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.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой когортное смешанное (про- и ретроспективное) нерандомизированное исследование, определяющее системный подход к обследованию и лечению пациентов с изученными заболеваниями поджелудочной железы. Все исследования выполнены на высоком уровне с использованием сертифицированного оборудования. С целью статистического анализа полученных результатов использован пакет статистических программ с применением используемых в медицинской статистике методов.

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.

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 и динамическое наблюдение за пациентами. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

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

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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 года).

Достоверность данных подтверждается актом проверки первичной документации материалов диссертационной работы от 01.10.2024 года.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании сотрудников кафедр эндокринологии и хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 31.10.2024 года (протокол № 5 от 31.10.24 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.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в работе хирургических и эндокринологического отделений, отделений анестезиологии и реанимации ГБУЗ ММНКЦ имени С.П. Боткина, г. Москва (акт внедрения от 15.09.2024 года). Основные положения диссертации включены в программу лекций и практических занятий на кафедре эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва (акт внедрения от 10.09.2024 года). За период выполнения работы получен в соавторстве патент на изобретение: № 2823874 «Способ терапии сахарного диабета в исходе тотальной дуоденопанкреатэктомии» от 13.12.2023 года.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Персонализированное управление метаболическими исходами у пациентов 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»

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 K1 – 5, в журналах категории K2 – 11, 1 учебно-методическое пособие, 1 патент РФ на изобретения.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав результатов исследования и их обсуждений, заключения и обсуждения, выводов, указателя литературы и приложения. Текст диссертации изложен на 249 страницах машинописного текста, иллюстрирован рисунками и таблицами. Библиографический указатель включает 272 источников, из них 231 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы диссертационного исследования

Исследование выполнено на клинической базе ГБУЗ города Москвы «ММНКИ 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 от 18 до 80 лет, проходивших лечение в стационаре с 2016 по 2022 год.

Первую группу составили пациенты с диагнозом панкреонекроз (117 мужчин и 50 женщин) 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 2016 г. по 04.2021 г. и повторно в период с 04.2021 по 12.2022г., в проспективной группе- в период стационарного лечения с 04.2021 по 06.2022 г. и повторно через 6 месяцев- с 10.2021 по 12.2022 г.

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 1).

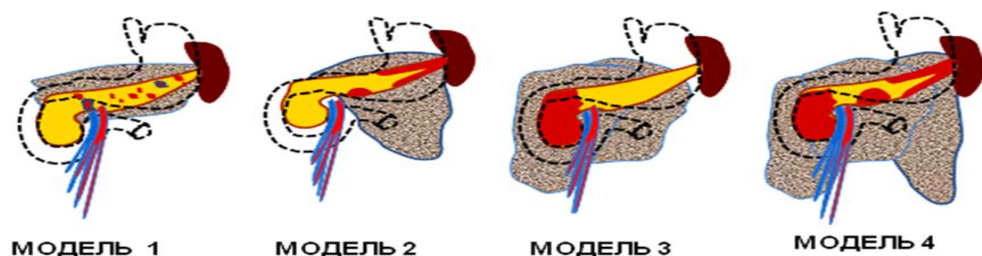


Рисунок 1 – Клинико-морфологические модели панкреонекроза

В исследование включены пациенты, соответствующие «Модели-1,2 и 3», при этом пациенты, соответствующие «Модели-1» составили

группу мелкоочагового панкреонекроза, а соответствующие «Модели- 2 и 3» – средне-очагового панкреонекроза.

Вторую группу, составили 189 пациентов (116 мужчин и 73 женщины) с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (ХКП), которые были разделены на 4 подгруппы в зависимости от вида лечения: консервативное; панкреатодуоденальная резекция (ПДР); дистальная резекция (ДР); дренирующие операции (панкреатоюностомия, операция Фрея, цистопанкреатовирсунгоеюностомия, цистогастроанастомоз). Все пациенты длительно наблюдались по поводу ХКП и хотя бы 1 раз были госпитализированы в хирургические отделения ГБУЗ ММНКи 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 оценка состояния липидного и углеводного обмена: определение глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина сыворотки крови, при нормогликемии – стандартный ОГТТ с 75 граммами глюкозы. У пациентов с установленным на момент поступления СД проведен анализ сахароснижающей терапии с оценкой ее эффективности и безопасности.

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 (64 мужчины и 78 женщин) с диагнозом «рак поджелудочной железы» (РПЖ). Изначально этим пациентам 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.

У пациентов проспективных групп- панкреонекроза и рака поджелудочной железы- проведено сравнение основных показателей углеводного обмена и метаболических параметров исходно и через 6 месяцев после выписки из стационара. 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. 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 пероральные сахароснижающие препараты (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. 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 внутритротоковой муцинозной папиллярной опухоли (ВМПО). В группу включено 20 человек. Оценены дозы базального и прандиального инсулина или суточная дозы для пациентов на помповой инсулинотерапии, а также потребность в заместительной ферментной терапии (ЗФТ), периоперационно проведено непрерывное мониторирование гликемии с оценкой вариабельности гликемии (НМГ).

Общеклинические методы исследования

Физикальное обследование пациентов включало оценку индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (1869 г.): $ИМТ = \text{кг}/\text{м}^2$. С целью оценки функциональных резервов β -клеток у 24 пациентов с ХКП и тяжелым дефицитом ПЭ-1 использован тест со смешанной пищей. В качестве группы контроля выступили 24 здоровых добровольца 24-25

лет. 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 гр углеводов, 12,4 граммов жира, 6 граммов белка. Далее проводился забор крови на глюкозу и С-пептид через 60 и 120 минут. Затем, с целью определения возможности назначения ПССП пациентам с ДЭП различного генеза проводился 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 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).

Соотношение С-пептид/глюкоза более 5 соответствует сохранной инсулин-продуцирующей функции ПЖ, 2-5 – умеренно сниженной и менее – 2 – значительно сниженной. С целью определения показателя проводился пересчет С-пептида и глюкозы в иные единицы измерения: С-пептид: 1нг/мл=331 пмоль/л, глюкоза: 1ммоль/л=18 мг/дл.

Лабораторные методы исследования

Взятие крови проводилось из кубитальной вены строго натощак (время от последнего приема пищи не менее 8 и не более 14 часов). Анализ производился на автоматическом биохимическом анализаторе модульного типа Olympus AU 5800 (США) с применением оригинальных наборов от производителя. Оценивались такие параметры, как глюкоза, общий холестерин, триглицериды, хс-ЛПНП, хс-ЛПВП, креатинин, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, гамма-ГТ, альфа-амилаза, 25-он-витамин Д, ТТГ, мочевина. Исследование показателя гликированного гемоглобина выполнялось на автоматической системе капиллярного электрофореза Capillarys-2 Flex Piercing 2184, Sebia (Франция). Определение уровня С-пептида и свободного инсулина проводилось на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Mindray CL – 2000i (Китай). Исследование уровня глюкагона проводилось с помощью набора UK090 Glucagon EIA

(Япония) с использованием метода поликлональных антител к глюкагону (19-29). Анализ уровня панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1) выполнялся методом ИФА (Bioserv Diagnostics GmbH, Германия).

Инструментальные методы исследования

Для установления диагноза «острый деструктивный панкреатит» (панкреонекроз) использовались ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ). УЗИ выполнялось на ультразвуковой системе премиального класса Phillips Epiq 7 (США). КТ органов брюшной полости проводилась на компьютерном томографе Philips Ingenuity Elite 128-срезовой конфигурации (США), дополнительно проводилось внутривенное контрастирование. Диагноз деструктивного панкреатита (панкреонекроза) устанавливался на основании критериев, обозначенных в Приказе Департамента здравоохранения города Москвы от 21.02.2023 № 150. «Модель» панкреонекроза оценивалась двумя независимыми экспертами-хирургами.

Флэш-мониторирование гликемии системой FreeStyle Libre (Abbot, Великобритания)

Пациентам группы ТДПЭ, было проведено флэш-мониторирование гликемии системой FreeStyle Libre (Abbot, Великобритания). Датчик устанавливался на тело пациента за 1-2 дня до дня планируемого оперативного вмешательства. Все данные, хранящиеся в оперативной памяти сканера, были выгружены на персональный компьютер с помощью программного обеспечения LibreView.

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). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, 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. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) или с помощью коэффициента Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). С целью построения «дерева принятия решений» проведен статистический анализ данных на персональном компьютере на языке программирования Python 3.10.0. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

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.

Было оценено состояние углеводного обмена пациентов проспективной и ретроспективных групп исходно до заболевания и в динамике (6 месяцев после перенесенного панкреонекроза в проспективной группе и не менее 18 месяцев в ретроспективной) (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1 – 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 2 – Состояние углеводного обмена при динамической оценке в зависимости от группы (про- и ретроспективная)

Показатель	Категория	группа		р
		проспективна я	ретроспективна я	
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)	

При анализе исходного состояния углеводного обмена значимых различий между про- и ретроспективными группами не выявлено. При этом в проспективной группе через 6 месяцев уже у 40,2% пациентов диагностировано какое-либо нарушение углеводного обмена: у 19,6% пациентов выявлен ДЭП, у 12%-предиабет, у 8,7%- СД2. В ретроспективной группе при динамическом наблюдении через 18 и более месяцев количество пациентов с различными нарушениями углеводного обмена составляет 66,7% (37,3%- ДЭП, 14,7%- СД2, 14,7%- предиабет).

С целью оценки динамики соотношения С-пептид /глюкоза с течением времени уровень его был оценен отдельно в про- и ретроспективных группах (Таблица 3).

Таблица 3 – Анализ динамики соотношения С-пептид/глюкоза в зависимости от группы

Показатели	Группа	Соотношение С-пептид-глюкоза			р
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
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 в динамике	проспективная	5,82	3,02 – 8,89	39	<0,001*
	ретроспективная	2,01	0,62 – 5,02	36	

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 контроле ($p < 0,001$).

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 в процессе динамического наблюдения (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 отдельного 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% (Рисунок 2). В результате сопоставления вида лечения в зависимости от «Модели» панкреонекроза, были установлены существенные различия ($p < 0,001$).

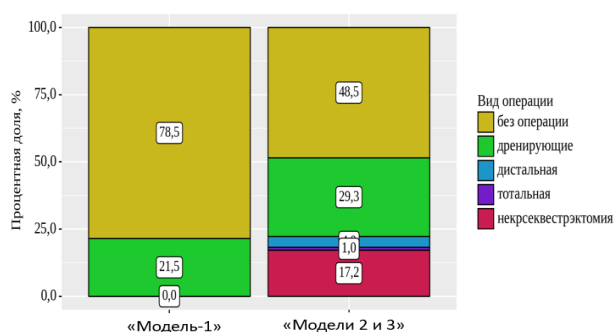


Рисунок 2 – Анализ вида лечения в зависимости от «Модели» панкреонекроза

Помимо этого, проведена оценка ряда показателей углеводного и липидного обмена, все показатели оценены исходно и не менее, чем через 6 месяцев после панкреонекроза. В отношении параметров углеводного обмена между группами различий не выявлено. В липидном профиле обращает внимание достоверно более низкий уровень как общего холестерина, так и его фракций – ЛПВП и ЛПНП в группе средне-очагового панкреонекроза. Клиническое значение имеющихся различий требует уточнения.

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 4).

Таблица 4 – Состояние углеводного обмена в зависимости от «Модели» панкреонекроза

Параметр	Категории	«Модель» панкреонекроза		Р
		«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)	

При оценке состояния углеводного обмена не менее чем через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза выявлены значимые различия между группами «Модель-1» и «Модель- 2 и 3». Также проведен анализ сахароснижающей терапии у пациентов с панкреонекрозом. Выявлено, что пациенты с панкреонекрозом, соответствующим «Модели- 2 и 3» панкреонекроза, реже получают любые ПССП ($p=0.005$), включая метформин ($p=0.018$), иНГЛТ2 ($p=0.04$), а-р-ГПП1 ($p=0.041$). Далее был выполнен анализ сроков

манифестации СД в зависимости от «Модели» панкреонекроза (Таблица 5).

Таблица 5 – 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	

Были выявлены значимые различия в сроках манифестации ДЭП после панкреонекроза в зависимости от «Модели».

Помимо этого, 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 состояния углеводного обмена в зависимости от кратности панкреонекроза (Таблица 6).

Таблица 6 – Состояние углеводного обмена в зависимости от кратности панкреонекроза

Показатель	Категории	Панкреонекроз		p
		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 в исследуемых показателях углеводного обмена не выявлено (в таблице приведены данные динамического наблюдения – не менее чем через 6 месяцев после перенесенного панкреонекроза).

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

Одной из наиболее клинически значимых форм хронического панкреатита является хронический панкреатит с кальцификацией паренхимы ПЖ или внутрипротоковыми кальцинатами (ХКП), развивающийся преимущественно на фоне длительного злоупотребления алкоголем. Для этого заболевания характерна 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 группу с хроническим кальцифицирующим панкреатитом включено 189 пациентов. Большую часть – 116 человек (61%) составили мужчины. В отношении тактики лечения пациенты разделились следующим образом: 103 получали консервативное лечение, 59 пациентам проведены дренирующие операции, 16 – ПДР, 11 – дистальная резекция ПЖ (ДР). Из 189 пациентов группы только у 59 пациентов (31%) нет нарушений углеводного обмена, у остальных диагностирован предиабет или различные варианты СД (Рисунок 3).

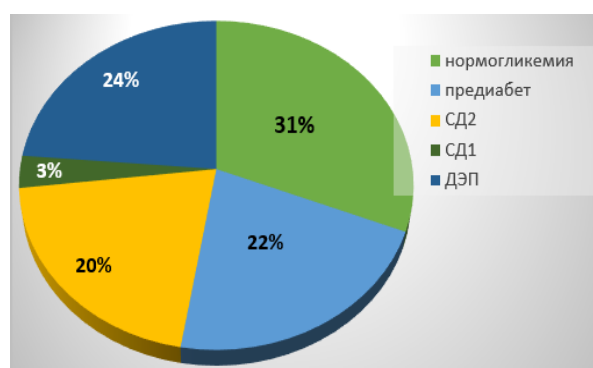


Рисунок 3 – Состояние углеводного обмена у пациентов группы хронического панкреатита

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, установить даты начала диабета и хронического панкреатита, в 8 случаях точно установлено, что панкреатит выявлен за несколько лет до дебюта диабета. 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, также несомненное влияние оказывает снижение экзокринной функции и обусловленный этим нутритивный дефицит и снижение массы тела. На фоне снижения массы тела можно ожидать уменьшение инсулинорезистентности и изменение преобладающего патогенетического механизма развития сахарного диабета с инсулинорезистентности на инсулинодефицит.

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 ПЭ-1 соответствовал норме, у остальных отмечен дефицит тяжелой и умеренной степени.

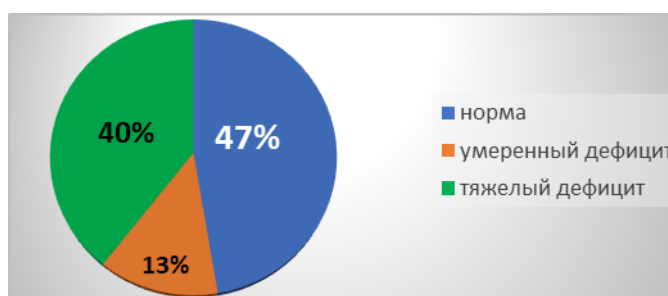


Рисунок 4 – Содержание панкреатической эластазы-1 в кале пациентов с ХКП

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 7 и Рисунок 5).

Таблица 7 – Динамика глюкозы и С-пептида 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 мин 60	4,5 (4,1-5,4)	16,4 (13,1-19,0)	<0,001
Глюкоза мин 120	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 мин. 60	4,1 (3,6-5,2)	0,9 (0,5-1,4)	<0,001
С-пептид мин 120	3,5 (2,8-4,2)	0,9 (0,75-1,78)	<0,001

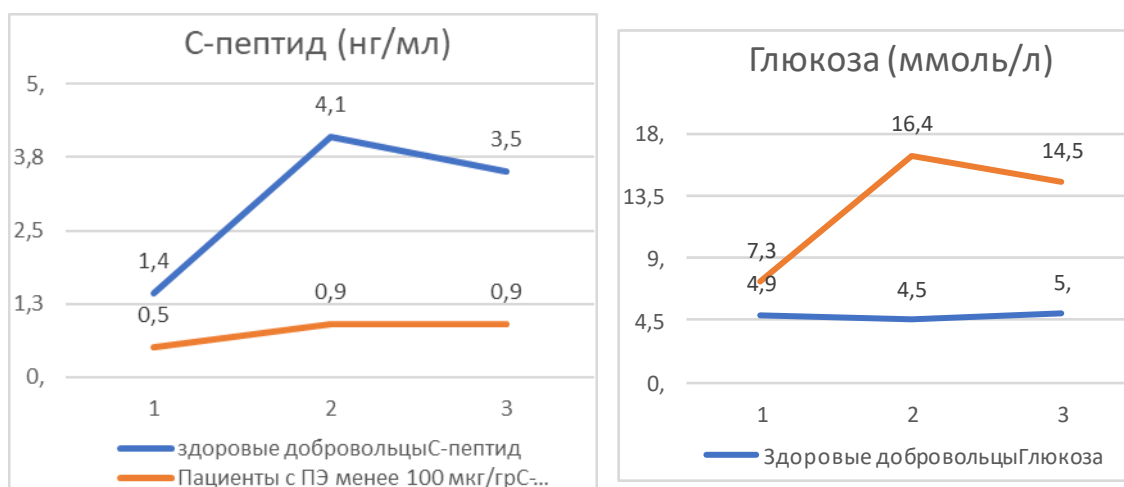


Рисунок 5 – Динамика глюкозы и С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой у пациентов с уровнем ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм и здоровых добровольцев

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 низко-нормальных значений. При тяжелой внешнесекреторной недостаточности у пациентов с ХКП определяется

незначительное повышение уровня С-пептида, что сопровождается выраженной гипергликемией. Различия в уровне С-пептида 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 6).

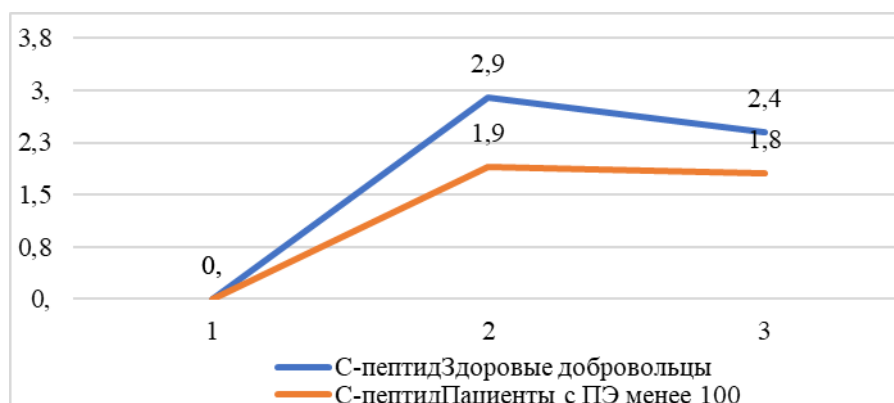


Рисунок 6 – Динамика С-пептида у пациентов с ПЭ-1 менее 100 мкг/гр и здоровых добровольцев в ходе теста с пищевой нагрузкой

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 раз. Таким образом, недостаточный для поддержания гомеостаза глюкозы прирост С-пептида в ответ на пищевые стимулы является основной причиной развития ДЭП у пациентов с ХКП.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи панкреатической эластазы-1 и соотношения С-пептид/глюкоза с целью оценки взаимосвязи между экзо- и эндокринной функции ПЖ.

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи эластаза (мг/кг) и соотношения С-пептид/глюкоза

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

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

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 9).

Таблица 9 – Состояние углеводного обмена в зависимости от вида лечения

Показатель	Категория	Вид лечения				p
		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 ($p = 0,071$).

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

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

На основании результатов обследования пациентов группы ХКП 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.

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 10).

Таблица 10 –Состояние углеводного обмена пациентов группы РПЖ исходно

Показатель	Категория	абс.	%
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

Основной задачей изучения данной группы пациентов явилась оценка исходов резекционных операций – 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. 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 11).

Таблица 11 – 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)	

В результате оценки вида нарушения углеводного обмена в зависимости от вида операции, были установлены существенные различия ($p = 0,029$). Полученные результаты совпадают с ранее опубликованными данными о том, что после ДР вероятность нарушений углеводного обмена выше, чем при ПДР.

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

Поскольку в клинической практике часто возникает необходимость дифференциальной диагностики 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 (Таблица 12).

Таблица 12 – Анализ соотношения С-пептид/глюкоза в зависимости от типа СД

Категории	С-пептид/ глюкоза	Различие
-----------	-------------------	----------

	Me	Q ₁ – Q ₃	n	(значимое различие при $p \leq 0,05$)
СД1	0,32	0,18-1,1	20	$p = 0,003$
ДЭП	1,73	0,71-4,83	70	

Выявлено, что даже при длительном течении ДЭП и потребности в препаратах инсулина, сохраняется небольшая базальная секреция инсулина. Этот критерий может служить дифференциально-диагностическим признаком ДЭП и СД1 при невозможности определения аутоантител к компонентам бета-клетки и инсулину.

У пациентов всех изученных групп оценены сроки развития нарушений углеводного обмена в зависимости от основного диагноза (Таблица 13).

Таблица 13 – Анализ сроков манифестации СД после события в зависимости от диагноза

Показатель	Категории	Срок манифестации нарушений углеводного обмена после события (лет) (лет)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Диагноз	Панкреонекроз (общая группы средне- и мелкоочагового)	1,00	0,00 – 5,25	42	$0,004^*$ $P_{\text{раки –}}$ панкреонекроз $= 0,025$ $P_{\text{раки –}}$ хронический панкреатит $=$ $0,003$
	ХКП	3,50	0,00 – 6,25	48	
	РПЖ	0,00	0,00 – 0,00	36	

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

При оценке сроков манифестации СД отмечено, что при РПЖ диагноз СД устанавливается практически одновременно с выявлением основного заболевания, при панкреонекрозе манифестирует в среднем в течение первого года, при ХКП выявляется в среднем через 3,5 года после диагностики заболевания.

Таким, образом, пациенты, которым впервые поставлен диагноз ХКП или РПЖ 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.

Был проведен анализ использования различных ПССП у пациентов с заболеванием ПЖ и СД2, ДЭП или предиабетом. Выяснилось, что пациенты с ДЭП достоверно реже получают ПССП всех классов по сравнению с пациентами с СД2 ($p < 0,001$).

При оценке суммарной суточной дозы ИУКД в зависимости от вида нарушения углеводного обмена, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,644$). Выявлено, что суточная доза базального инсулина при ДЭП в 1,5 раза ниже прандиальной, что является следствием основных причин: нормальной чувствительности к инсулину у пациентов, а также более низкого уровня глюкагона, что приводит к уменьшению печеночного гликогенолиза и глюконеогенеза и приводит к снижению потребности в базальном инсулине.

Учитывая результаты ранее проведенного исследования, мы предположили, что у пациентов с повышением С-пептида на пике нагрузки в 2 раза и более можно инициировать ПССП.

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. 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 7).

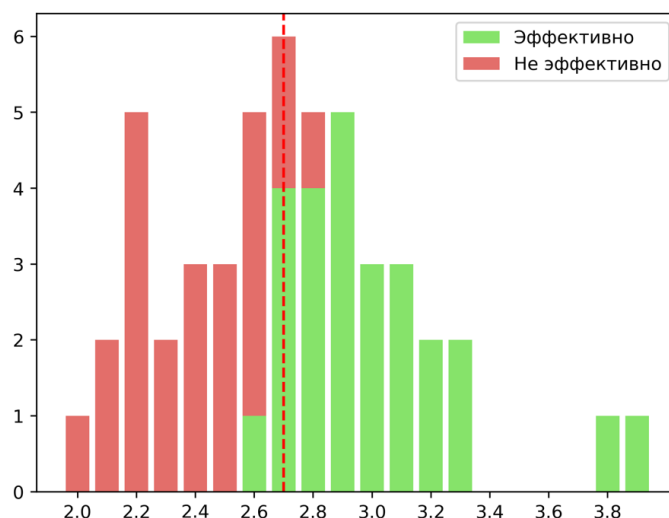


Рисунок 7 – Эффективность ПССП у пациентов с различным приростом С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой

На графике отчетливо видно, что точка разделения эффективности вмешательства соответствует значению прироста С-пептида в 2,7 раза. Таким образом, повышение С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой в 2,7 раза и более можно рассматривать как критерий потенциальной эффективности ПССП ($p < 0,001$).

С целью получить эффективный алгоритм лечения сахарного диабета, 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. 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.

На основании полученных данных, а также с учетом существующих «Алгоритмов оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2023 года составлен «Алгоритм 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 8).

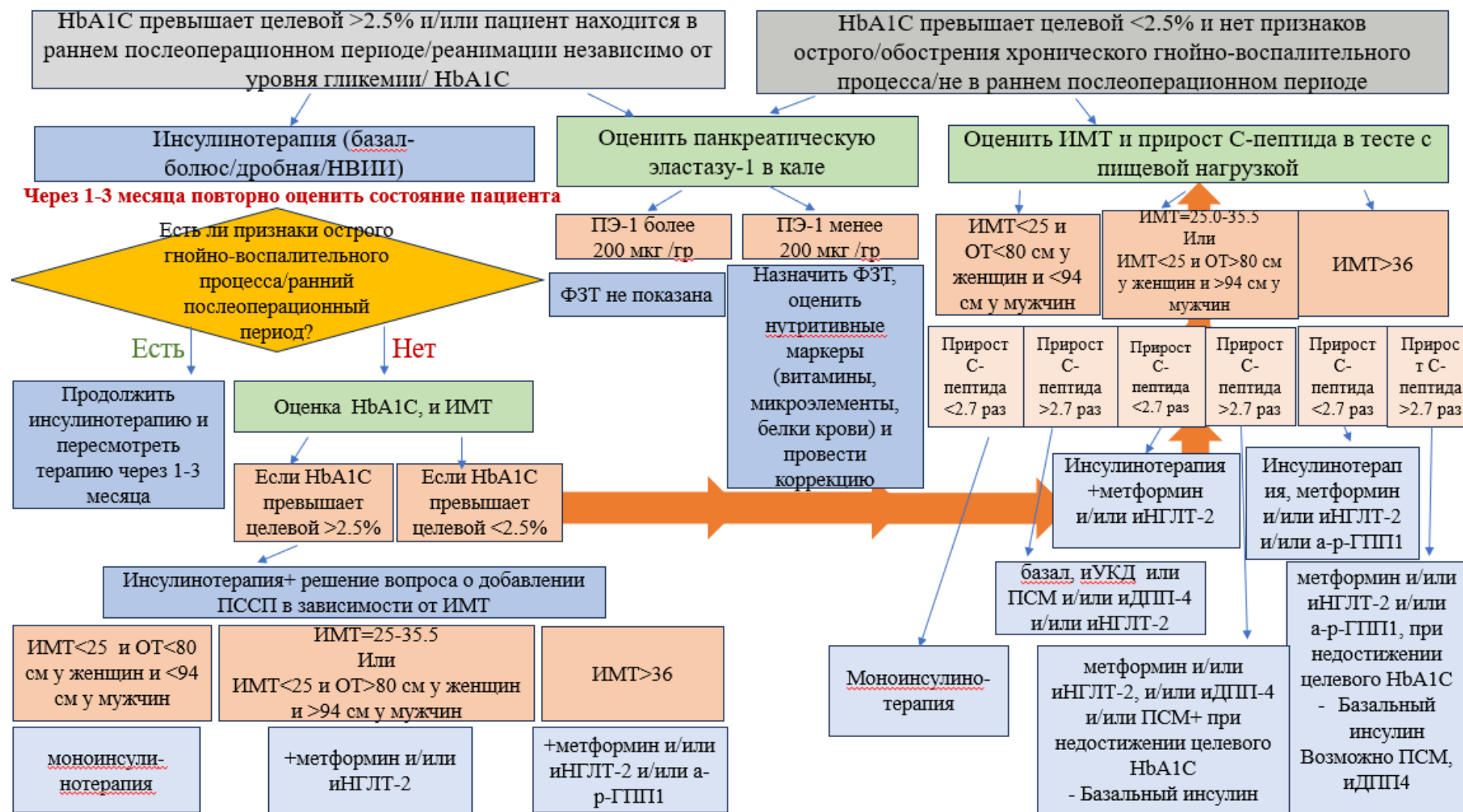


Рисунок 8 – Алгоритм персонализированного терапевтического ведения пациента с ДЭП

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, 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, у ряда пациентов с ДЭП можно видеть сниженное соотношение С-пептид/ глюкоза при сохранном адекватном ответе на пищевую стимуляцию.

Руководствуясь разработанным алгоритмом, возможен индивидуализированный подход к назначению сахароснижающей терапии и ФЗТ пациентам с ДЭП, который позволяет не только эффективно достичь адекватного гликемического контроля, но и снизить сердечно-сосудистые риски у пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, добавляя к лечению препараты ИНГЛТ2 и, потенциально, а-р-ГПП1, а также избежать нутритивных дефицитов.

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

Последняя часть работы представляет собой группу пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ). Включены пациенты, которым была проведена ТДПЭ с последующим наблюдением не менее 6 месяцев, в период с 2021 год по 2023 год и проведен анализ периоперационного и долгосрочного наблюдения. Также, изучены параметры непрерывного мониторинга глюкозы (НГМ) в раннем послеоперационном периоде. Ведение данной когорты пациентов разделено на несколько этапов:

Предоперационный период.

На данном этапе все пациенты с СД переводились на подкожное базис-болюсное введение инсулина.

Таблица 14 – Клинико-морфологическая характеристика исследуемой группы

Показатели	Me	Q₁ – Q₃	n
Возраст (лет)	57,50	50,75 – 68,25	20

ИМТ исходно (кг/м ²)	22,20	21,32 – 26,02	20
Исходное состояние углеводного обмена	Без СД	14	70,0
	СД2	5	25,0
	СД1	1	5,0

Интраоперационный период.

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 удаления поджелудочной железы.

Ранний послеоперационный период.

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 каждый час, целевые показатели 8-11 ммоль/л;
- начальная скорость поступления инсулина при целевом уровне гликемии составляет 0,5-1,0 ЕД/час, более 11 ммоль/л – 2-3 ЕД/час;
- при гликемии выше целевого уровня или отсутствии снижения исходно высокой гликемии в течение двух часов – дозу инсулина необходимо удвоить или, при низкой массе тела пациента (индекс массы тела менее 18,5 кг/м²), увеличить на 1 ЕД;
- при стабильной нормогликемии или снижении гликемии на 2-4 ммоль/л при исходной гипергликемии – оставить скорость поступления инсулина на уровне 1-2 ЕД/час;
- при снижении гликемии более чем на 4 ммоль/л – уменьшить скорость поступления инсулина вдвое;

– при снижении гликемии ниже 5 ммоль/л – отключить инфузомат на 1 час.

Начиная с первых суток после операции все пациенты получали специализированное энтеральное питание для больных с сахарным диабетом (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.

Ранний послеоперационный период в хирургическом отделении.

При благоприятном течении послеоперационного периода, пациенты на 3 сутки переводились в хирургическое отделение. С этого момента назначалась интенсифицированная инсулинотерапия с контролем гликемии при помощи НМГ. Предпочтительным базальным компонентом является аналог 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. Энтеральное питание через НИЗ продолжалось 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 разрешения явлений гастростаза. ЗФТ назначалась пациентам с момента начала зондового питания, в начальной дозе 25000 ЕД капсулированного панкреатина в минимикросферах на каждый прием питания через НИЗ. С переходом на самостоятельное энтеральное питание доза увеличивалась до 80000-120000 ЕД на основной прием пищи.

Отдаленный послеоперационный период.

Наблюдение пациентов после ТДПЭ в отдаленном послеоперационном периоде проводилось от 3 до 36 месяцев. В настоящий момент живы все 20 больных. При наблюдении через 6 месяцев после ТДПЭ все они восстановили нормальное потребление пищи. Все пациенты на этапе подготовки к оперативному вмешательству были обучены в индивидуальном порядке по программе «Структурированного обучения пациентов с сахарным диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы», разработанной коллективом авторов ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина. Важно отметить, что вне зависимости от стадии послеоперационного периода суммарная доза базального инсулина достоверно была ниже

практически в 1,5 раза дозы ИУКД
($p = 0,005667$ и $p = 0,007879$, соответственно).

Таблица 15 – Сравнительный анализ доз базального инсулина и дозы ИУКД

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 – 0,20	0,005667*
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 – 0,30	0,17 (n=20)	0,14 – 0,21	

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. 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.

Заключение

Исходя из представленных данных, сделан ряд важных наблюдений.

В отношении пациентов, перенесших панкреонекроз, отмечено, что: во-первых, объем некроза имеет значение и это реализуется в большей вероятности развития ДЭП у пациентов с панкреонекрозом, соответствующим «Модели- 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. Полученные результаты диктуют необходимость динамического наблюдения за состоянием углеводного обмена пациентов после перенесенного панкреонекроза в течение нескольких лет.

В работе проанализированы исходы у пациентов, имеющих ХКП-заболевание, сопровождающееся максимальной атрофией и фиброзом паренхимы ПЖ. 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.

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. 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. На основании полученных результатов составлено «дерево принятия решений» для пациентов с ДЭП. В основе лежит параллельная оценка эндо- и экзокринной функции ПЖ, определение функциональных резервов ПЖ на основании теста с пищевой нагрузкой. Помимо этого, приняты во внимание такие классические при подборе сахароснижающей терапии параметры, как ИМТ и ОТ.

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, 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.

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 ЗФТ одновременно с сахароснижающей.

Помимо этого, разработан алгоритм ведения пациентов, которым планируется и, в дальнейшем, проводится, ТДПЭ. Подробно описаны действия на всех этапах периоперационного периода. Рекомендовано начинать обучение по структурированной программе на предоперационном этапе. Средняя суммарная суточная доза инсулина у этих пациентов при адекватной ферментной поддержке, составляет $0,52 \pm 0,154$ ЕД/кг или $36,3 \pm 7,6$ 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 секретagogов ($p < 0,001$). 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

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.

Всем пациентам с ДЭП необходимо оценивать внешнесекреторную функцию поджелудочной железы путём определения панкреатической эластазы кала-1 и назначать, при выявлении внешнесекреторной недостаточности, пожизненную

заместительную ферментную терапию адекватными дозами полиферментных препаратов в форме минимикросфер.

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.

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.

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.

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.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации

Необходимо создание клинических рекомендаций по терапевтическому ведению пациентов с ДЭП, а также углубленное изучение влияния каждой из групп сахароснижающих препаратов на исходы и прогноз таких больных. Необходимо длительное наблюдение за пациентами после ТДПЭ с оценкой заболеваемости и структуры смертности с целью формирования алгоритма своевременной оценки и профилактики выявленных рисков.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Пашкова Е.Ю., Аметов А.С., Демидов Н.А. Клиническая значимость непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 1 (22). С. 50-57, К2, ИФ 0,711, 8/3

2. Демидов Н.А., Котешкова О.М., Пашкова Е.Ю., Мишра О.А. Использование инсулинового дозатора Акку-Чек Спирит Комбо в терапии больных сахарным диабетом 1-го типа Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 128–134, 7/2

3. Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Голодников И.И., Госневская И.В. Нарушения углеводного обмена у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы: особенности диагностики и патогенеза // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 52-58, К2, ИФ 0,711, 7/3

4. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Котешкова О.М., Маркова Т.Н., Пашкова Е.Ю., Мишра О.А., Курганович А.В. Оценка вариабельности уровня гликемии на основе самоконтроля. Результаты пилотного проекта // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 26-31. К2, ИФ 0,711, 6/1

5. Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Маркова Т.Н., Котешкова О.М., Пашкова Е.Ю., Мишра О.А. Оценка вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа с помощью самоконтроля и непрерывного мониторинга. В книге: «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике.» Сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. Москва, 2021. С. 33-34

6. Амикишиева К.А., Пашкова Е.Ю., Аметов А.С., Шабунин А.В., Голодников И.И. Персонализированный подход к управлению сахарным диабетом в исходе тотальной дуоденопанкреатэктомии. В книге: «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике». Сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. Москва, 2022. С. 12-13

7. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В., Майоров А.Ю., Маркова Т.Н., Демидов Н.А., Котешкова О.М., Курганович А.В., Пашкова Е.Ю., Колбин А.С., Арепьева М.А., Курылев А.А. Оценка вариабельности гликемии по данным самоконтроля уровня глюкозы крови как альтернатива проведению непрерывного мониторинга. Фармакоэкономика: теория и практика- 2022. – Т.10, №1. – С. 5-12, 8/2

8. Шабунин А.В., Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Бочарников Д.С., Колотильщиков А.А., Голодников И.И., Амикишиева К.А. Сахарный диабет у пациентов с мелкоочаговым панкреонекрозом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 2. С. 34–40, К2, ИФ 0,711, 7/3

9. Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Голодников И.И., Амикишиева К.А. Углеводный обмен у пациентов после панкреатодуоденальной резекции. Медицинский Совет. 2022;(14):120-126, К1, ИФ 0,848, 7/3

10. Поливцева А.И., Голодников И.И., Амикишиева К.А., Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Сахарный диабет в исходе тотальной пилоросохраняющей панкреатодуоденэктомии (тактика лечения) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 109–112, К2, ИФ 0,711, 4/1

11. Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Амикишиева К.А., Голодников И.И., Тавобилов М.М., Власенко А.В., Лукин А.Ю. Ведение пациента с сахарным диабетом в исходе тотальной панкреатэктомии. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022; 94(10):1177–1181, К1, ИФ 1,333, 5/2

12. Пашкова Е.Ю., Аметов А.С., Голодников И.И., Амикишиева К.А., Ерохина А.Г. Гипо- и гипергликемия: как уравновесить 2 чаши весов? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 75–79, К2, ИФ 0,711, 5/2

13. Голодников И.И., Амикишиева К.А., Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Распространенность сахарного диабета у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом и обострением хронического панкреатита // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 103–105, К2, ИФ 0,711, 3/1

14. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Ерохина А.Г., Амикишиева К. А Сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы – недостающее звено между сахарным диабетом 1 и 2 типов Доктор.Ру 2023, Vol. 2, № 4, С. 30-36, К2, ИФ 0,702, 7/3

15. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Амикишиева К.А., Гаджиев В.Р. Сахарный диабет в исходе хронического панкреатита: особенности течения и терапии. Доктор.Ру. 2023;22(4):59–63, К2, ИФ 0,702, 5/3

16. K.Amikishieva, A.Ametov, A.Shabunin, M.Tavobilov, V.Bedin, E.Pashkova, A.Karpov, A.Lantsynova Glucose management in patients with diabetes due to total pancreatectomy/ The Official Journal of ATTD Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Conference 22-25 February 2023 I Berlin & Online Diabetes Technology & Therapeutics Vol. 25, No. S2 Published Online: 21 February 2023

17. Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Амикишиева К.А., Левина О.Н., Карпов А.А. Учебно-методическое пособие «Структурированное обучение пациентов с сахарным диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы» Москва, 2023г. УДК 616.373:616.379-008.64-052(075.8) ISBN 978-5-7249-3306-3, 73 стр.

18. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Румер В.Б. Сахарный диабет и рак поджелудочной железы: обзор литературы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 55–62, К2, ИФ 0,711, 8/5

19. Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Румер В.Б., Амикишиева К.А., Анциферова Д.М. Пациент с хроническим калькулезным панкреатитом: задача со многими неизвестными. Доктор.Ру. 2023;22(8):55–60, К2, ИФ 0,702, 6/3

20. Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Митченко Ю.И. Выбор режима инсулинотерапии: пациентоориентированный подход. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 78–86, К2, ИФ 0,711, 9/6

21. Шестакова М.В., Маев И.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бордин Д.С., Галстян Г.Р., Дзгоева Ф.Х., Кучерявый Ю.А., Мкртумян А.М., Никонова Т.В., Пашкова Е.Ю. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа. Сахарный диабет. 2023;26(2), стр 215-224, К1, ИФ 3,182, 10/2

22. Шабунин А.В., Аметов А.С., Тавобилов М.М., Пашкова Е.Ю., Карпов А.А., Ланцынова А.В., Венгерова Э.Н., Поливцева А.И., Румер В.Б. Тотальная дуоденопанкреатэктомия: роль

мультидисциплинарного командного подхода в успешном лечении
Терапевтический Архив. 2024; 96 (2), стр. 147-152, К1, ИФ 1,333, 6/2

23. Amikishieva K., Ametov A., Shabunin A., Pashkova E. Diabetes in the outcome of chronic pancreatitis: specific features and therapy. 60th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes// Diabetologia No. 549, published online 12.09.2024

24. **Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Амикишиева К.А. Сахарный диабет в исходе острого и хронического панкреатита. Современное состояние проблемы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 45–57, К2, ИФ 0,711, 13/7**

25. **Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Митченко Ю.И., Анциферова Д.М., Амикишиева К.А. Сахарный диабет в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе. Доктор.Ру. 2024;23(1):51–60, К2, ИФ 0,702, 10/4**

26. **Патент на изобретение № 2823874 «Способ терапии сахарного диабета в исходе тотальной дуоденопанкреатэктомии» от 13.12.2023 Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Ланцынова А. В., Амикишиева К. А.**

27. **Шабунин А.В., Аметов А.С., Тавобилов М.М., Пашкова Е.Ю., Карпов А.А., Ланцынова А.В., Абрамов К.А., Амикишиева К.А. Управление гликемией после дуоденопанкреатэктомии. Анналы хирургической гепатологии. 2024; 29 (2): 90–98, К1, Scopus, ИФ 0,821, 9/2**

Список сокращений

АЛТ – фермент аланинаминотрансфераза

АСТ – фермент аспартатаминотрансфераза

А-р-ГПП1-агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1

ВМПО – внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование

ДР – дистальная резекция

ДЭП – СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы

ЕД – единица

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

ИУКД – инсулин ультракороткого действия

КТ – компьютерная томография

ЛПВП- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП- липопротеиды низкой плотности
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НВИИ – непрерывная внутривенная инфузия инсулина
НИЗ – назоинтестинальный зонд
НМГ – непрерывное мониторирование гликемии
ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПДР – панкреатодуоденальная резекция
ПЖ – поджелудочная железа
ПСМ – препараты класса сульфонилмочевины
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
ПЭ-1 – панкреатическая эластаза 1
РПЖ – рак поджелудочной железы
СД – сахарный диабет
СД1 – сахарный диабет 1 типа
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СДИ – средняя доза инсулина
ТДПЭ – тотальная дуоденопанкреатэктомия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХКП – хронический панкреатит с кальцификацией паренхимы ПЖ или
внутрипротоковыми кальцинатами
ЭНПЖ- экзокринная недостаточность поджелудочной железы