

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© М.Р. Рагимов*, Т.В. Никонова, Д.М. Бабаева, В.П. Владимировна, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Наблюдения за изменениями объема и размеров поджелудочной железы (ПЖ) имеют давнюю историю, однако результаты исследований до сих пор не однозначны, не ясны конкретные причины данных изменений, а также их последствия. По некоторым данным, снижение объема ПЖ (ОПЖ) составляет 35–45% в популяции пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета 1-го типа (СД1) и около 20–25% в течение первого года заболевания. Интересно, что при СД1 в 20–45% случаев отмечается развитие экзокринной недостаточности ПЖ, одним из проявлений которой является атрофия ПЖ, приводящая к снижению ОПЖ.

ЦЕЛЬ. Оценить объемы и размеры ПЖ, а также факторы, способные влиять на их изменение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 78 пациентов с СД1, группу контроля составили 23 человека без ранее выявленных нарушений углеводного обмена, сопоставимые по возрасту и антропометрическим показателям с исследуемой группой.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Объем и размеры ПЖ были статистически значимо меньше у пациентов с СД1, чем в контрольной группе. Кроме того, доказано влияние длительности СД1 и возраста дебюта заболевания на данные показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Объем и размеры ПЖ у пациентов с СД1 меньше, чем у здоровых лиц. Необходимо изучение влияния этих изменений на функцию ПЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; объем и размеры поджелудочной железы; экзокринная недостаточность поджелудочной железы

STRUCTURAL FEATURES OF THE PANCREAS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Magomedkerim R. Ragimov, Tatiana V. Nikonova, Diana M. Babaeva, Victoria P. Vladimirova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Observation of changes in the volume and size of the pancreas has a long history, however, the results of studies are still not unambiguous, the specific causes of changes in pancreatic volume, as well as their consequences, are not clear. According to some data, the decrease of pancreas volume in life expectancy is 35–45% in the population of patients with a long history of type 1 diabetes, and about 20–25% during the first year of the disease. Interestingly, in T1D in 20–45% of cases, the development of exocrine pancreatic insufficiency is noted, one of the manifestations of which is pancreatic atrophy, leading to a decrease in life expectancy.

AIM: Assess the volume and size of the pancreas, as well as factors that can influence on their changes.

MATERIALS AND METHODS: The study included 78 patients with type 1 diabetes mellitus, the control group consisted of 23 people without previously identified disorders of carbohydrate metabolism, comparable in age and anthropometric parameters with the study group.

RESULTS: The volume and dimensions of the pancreas were statistically significantly less in patients with T1D than in the control group. In addition, the influence of the duration of T1D and the age of onset of the disease on these indicators has been proven.

CONCLUSION: The volume and size of the pancreas in patients with T1D is less than in healthy individuals. It is necessary to study the effect of these changes on the function of the pancreas.

KEYWORDS: type 1 diabetes; pancreatic volume and size; exocrine pancreatic insufficiency

Наблюдения за изменениями размера и объема поджелудочной железы (ПЖ) пациентов с сахарным диабетом (СД) имеют давнюю историю. Еще более 100 лет назад исследования показали снижение веса ПЖ у 25 из 90 пациентов с СД [1]. Однако результаты исследований до сих пор не однозначны, не ясны конкретные причины изменений объема ПЖ (ОПЖ), а также их последствия. Поскольку островки Лангерганса составляют только 1–2% всей ПЖ,

снижение объема происходит, вероятно, из-за значительной потери именно экзокринной ткани органа.

Помимо непосредственного исследования аутопсийного материала ПЖ, ОПЖ изучался посредством множества неинвазивных методов визуализации — ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у взрослых и детей.

В ряде исследований выявлено, что у пациентов с длительным течением СД 1 типа (СД1) ОПЖ меньше, чем у контрольных субъектов и пациентов с СД 2 типа (СД2) [2–5]. По некоторым данным, снижение ОПЖ составляет 35–45% в популяции пациентов с длительным анамнезом СД1 и около 20–25% в течение первого года заболевания [2–5].

Как показали некоторые исследования, ПЖ меньше у лиц с СД1, так как в ней снижено количество ацинарных клеток. При этом размеры ацинарных клеток остаются неизменными. В данном исследовании обнаружили, что размер ПЖ не менялся в зависимости от продолжительности заболевания [6].

Интересно, что при СД1 в 20–45% случаев отмечается развитие экзокринной недостаточности ПЖ, одним из проявлений которой является атрофия ПЖ, приводящая к снижению ОПЖ [4, 5].

Таким образом, результаты работ по определению размеров и ОПЖ при СД1 с различной длительностью заболевания немногочисленны и противоречивы.

ЦЕЛЬ

Изучить размеры и ОПЖ у пациентов с СД1 с различной длительностью заболевания и возрастом дебюта.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное сравнительное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения и исключения для СД1.

Критерии включения:

1. СД1;
2. возраст от 18 до 65 лет;
3. индекс массы тела (ИМТ) от 18,0 до 29,9 кг/м².

Критерии исключения:

1. тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ;
2. онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
3. период беременности и лактации.

Критерии включения и исключения для контрольной группы.

Критерии включения:

1. отсутствие ранее известных нарушений углеводного обмена;
2. возраст от 18 до 65 лет;
3. ИМТ от 18,0 до 29,9 кг/м².

Критерии исключения:

1. тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ;
2. онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
3. период беременности и лактации;
4. уровни антител (АТ) к компонентам β-клеток (глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатазе (IA-2A), транспортеру цинка T8 (ZnT8A)) выше значений референсного интервала (более 10 Ед/мл);
5. гликированный гемоглобин более 5,7% (HbA_{1c}).

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование пациентов, соответствующих критериям включения и подписавших информированное согласие, проводилось на базе отделения «Референс-центра обучения» Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с 11.2018 по 02.2020 гг.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Размеры ОПЖ определялись посредством проведения МРТ (натощак). За сутки до проведения исследования рекомендовалось ограничение в рационе блюд, богатых клетчаткой, а также потребление газированных напитков. Всем пациентам из контрольной группы (КГ) проведен забор крови из периферической вены для проведения иммунологического исследования, включавшего определение АТ к GADA, IA-2A, ZnT8A, а также определяли уровень HbA_{1c} на этапе включения или исключения из исследования. У всех лиц из КГ уровень АТ к компонентам островковых клеток был в рамках референсного интервала, а уровень HbA_{1c} не превышал 5,7%.

ОСНОВНОЙ ИСХОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Отмечены более низкие показатели объема и размеров ПЖ при СД1 в сравнении с КГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлена ассоциация длительности СД1 и возраста дебюта заболевания с данными ОПЖ.

АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

Все обследованные пациенты были разделены на 6 групп исходя из длительности СД1 (от момента установления диагноза: группа 1 — до 1 года, группа 2 — до 5 лет, группа 3 — до 10 лет, группа 4 — до 15 лет, группа 5 — до 20 лет и группа 6 — более 20 лет).

В зависимости от возраста дебюта СД1 пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 — 1–10 лет, группа 2 — 11–20, группа 3 — 21–30 и группа 4 — более 30 лет.

Методы регистрации исходов

ОПЖ измерялись посредством МРТ на аппарате General Electric Optima MR450w 1.5 T (General Electric Healthcare, USA) с использованием поверхностной радиочастотной катушки, в трех плоскостях (сагитальной, корональной и аксиальной), с толщиной среза 1,5–4 мм. Для исследования ПЖ используется стандартный МРТ протокол брюшной полости, включающий следующие импульсные последовательности:

- T2-взвешенные изображения (ВИ) в корональной плоскости;
- T2-ВИ, аксиальная плоскость;
- T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальная плоскость;
- T1-ВИ, аксиальная плоскость;
- магнитно-резонансная холангиопанкреатография с построением 3D-изображений;
- диффузионно-взвешенные изображения с высоким b-фактором (600, 800, 1000) с построением карты измеряемого коэффициента диффузии.

Этическая экспертиза

Все пациенты, которым проводились медицинские манипуляции в рамках исследования, подписали информированные согласия (пациенты или их законные представители).

Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Заключение ЛЭК №17 от 27.09.2017.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки.

Минимальный размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных про-

грамм STATISTICA (StatSoft inc., США, версия 13.0). Распределение количественных данных пациентов представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Распределение качественных признаков описано абсолютными (n) и относительными частотами (%). Сравнение между группами проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса с 3 и более группами сравнения и U-теста Манна–Уитни для сравнения 2 групп. С целью оценки межгрупповых различий применялся критерий Данна. С целью оценки корреляционной связи проводился ранговый корреляционный анализ Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, а значения p в диапазоне между вычисленным и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

По данным возраста, ИМТ и площади поверхности тела (ППТ) пациентов с СД1 и лиц КГ статистически значимых различий выявлено не было (табл. 1). Количество лиц мужского пола преобладало в группе СД1, а женского — в КГ.

Все показатели размеров ОПЖ при СД1 были статистически значимо меньше, чем у лиц КГ (табл. 2, рис. 1, 2, 3).

При оценке влияния длительности течения СД1 на показатели ОПЖ нами была получена статистически значимая обратная корреляционная связь, свидетельствующая

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Исследуемые параметры	СД1 (n=78)	Контрольная группа (n=23)	p, M-W U-test
М:Ж, n (%)	41 (53):37 (47)	7 (30):16 (70)	
Возраст, лет	29,6 [25,2; 34,3]	27,9 [26,3; 35]	1,0
Возраст дебюта СД1, лет	18,7 [12,3; 25]	-	-
ИМТ, кг/м ²	22,8 [20,1; 25,2]	23,1 [21,6; 24,9]	1,0
ППТ, м ²	1,75 [1,68; 1,89]	1,72 [1,64; 1,87]	1,0

Примечание. М — мужчины, Ж — женщины. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен U-тест Манна–Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/4 = 0,0125$. Значения p в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

Таблица 2. Оценка объема и размеров поджелудочной железы

Исследуемые параметры	СД1 (n=78)	Контрольная группа (n=23)	p
ОПЖ, мл	28,5 [21,3; 38,2]	57,7 [52,5; 62,4]	<0,001
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м ²)	1,19 [0,82; 1,62]	2,45 [2,24; 2,6]	<0,001
ОПЖ/ППТ, мл/м ²	16,3 [12,45; 19,24]	31,46 [29,95; 33,79]	<0,001
Головка ПЖ, мм	19,5 [16; 23]	24 [23; 25]	<0,001
Тело ПЖ, мм	13 [9; 16]	20 [17; 21]	<0,001
Хвост ПЖ, мм	17,5 [14; 21]	23 [21; 25]	<0,001

Примечание. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен U-тест Манна–Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/6 = 0,008$. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

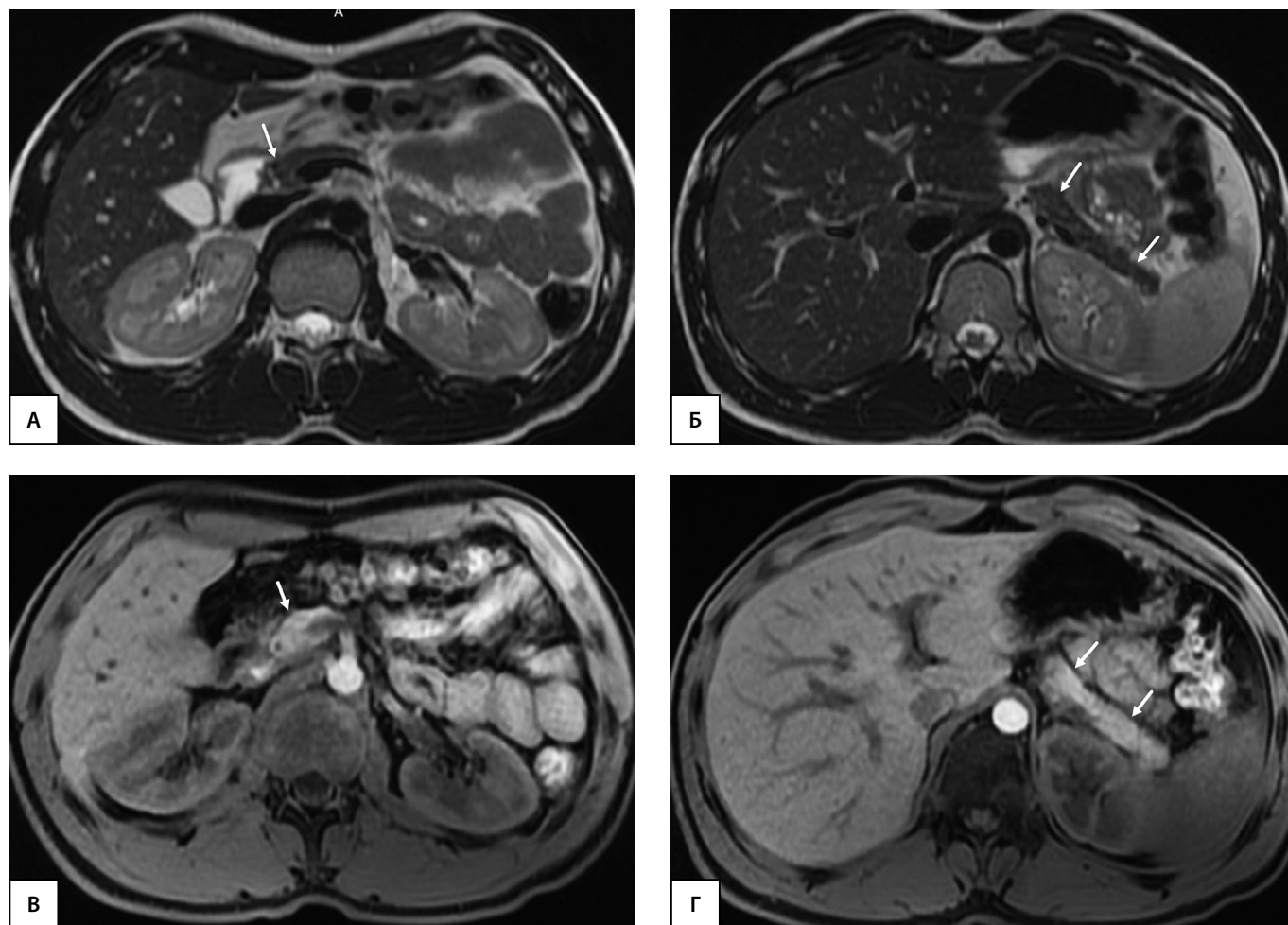


Рисунок 1. Пациент, 19 лет (длительность СД1 — 17 лет). МРТ органов брюшной полости на уровне головки поджелудочной железы (А, В) и на уровне тела и хвоста (Б, Г). А, Б — Т2-ВИ, аксиальная плоскость; В, Г — Т1-ВИ, аксиальная плоскость. Определяется диффузное снижение объема поджелудочной железы, более выражены изменения на уровне головки (стрелки). ОПЖ=15,2 мл; ОПЖ/ИМТ=15,2/22,98=0,66 мл/(кг/м²); ОПЖ/ППТ=15,2/1,89=8,04 мл/м².

Примечание. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. ВИ — взвешенные изображения.

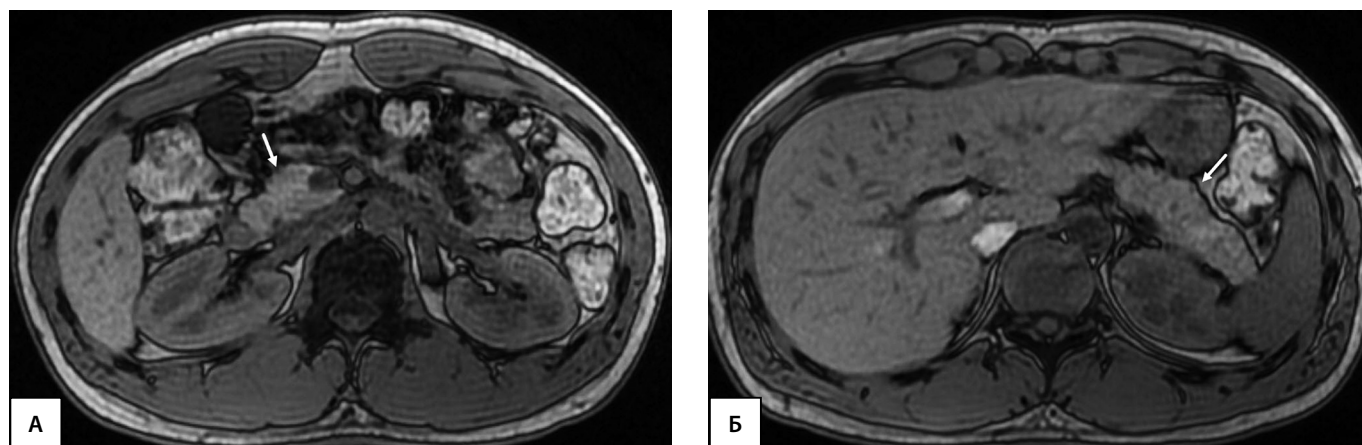


Рисунок 2. Здоровый доброволец из группы контроля, 25 лет, без нарушений углеводного обмена. МРТ органов брюшной полости на уровне головки поджелудочной железы (А) и на уровне тела и хвоста (Б) (поджелудочная железа показана стрелками). А и Б — Т1-ВИ, аксиальная плоскость. ОПЖ=57,3 мл; ОПЖ/ИМТ=57,3/24,3=2,36 мл/(кг/м²); ОПЖ/ППТ=57,3/1,98=28,93 мл/м².

Примечание. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ИМТ - индекс массы тела. ППТ - площадь поверхности тела. ВИ - взвешенные изображения.

щая о том, что с возрастанием длительности течения СД1 данные показатели снижаются. Статистически значимой корреляционной связи между длительностью СД1 и размерами ПЖ выявлено не было, однако отмечена статистическая тенденция к снижению показателей размеров ПЖ с течением длительности СД1 (табл. 3).

С учетом выявленной статистически значимой обратной корреляционной связи между показателями

размеров ОПЖ и длительностью СД1 проведен межгрупповой анализ данных показателей (табл. 4). Выявлены статистически значимые различия в показателях размеров и ОПЖ. Все три показателя ОПЖ в группах 4, 5, 6 были статистически значимо меньше, чем в группах 1 и 2, ОПЖ/ИМТ в группе 6 было статистически значимо меньше, чем в группе 3. Размеры головки в группах 1 и 2 были статистически значимо меньше, чем в группе 5. Размеры

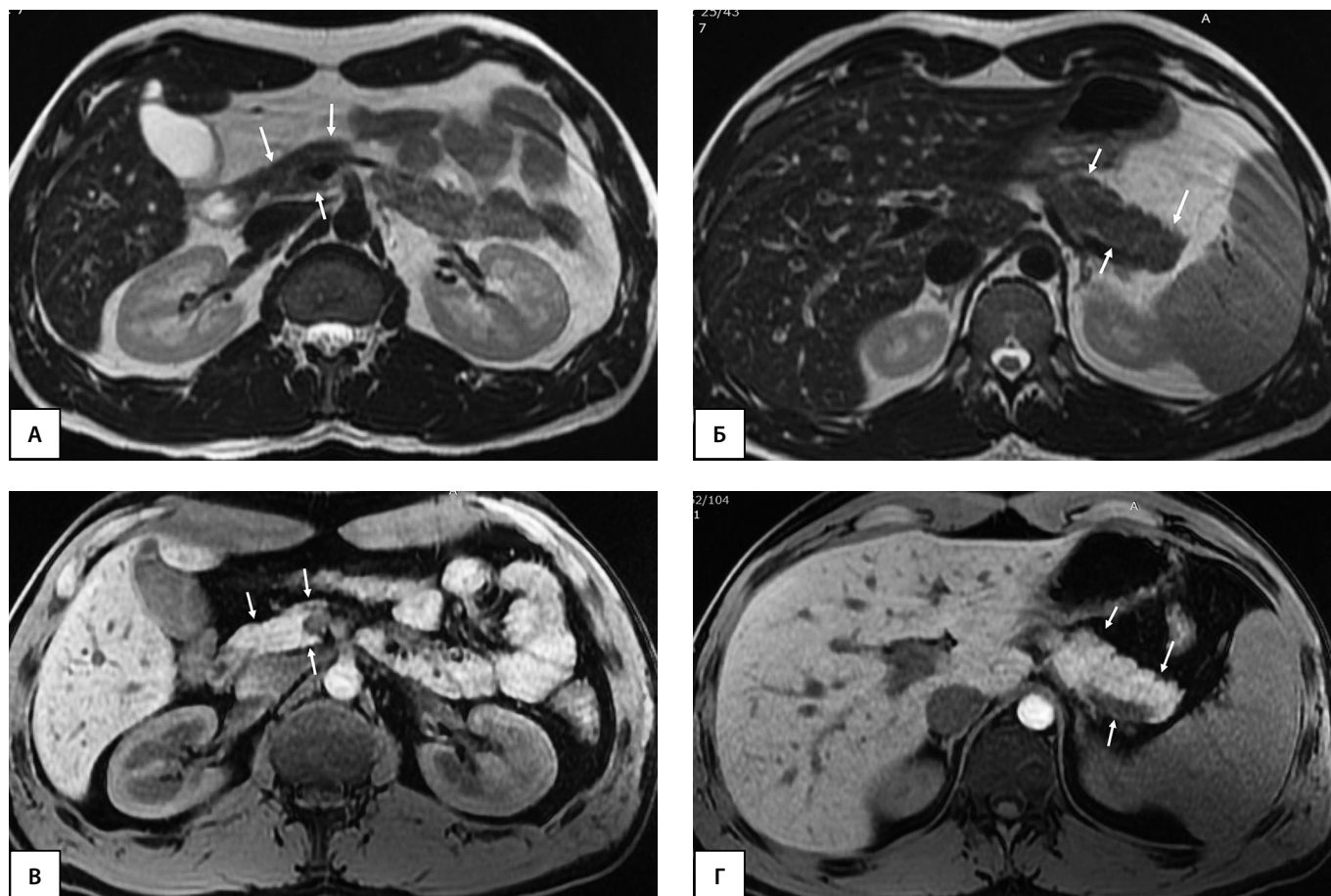


Рисунок 3. Пациент, 24 года (длительность СД1 4 года). МРТ органов брюшной полости на уровне головки поджелудочной железы (А, В) и на уровне тела и хвоста (Б, Г). А, Б — Т2-ВИ, аксиальная плоскость; В, Г — Т1-ВИ, аксиальная плоскость. Определяется диффузное снижение объема поджелудочной железы, больше изменения выражены на уровне головки (стрелки). ОПЖ=38,1 мл; ОПЖ/ИМТ=38,1/23,4=1,63 мл/(кг/м²); ОПЖ/ППТ=38,1/1,94=19,64 мл/м².

Примечание. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. ВИ — взвешенные изображения.

Таблица 3. Корреляция объема и размеров поджелудочной железы с длительностью сахарного диабета 1 типа

Исследуемые параметры	Длительность СД1	
	r	p
ОПЖ	-0,608	<0,001
ОПЖ/ИМТ	-0,688	<0,001
ОПЖ/ППТ	-0,607	<0,001
Головка ПЖ	-0,432	0,008
Тело ПЖ	-0,329	0,016
Хвост ПЖ	-0,408	0,009

Примечания. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде значения r — коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/6=0,0083$. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

тела и хвоста ПЖ в группе 1 были статистически значимо меньше, чем в группе 5.

Была проведена оценка различий в значениях размеров и ОПЖ у пациентов с недавно диагностированным СД1 (длительность менее 1 года, группа 1 по длительности СД1) с данными у лиц без нарушений углеводного обмена. У лиц с длительностью СД1 менее 1 года ОПЖ был статистически значимо меньше, чем в КГ. По данным размеров ПЖ статистически значимых различий не выявлено, однако отмечена статистическая тенденция к меньшим размерам тела и хвоста ПЖ у лиц с длительностью СД1 менее года в сравнении с данными в КГ (табл. 5).

С целью оценки влияния возраста дебюта СД1 на показатели размеров и ОПЖ нами был проведен корреляционный анализ данных показателей в зависимости от возраста дебюта заболевания. У пациентов с более ранним возрастом дебюта СД1 отмечались наименьшие показатели ОПЖ, а также статистическая тенденция к меньшим показателям размеров головки, тела и хвоста ПЖ (табл. 6).

На основании выявленной статистической тенденции к корреляции показателей размеров и ОПЖ с возрастом дебюта СД1 проведен межгрупповой анализ данных значений. Пациенты были разделены по возрасту дебюта СД1 на 4 группы: 1–10 лет, 11–20 лет, 21–30 лет и более

Таблица 4. Межгрупповое сравнение объема и размеров поджелудочной железы в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа

Исследуемые параметры	Длительность СД1						p, ANOVA K-W, p, d-test
	до 1 года (n=14)	1–5 лет (n=13)	5–10 лет (n=15)	10–15 лет (n=12)	15–20 лет (n=10)	более 20 лет (n=14)	
	1	2	3	4	5	6	
ОПЖ, мл	38,6 [33,6; 52,5]	38,1 [31,2; 45,4]	37 [23,5; 42,5]	20,5 [18,4; 26,4] ^{1,2}	21,8 [19,6; 27,6] ^{1,2}	21,5 [18,3; 28,4] ^{1,2}	<0,001 1–4: 0,004 1–5: 0,008 1–6: <0,001 2–4: 0,02 2–5: 0,042 2–6: <0,001
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м ²)	1,74 [1,42; 2,17]	1,61 [1,34; 1,92]	1,35 [1,26; 1,6]	0,96 [0,82; 1,17] ^{1,2}	1,04 [0,88; 1,19] ^{1,2}	0,94 [0,82; 1,1] ^{1,2,3}	<0,001 1–4: 0,01 1–5: 0,006 1–6: <0,001 2–4: 0,02 2–5: 0,012 2–6: <0,001 3–6: 0,028
ОПЖ/ППТ, мл/м ²	22,32 [17,95; 26,38]	20,28 [16,79; 24,58]	19,03 [14,39; 22,3]	13,09 [11,02; 16,62] ¹	13,91 [11,57; 16,48] ^{1,2}	12,95 [9,75; 17,01] ^{1,2}	<0,001 1–4: 0,023 1–5: 0,011 1–6: <0,001 2–4: 0,046 2–5: 0,031 2–6: 0,002
Головка ПЖ, мм	23 [20; 24,5]	23 [20; 24,5]	18 [13; 26]	17 [14; 19]	15,5 [12; 18] ^{1,2}	17,5 [15,5; 20]	0,0011 1–5: 0,004 2–5: 0,005
Тело ПЖ, мм	18 [12; 21]	15 [10,5; 17]	12 [7; 14]	11 [8; 14]	8 [7; 10] ¹	13 [10; 15]	0,003 1–5: 0,002
Хвост ПЖ, мм	22 [18; 23,5]	19 [17; 22]	17 [13; 20]	14 [13; 15]	14 [13; 15] ¹	16,5 [13,5; 19]	0,006 1–5: 0,011

Примечания. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен критерий Краскела–Уоллиса. Применен критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/6=0,0083$. Значения p в диапазоне между 0,0014 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

¹Данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 1 (критерий Данна).

²Данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 2 (критерий Данна).

³Данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 3 (критерий Данна).

Таблица 5. Сравнение объема и размеров поджелудочной железы у пациентов с длительностью сахарного диабета 1 типа менее 1 года с данными в контрольной группе

Исследуемые параметры	Длительность СД1 до 1 года (n=14)	Контрольная группа (n=23)	p
ОПЖ, мл	38,6 [33,6; 52,5]	57,7 [52,5; 62,4]	<0,001
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м ²)	1,74 [1,42; 2,17]	2,45 [2,24; 2,6]	<0,001
ОПЖ/ППТ, мл/м ²	22,32 [17,95; 26,38]	31,46 [29,95; 33,79]	<0,001
Головка ПЖ, мм	23 [20; 24,5]	24 [23; 25]	0,061
Тело ПЖ, мм	18 [12; 21]	20 [17; 21]	0,022
Хвост ПЖ, мм	22 [18; 23,5]	23 [21; 25]	0,037

Примечание. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен U-тест Манна–Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/6=0,008$. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

Таблица 6. Корреляционный анализ показателей объема и размера поджелудочной железы в зависимости от возраста дебюта сахарного диабета 1 типа

Исследуемые параметры	Длительность СД1	
	r	p
ОПЖ	0,624	0,005
ОПЖ/ИМТ	0,569	0,0067
ОПЖ/ППТ	0,6	0,0057
Головка ПЖ	0,362	0,026
Тело ПЖ	0,232	0,033
Хвост ПЖ	0,325	0,015

Примечания. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде значения r — коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/6=0,0083$. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

Таблица 7. Сравнение показателей по возрасту дебюта сахарного диабета 1 типа

Исследуемые параметры	Возраст дебюта сахарного диабета 1 типа				p, ANOVA K-W, p, d-test
	1–10 лет (n=19)	11–20 лет (n=18)	21–30 (n=22)	>31 года (n=19)	
	1	2	3	4	
ОПЖ, мл	21,7 [18,7; 28,2]	24 [19,6; 32,4]	36,9 [30,7; 39,3] ^{1,2}	46,8 [38,4; 53,2] ^{1,2}	<0,001 1–3: 0,001 1–4: <0,001 2–3: 0,03 2–4: <0,001
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м ²)	13,91 [11,08; 16,83]	14,65 [12,17; 18]	19,19 [15,38; 21,72] ¹	24,23 [20,32; 26,39] ^{1,2}	<0,001 1–3: 0,007 1–4: <0,001 2–4: 0,001
ОПЖ/ППТ, мл/м ²	1,04 [0,87; 1,19]	1,08 [0,92; 1,4]	1,41 [1,23; 1,82] ^{1,2}	1,85 [1,74; 2,17] ^{1,2}	<0,001 1–3: 0,001 1–4: <0,001 2–3: 0,045 2–4: 0,002
Головка ПЖ, мм	17 [16; 19]	18 [14; 21]	21,5 [18; 24]	23 [20; 26,5] ^{1,2}	0,069 1–4: 0,047 2–4: 0,048
Тело ПЖ, мм	12 [8; 15]	11 [9; 16]	15 [11; 19]	15 [10,5; 21]	0,135
Хвост ПЖ, мм	15 [13; 18]	16 [13; 20]	19,5 [16; 21]	20,5 [15,5; 25,5]	0,076

Примечания. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен критерий Краскела–Уоллиса. Применен критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/24=0,0021$. Значения p в диапазоне между 0,0021 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

¹Данный показатель статистически значимо больше, чем в группе 1 (критерий Данна).

²Данный показатель статистически значимо больше, чем в группе 2 (критерий Данна).

31 года на момент дебюта СД (табл. 7). Выявлены статистически значимые различия по данным всех трех показателей ОПЖ. По данным размеров ПЖ статистически значимых различий не выявлено. В группе дебюта СД1 в возрасте 1–10 лет показатели ОПЖ, ОПЖ/ИМТ, ОПЖ/ППТ были статистически значимо меньше, чем в группах 3 и 4. В группе 10–20 лет ОПЖ и ОПЖ/ИМТ были статистически значимо меньше, чем в группах 3 и 4. ОПЖ/ППТ в группе 2 было статистически значимо меньше, чем в группе 4. Размеры головки ПЖ в группах 1 и 2 были статистически значимо меньше, чем в группе 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОПЖ определяется посредством множества различных методов исследования. Среди неинвазивных методов визуализации превалируют МРТ, КТ, несколько реже — УЗИ. В нашем исследовании, как и в ряде других работ [3–7], методом визуализации и определения ОПЖ послужила МРТ. Благодаря прекрасному контрасту мягких тканей МРТ может очертить границы ПЖ от соседних органов, что, в свою очередь, может быть использовано для количественной оценки размера и объема ПЖ. Однако и дан-

ные КТ, согласно исследованию Goda K. et al. (2001), могут регистрировать изменение ОПЖ у пациентов с СД1. В проведенном нами исследовании выявлено, что показатели размеров и ОПЖ были статистически значимо меньше при СД1 в сравнении с КГ ($p < 0,001$) [8].

Нормальный диапазон ОПЖ у взрослых, по данным ряда исследований, составляет 57–83 см³, без статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами [9–11]. ОПЖ, определенный нами в КГ, варьировал от 47 до 70 мл, а при СД1 — от 13 до 45 мл.

В исследовании Williams J.M. и соавт. (2020) рассматривались факторы, способные в той или иной степени повлиять на результат определения ОПЖ при проведении МРТ [12]. Было установлено, что объем желудка (степень наполненности) никак не коррелировал с ОПЖ. Результаты аналогичны и в случае, когда ОПЖ корректируют по ППТ и ИМТ, которые являются одними из основных факторов, определяющих массу железы. Влияния пола пациентов на объем и размеры органа также не было отмечено [6]. Антропометрические данные пациентов могут оказывать влияние на объем ПЖ, в том числе ИМТ и ППТ [9]. В исследовании Campbell-Thompson M. и соавт. (2012) данной взаимосвязи выявлено не было [13]. Однако уже в следующей проведенной работе с большей выборкой пациентов авторы сообщают о наличии корреляции ИМТ и ППТ с ОПЖ [14].

В нашей работе пациенты с СД1 и лица из КГ были однородны по возрасту, ИМТ и ППТ, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий при их сравнении. При этом, даже с учетом пересчета ОПЖ на ППТ и ИМТ, различия в исследуемых данных изучаемых групп оставались существенными.

По данным Lindkvist B. и соавт. (2013), корреляция между ОПЖ и длительностью СД подтверждается, а в исследовании Alistair J.K. и соавт. (2012) опровергается [15, 16]. Нами выявлено, что с увеличением длительности СД1 уменьшаются показатели объема, что подтверждается статистически значимой обратной корреляционной связью между данными показателями и длительностью СД1. Также стоит отметить выявленную нами статистическую тенденцию к снижению размеров ПЖ по мере увеличения длительности течения СД1.

Однако в настоящее время неизвестно, являются ли данные структурные изменения ПЖ следствием развития СД либо начинаются задолго до дебюта заболевания. В нескольких исследованиях оценивались структурные изменения органа в группе пациентов с недавно диагностированным СД1 в сравнении с КГ, и, по данным авторов, снижение ОПЖ может происходить еще до дебюта СД1 [17].

Возможно, ацинарные клетки подвергаются аутоиммунному повреждению при СД1 [18]. С другой стороны, ранние исследования трупных материалов ПЖ с недавно диагностированным СД1 выявили атрофию экзокринных клеток, а также инсулит [19]. Таким образом, локальная паракринная передача сигналов может способствовать изменениям в экзокринной ткани. Обсуждается измененный приток крови к экзокринной ткани или измененные процессы развития ПЖ, приводящие к уменьшению размера ПЖ до начала заболевания.

В нашем исследовании у пациентов с длительностью СД1 менее 1 года показатели ОПЖ были также статисти-

чески значимо меньше, чем в КГ ($p < 0,001$). Кроме того, отмечена статистическая тенденция к более низким показателям размеров тела и хвоста ПЖ у пациентов с длительностью СД1 менее 1 года в сравнении с данными КГ.

В исследовании Williams J.M. и соавт. (2020) было показано, что у пациентов с СД1 ОПЖ уменьшается на 26% в течение нескольких месяцев после постановки диагноза, что позволяет предположить, что атрофия начинается за годы до начала клинического заболевания [12]. Таким образом, атрофия ПЖ у отдельных лиц может служить потенциальным клиническим маркером прогрессирования заболевания.

Еще одним параметром, определяющим структурные изменения ПЖ при СД1, является возраст дебюта заболевания. В исследовании Dozio N. и соавт. (2021) была выявлена ассоциация между возрастом дебюта СД1 и структурными изменениями органа [20]. В нашем исследовании выявлено, что у пациентов с более ранним возрастом дебюта СД1 размеры и ОПЖ меньше. Получена статистически значимая прямая корреляционная связь между ОПЖ, ОПЖ/ИМТ, ОПЖ/ППТ, а также статистическая тенденция к корреляции между размерами головки, тела, хвоста органа и возрастом дебюта СД1. При сравнении показателей ОПЖ по группам в зависимости от возраста пациентов на момент дебюта СД1 нами были получены статистически значимые различия. Выявлено, что ОПЖ у пациентов с дебютом СД1 в возрасте до 20 лет был статистически значимо меньше, чем у тех, у кого заболевание манифестировало после 21 года. При подобном сравнении размеров головки, тела и хвоста ПЖ статистически значимых различий выявлено не было, однако стоит отметить, что размеры головки ПЖ были статистически значимо меньше у пациентов в группах дебюта СД1 до 10 и до 20 лет в сравнении с данными при возрасте дебюта после 31 года.

ВЫВОДЫ

В проведенном нами исследовании размеры и ОПЖ у пациентов с СД1 были меньше, чем у лиц в КГ. Наиболее низкие величины ОПЖ были выявлены у пациентов с длительным анамнезом (более 10 лет) СД1. ОПЖ снижается по мере увеличения длительности течения СД1, так же, как и размеры органа. У пациентов с ранним дебютом СД1 объем и размеры ПЖ меньше, чем у лиц с более поздним возрастом дебюта заболевания.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с длительно существующим СД1 заболевание было диагностировано в значительно более молодом возрасте, чем у пациентов с впервые выявленным СД1, и мы не можем исключить, что могут существовать некоторые различия в патофизиологии между СД1 с дебютом в детстве и у взрослых. Также ограничением исследования являлся размер выборки пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании продемонстрировано, что размеры и ОПЖ у пациентов с СД1 меньше, чем у лиц КГ. Так как экзокринная ткань составляет большую часть

массы ПЖ, выявленное снижение объема и размеров органа при СД1 может стать основанием для комплексной диагностики экзокринной функции ПЖ и, при необходимости, ее коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Участие авторов. Рагимов М.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Бабаева Д.М., Владимирова В.П. — проведение и анализ результатов МРТ, написание текста; Никонова Т.В., Шестакова М.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Выражаем благодарность пациентам и лицам контрольной группы за участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cecil RL. A study of the pathological anatomy of the pancreas in ninety cases of diabetes mellitus. *J Exp Med.* 1909;11(2):266-290. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.11.2.266>
- Philippe M-F, Benabadi S, Barbot-Trystam L, et al. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas.* 2011;40(3):359-363. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182072032>
- Campbell-Thompson M, Wasserfall C, Montgomery EL, et al. Pancreas organ weight in individuals with disease-associated autoantibodies at risk for type 1 diabetes. *JAMA.* 2012;308(22):2337-2339. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.15008>
- Virostko J, Williams J, Hilmes M, et al. Pancreas Volume Declines During the First Year After Diagnosis of Type 1 Diabetes and Exhibits Altered Diffusion at Disease Onset. *Diabetes Care.* 2019;42(2):248-257. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1507>
- Virostko J, Hilmes M, Eitel K, et al. Use of the Electronic Medical Record to Assess Pancreas Size in Type 1 Diabetes. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158825. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158825>
- Wright JJ, Saunders DC, Dai C, et al. Decreased pancreatic acinar cell number in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(7):1418-1423. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05155-y>
- Williams AJ, Chau W, Callaway MP, Dayan CM. Magnetic resonance imaging: a reliable method for measuring pancreatic volume in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24(1):35-40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02027.x>
- Goda K, Sasaki E, Nagata K, et al. Pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2001;38(3):145-149. doi: <https://doi.org/10.1007/s005920170012>
- Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007;20(8):933-942. doi: <https://doi.org/10.1002/ca.20543>
- Djuric-Stefanovic A, Masulovic D, Kostic J, et al. CT volumetry of normal pancreas: correlation with the pancreatic diameters measurable by the cross-sectional imaging, and relationship with the gender, age, and body constitution. *Surg Radiol Anat.* 2012;34(9):811-817. doi: <https://doi.org/10.1007/s00276-012-0962-7>
- Wathle GK, Tjora E, Ersland L, et al. Assessment of exocrine pancreatic function by secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography and diffusion-weighted imaging in healthy controls. *J Magn Reson Imaging.* 2014;39(2):448-454. doi: <https://doi.org/10.1002/jmri.24167>
- Williams JM, Hilmes MA, Archer B, et al. Repeatability and Reproducibility of Pancreas Volume Measurements Using MRI. *Sci Rep.* 2020;10(1):4767. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61759-9>
- Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, et al. Insulinitis and β -Cell Mass in the Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(3):719-731. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0779>
- Campbell-Thompson ML, Kaddis JS, Wasserfall C, et al. The influence of type 1 diabetes on pancreatic weight. *Diabetologia.* 2016;59(1):217-221. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3752-z>
- Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7258-7266. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7258>
- Williams AJK, Thrower SL, Sequeiros IM, et al. Pancreatic Volume Is Reduced in Adult Patients with Recently Diagnosed Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):E2109-E2113. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1815>
- Vecchio F, Messina G, Giovannina A, Petrelli A. New Evidence of Exocrine Pancreatopathy in Pre-symptomatic and Symptomatic Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1223-5>
- Rodriguez-Calvo T, Ekwall O, Amirian N, et al. Increased Immune Cell Infiltration of the Exocrine Pancreas: A Possible Contribution to the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2014;63(11):3880-3890. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0549>
- Foulis AK, Stewart JA. The pancreas in recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. *Diabetologia.* 1984;26(6):456-461. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00262221>
- Dozio N, Indirli R, Giamporcaro GM, et al. Impaired exocrine pancreatic function in different stages of type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e001158. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001158>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рагимов Магомедкерим Разинович**, аспирант [Magomedkerim R. Ragimov, MD, PhD, student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>; eLibrary SPIN: 8445-6795; e-mail: tga.endocrine@gmail.com

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Бабаева Диана Мажлумовна, врач-рентгенолог [Diana M. Babaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-7017>; eLibrary SPIN: 6431-9855; e-mail: dianababaeva1@yandex.ru

Владимирова Виктория Павловна, к.м.н. [Victoria P. Vladimirova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7775-7568>; eLibrary SPIN: 9830-3276; e-mail: vpv970@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Рагимов М.Р., Никонова Т.В., Бабаева Д.М., Владимирова В.П., Шестакова М.В. Структурные особенности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 239-248. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12892>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ragimov MR, Nikonova TV, Babaeva DM, Vladimirova VP, Shestakova MV. Structural features of the pancreas in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):239-248. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12892>