

Сахарный диабет, возникший вследствие билиарного рецидивирующего панкреатита

Харлашина Е.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

Подавляющее большинство случаев диабета относится к двум обширным этиопатогенетическим категориям: это сахарный диабет 1 и 2 типа (СД1 и СД2). Более редкими являются другие специфические типы СД. Одним из таких типов является диабет вследствие заболеваний экзокринного аппарата поджелудочной железы, в частности, панкреатита, который имеет иные патогенетические механизмы развития. Представляем случай развития СД вследствие билиарного рецидивирующего панкреатита. На данном клиническом примере подчеркивается необходимость комплексного подхода при обследовании и особенностях лечения данной группы пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, панкреатит, инсулинотерапия

Diabetes mellitus due to biliary recurrent pancreatitis. Case report

Kharlashina E.A., Kononenko I.V., Smirnova O.M., Mayorov A.Yu.

Endocrinological Research Centre, Moscow

The majority of diabetes cases are referred to two pathogenetic forms, DM1 and DM2. Other variants are much rarer. One of them is DM resulting from disturbances in the pancreatic exocrine apparatus, e.g. pancreatitis, underlain by a different pathogenetic mechanism. A case of diabetes mellitus associated with biliary recurrent pancreatitis is described. The importance of comprehensive examination of such patients and their specific treatment is emphasized.

Key words: diabetes mellitus, pancreatitis, insulin therapy

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия ведет к повреждению, нарушению функции и недостаточности жизненно важных систем и органов, что определяет ухудшение качества жизни и уменьшение ее продолжительности.

СД у взрослых может развиваться вследствие различных причин. Наиболее часто наблюдается СД 2 типа (СД2), в основе которого лежит инсулинорезистентность и дефект секреции инсулина. В 5–10% случаев наблюдается СД 1 типа (СД1), обусловленный аутоиммунной деструкцией β -клеток и развитием абсолютного дефицита инсулина. Однако специфические типы СД вызывают наибольшие трудности при диагностике и выборе лечения. Как правило, это пациенты молодого трудоспособного возраста — от 25–30 до 50 лет. При этом большую группу составляют больные, у которых СД развился на фоне или вследствие различных поражений экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ). Это может быть: панкреатит (острый и хронический), травма/панкреатэктомия, опухоли ПЖ, муковисцидоз, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреатопатия и другие [1, 2].

Панкреатиты — это группа заболеваний и синдромов, при которых наблюдается воспалительный процесс в ПЖ. Ферменты, выделяемые железой, не выбрасываются в двенадцатиперстную кишку, а активизируются в самой железе и начинают разрушать ее (самопереваривание). Попадая в кровоток, они могут повреждать и другие ткани.

Основными этиологическими факторами панкреатита являются: алкоголь, заболевания желчевыводящей системы (дискинезии, холециститы, желчнокаменная болезнь, органическая патология большого дуоденального сосочка), гиперлипидемия, воздействие токсических веществ, лекарств (таких как азатиоприн, гидрохлоротиазид, фуросемид, меркаптопурин, метилдопа, эстрогены, сульфаниламиды, тетрациклины, нестероидные противовоспалительные препараты) и др.

В основу современной классификации панкреатита положена классификация, принятая в Марселе в 1963 г., которая

выделяет четыре основные группы панкреатита: острый панкреатит, острый рецидивирующий панкреатит (с клиническим и биологическим восстановлением ПЖ), хронический рецидивирующий (хронический панкреатит с острыми атаками, подобными острому панкреатиту), хронический (с анатомическими или функциональными поражениями ПЖ). В настоящее время имеется большое количество классификаций панкреатита, что обусловлено многообразием этиопатогенетических факторов этого заболевания, клинических и морфологических проявлений, уровнем развития диагностических методов и этапов изучения данного заболевания.

Чаще всего хронический панкреатит является результатом перенесенного острого панкреатита. Градация между острым рецидивирующим и обострением хронического панкреатита весьма условна. Проявление панкреатического синдрома (амилаземия, липаземия, болевой синдром) менее чем через 6 мес от начала заболевания считается рецидивом острого панкреатита, а более 6 мес — обострением хронического.

Морфологические отличия острого, острого рецидивирующего и хронического рецидивирующего панкреатита (острой атаки хронического панкреатита) состоит в том, что после острого панкреатита происходит полное восстановление ткани ПЖ. Хронический рецидивирующий панкреатит сопровождается остаточными структурно-функциональными нарушениями. Таким образом, все формы хронического панкреатита вызывают необратимые изменения ткани ПЖ [3]. Острый панкреатит в 10% случаев может трансформироваться в хронический, а учитывая значительное количество нераспознанных эпизодов острого панкреатита, развитие хронического панкреатита наблюдается гораздо чаще [4].

Вне зависимости от этиологии, морфологические изменения ПЖ при хроническом панкреатите в значительной степени однотипны. Хронический панкреатит характеризуется воспалением ПЖ с постепенно нарастающей гибелью, атрофией паренхимы и склерозом (фиброзом) стромы. В патологический процесс вовлекаются все структуры ПЖ — ацинусы, островковый аппарат, система протоков, сосуды, нервный аппарат, интерстициальная ткань. Происходит атрофия железистых элементов и замещение их соединительной тканью. Изменения

в системе протоков приводят к образованию кист и конгломератов. Возникают различной степени нарушения экзокринной и эндокринной функций ПЖ. Хронический панкреатит может протекать с обострениями и без них, но каждое обострение усугубляет его течение [5].

Особой формой хронического панкреатита является аутоиммунный панкреатит (АП), частота встречаемости которого в популяции невелика, всего 0,71 на 100 000 населения. Однако осложненное течение, имитирующее опухоли ПЖ, почти в половине случаев приводит к необоснованному оперативному лечению у больных АП. Четко прослеживается ассоциация АП с другими аутоиммунными заболеваниями. Описано сочетание АП и первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, синдрома Шегрена и воспалительных заболеваний кишечника. За последние годы появилось большое количество публикаций, свидетельствующих о сочетании АП и с другими заболеваниями, имеющими, вероятно, общие звенья патогенеза, поскольку изменения в ПЖ, легких, печени и билиарном тракте подвергаются синхронному обратному развитию на фоне терапии глюкокортикостероидами. Механизмы и причины развития АП до настоящего времени точно не установлены. Наличие взаимосвязи АП и других аутоиммунных заболеваний предполагает, что, вероятно, существуют общие антигены в ПЖ и других экзокринных органах, таких как слюнные железы, печень и билиарный тракт, каналцы почек. Некоторые аутоантитела, в частности антинуклеарные антитела, антитела к лактоферрину и углеродистой ангидразе II типа (карбоангидраза), ревматоидный фактор часто обнаруживаются у пациентов с АП, однако их наличие не является строго специфичным для этого заболевания.

Для лечения АП применяется преднизолон, минимально эффективная доза которого при АП составляет 30–40 мг/сут. Стероидная терапия обычно эффективна и при поражении желчных протоков, слюнных желез. Только в редких случаях состояние больных спонтанно улучшается без применения каких-либо лекарственных препаратов. Любопытно отметить, что в тех случаях, когда течение АП осложняется СД, состояние углеводного обмена может улучшиться после проведенного курса стероидной терапии. Прогноз при АП зависит от тяжести осложнений, сопутствующих аутоиммунных заболеваний и СД [6].

Патология желчевыводящих путей как причина хронического панкреатита встречается в 35–56% случаев, чаще у женщин. В основе этого этиологического варианта хронического панкреатита лежит гипотеза «общего протока» (common channel), предложенная Е. Оrie еще в 1901 г. После того, как Оrie обнаружил камень в фатеровом соустье у пациента, умершего от острого панкреатита, он предположил, что анатомическая близость мест впадения желчного и панкреатического протоков в двенадцатиперстную кишку может приводить к рефлюксу желчи в главный панкреатический проток, что приводит к повреждению ПЖ детергентами, содержащимися в желчи. Вследствие обструкции протока или ампулы дуоденального сосочка развивается гипертензия в главном панкреатическом протоке с последующим разрывом мелких панкреатических протоков, что приводит к выделению секрета в паренхиму железы, активации пищеварительных ферментов, приводящих, в свою очередь, к развитию деструктивно-дегенеративных изменений в ПЖ.

Частые рецидивы билиарного панкреатита обычно возникают при миграции мелких и очень мелких камней (микролитов, наиболее опасные из них размером до 4 мм). Наличие конкрементов в желчном пузыре менее 5 мм в диаметре увеличивает риск развития панкреатита в 4 раза. Если в этих случаях имеет место желчегонная терапия, наблюдаются наиболее тяжелые и длительные обострения хронического панкреатита [5].

По данным статистики США и Европы, СД на фоне панкреатита составляет около 1% всех случаев СД. В тропических

странах встречаемость этого типа СД выше [7]. Число больных с острым и хроническим панкреатитом неуклонно растет. За последние 30 лет в России отмечен двукратный рост числа больных панкреатитом, а среди лиц молодого возраста и подростков за последние 10 лет уровень заболеваемости вырос в 4 раза [8]. При развитии же СД на фоне билиарной формы хронического панкреатита увеличивается количество обострений хронического панкреатита (с 2,2 раз в год до 2,4, в среднем на 10–15% в год) и возрастает их длительность [9].

При остром панкреатите приблизительно в 50% случаев развивается транзиторная гипергликемия, что может быть связано со значительным повышением базальной и стимулированной секреции глюкагона [10]. Устойчивая гипергликемия наблюдается у 15% больных [11, 12]. По мере разрешения острого панкреатита уровень глюкозы в крови обычно нормализуется, через 4–6 месяцев гипергликемия и глюкозурия могут спонтанно исчезать. Однако при более тяжелом процессе, при остром рецидивирующем панкреатите может развиваться СД с гипоинсулинемией и гиперглюкагонемией, что может потребовать назначения инсулинотерапии [13]. Но в этом случае нужно быть крайне осторожным, т.к. в связи с нарушением механизмов глюкагоновой контррегуляции в ответ на гипогликемию, а также учитывая соблюдение пациентом строгой диеты, наличием синдрома мальабсорбции, даже небольшие дозы инсулина могут приводить к развитию гипогликемии и даже комы.

При хроническом панкреатите синдром эндокринных нарушений проявляется в 2 противоположных вариантах: гиперинсулинизм и СД. Гиперинсулинизм возникает чаще на ранних стадиях хронического панкреатита и проявляется приступами гипогликемических состояний, при этом уровень инсулина нормальный или умеренно повышен, уровень глюкагона в пределах нормы. Отчасти гиперинсулинизм объясняется полинезией (большим количеством островков Лангерганса) или макронезией (островки больше нормального размера). Позднее может развиваться относительный гиперинсулинизм вследствие истощения продукции контринсулярного гормона глюкагона [5]. Иногда при хроническом панкреатите базальный уровень глюкагона в норме или повышен, но секреторные ответы на аминокислотную стимуляцию, или инсулинстимулированную гипогликемию, как правило, снижены [7, 14, 15]. С прогрессированием заболевания развивается гипоинсулинемия и гипоглюкагонемия, что связано с уменьшением массы островковых клеток.

Преходящая гипергликемия может быть выявлена и при обострении хронического панкреатита. Это обусловлено отеком ПЖ и ингибирующим влиянием трипсина (а его содержание в крови повышается при остром и обострении хронического панкреатита) на продукцию инсулина [11]. В этих случаях при стихании обострения панкреатита уровень глюкозы крови обычно нормализуется. Выявление симптомов СД может быть затруднено. В ряде случаев это связано со снижением потребности в эндогенном инсулине вследствие сокращения объема и калорийности пищи при болевом синдроме или при строгом соблюдении диеты, а также в результате нарушения усвоения нутриентов на фоне экзокринной недостаточности ПЖ. Степень нарушения углеводного обмена у больных хроническим панкреатитом колеблется в широких пределах: от нарушения толерантности к глюкозе до инсулинопотребного СД. Нарушение толерантности к углеводам, как правило, развивается уже на ранней стадии хронического панкреатита. СД может также формироваться в начале клинической манифестации хронического панкреатита, но все же чаще устойчивое нарушение углеводного обмена возникает спустя несколько лет от начала заболевания [16]. СД на фоне хронического панкреатита характеризуется прогрессирующим разрушением ПЖ, в том числе и атрофией островковых клеток, замещением их соеди-

нительной тканью. Клиническая картина может имитировать как СД1, так и СД2 [17, 18].

СД на фоне хронического панкреатита, по различным данным, развивается от 10 до 90% случаев, причем в половине случаев – инсулинозависимый [9]. Распространенность и заболеваемость СД на фоне хронического панкреатита зависит от географических условий, длительности и вида панкреатита [19]. При длительном бессимптомном течении хронического панкреатита, при отсутствии обострений вторичный СД развивается приблизительно в 5% случаев [20]. Однако при хроническом рецидивирующем течении панкреатита 25–30% больных через 20 лет имеют нарушение толерантности к глюкозе, у 40–50% развивается СД [6, 20]. Было замечено, что при некальцифицирующем хроническом панкреатите частота случаев нарушения толерантности к глюкозе составляет 50%, а СД развивается у 30% больных. При кальцифицирующем хроническом панкреатите эти показатели выше – соответственно 90% и 61%. Раннее развитие кальцификации ПЖ является независимым фактором риска формирования СД, причем при наличии такой ранней кальцификации опасность развития СД и зависимости от инсулина увеличивается более чем в 3 раза [11].

Клиническое течение СД у больных хроническим панкреатитом имеет свои особенности: пациенты чаще нормального или худощавого телосложения; нет связи с семейной предрасположенностью, ожирением, инсулинорезистентностью. Симптомы диабета обычно появляются спустя несколько лет после начала болевых приступов [11]. СД при панкреатите, в особенности в начале заболевания, протекает легче «эссенциального». Потребность в инъекциях инсулина обычно сравнительно невысока, редко развиваются диабетическая кома и кетонурия. Отмечается склонность к гипогликемическим состояниям.

Для диагностики нарушения толерантности к глюкозе при хроническом панкреатите рекомендовано проведение перорального глюкозотолерантного теста [16], определение уровня С-пептида.

С целью изучения толерантности к глюкозе и секреции инсулина у больных с хроническим панкреатитом было проведено 15-летнее исследование. Основываясь на результатах этого крупного исследования, было установлено, что уровни С-пептида у больных хроническим панкреатитом и нормальной толерантностью к глюкозе были значительно ниже по сравнению со здоровым населением. У пациентов с СД и хроническим панкреатитом этот уровень значительно ниже, чем у пациентов с «эссенциальным» СД2 без ожирения. У пациентов с хроническим панкреатитом уровень С-пептида снижается постепенно, а заболеваемость диабетом увеличивается, однако даже при наличии СД на фоне хронического панкреатита уровень С-пептида никогда не достигает низких значений, наблюдаемых при СД1 [19].

В исследовании, проведенном в Италии, используя метод флюоресцентной ангиографии, изучали распространенность и особенности диабетической ретинопатии у 40 пациентов с хроническим панкреатитом, осложненным СД, и у 40 больных СД1 с одинаковой продолжительностью диабета. Результаты показали, что риск развития ретинопатии и характеристики этого осложнения у пациентов СД на фоне хронического панкреатита аналогичны тем, которые встречаются у пациентов с эссенциальным диабетом [21]. В другом исследовании, также включавшем в себя 40 пациентов с хроническим панкреатитом, осложненным СД, и 40 больных СД1 типа с одинаковой продолжительностью диабета, случаи ретинопатии наблюдались чаще в группе пациентов с постпанкреатическим СД (38% против 20%, $p < 0,01$). При этом нефропатия встречалась с одинаковой частотой в обеих группах [22]. Однако существуют данные, согласно которым микро- и макрососудистые осложнения СД при хроническом панкреатите возникают реже по сравне-

нию с СД1 и СД2 [11, 23]. Следует подчеркнуть, что при хроническом панкреатите нередко выявляется ретинопатия, при которой поражение локализуется на периферии сетчатки. Обусловлена она не СД, а дефицитом витамина А и цинка [24].

Представляем случай манифестации и течения СД на фоне билиарного рецидивирующего панкреатита.

Пациент Б., 21 год поступил в отделение программного обеспечения и лечения сахарного диабета ФГУ ЭНЦ с жалобами на повышенные уровни гликемии в течение дня до 10–13 ммоль/л.

Данные анамнеза: с детства у пациента наблюдалась избыточная масса тела, в 16 лет масса тела составляла 100 кг при росте 176 см. В области боковой поверхности живота имелись стрии бледно-розового цвета. К эндокринологам не обращался. В 2004 г. (в 16-летнем возрасте) впервые начали беспокоить боли в эпигастральной области. В июле 2004 г. в связи с этими болями был обследован в стационаре. Была диагностирована желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, хронический гастрит. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлено: обострение хронического калькулезного холецистита, диффузные изменения ПЖ. Уровень гликемии натощак 4,6 ммоль/л. Проведена терапия спазмолитиками, антибиотиками. Было рекомендовано соблюдение диеты с исключением жирной и острой пищи, а также повторная госпитализация для проведения плановой операции – холецистэктомии.

25 сентября 2004 г. больной был экстренно госпитализирован в тяжелом состоянии в реанимационное отделение по поводу острой боли в правой половине живота, возникшей после погрешности в диете. По данным УЗИ и компьютерной томографии (КТ) выявлены деструктивный панкреатит, сальниковый бурсит, свободная жидкость в брюшной полости, двусторонний гидроторакс. При лапароскопии – картина геморрагического панкреонекроза. Было проведено дренирование брюшной полости. Через 2 недели при УЗИ и КТ отмечалось увеличение ПЖ, неоднородность структуры, формирование кисты в области хвоста ПЖ 90–58 мм. Во время этой госпитализации впервые выявлены повышение гликемии натощак до 6,9 ммоль/л, глюкозурия. Выписан 28 октября 2004 г. с улучшением. Диагноз при выписке: Острый панкреатит. Сальниковый бурсит. Желчнокаменная болезнь. Ожирение. Вторичная гипергликемия (правильная формулировка диагноза – нарушенная гликемия натощак). Рекомендовано: соблюдение диеты (стол 5/9), ограничение физической активности в течение 3 мес, консультация эндокринолога. Однако через месяц, 24 ноября, пациент снова госпитализирован в экстренном порядке с жалобами на боли в верхних отделах живота, тошноту. Поставлен клинический диагноз: острый панкреатит, желчнокаменная болезнь, хронический гастрит. Во время госпитализации отмечалось повышение гликемии до 12,6 ммоль/л, глюкозурия. В стационаре проводилась инсулинотерапия, на фоне которой уровень гликемии нормализовался. Однако при выписке инсулин был отменен и рекомендована диета с исключением простых углеводов. После выписки к эндокринологу не обращался. Строго соблюдал диету, похудел на 10–15 кг. После выписки из стационара в течение последующих 6 месяцев пациент заметил, что продолжает худеть и в июле 2005 г. масса тела составила 69 кг, появились жалобы на слабость, быструю утомляемость, жажду. Летом 2005 г. пациент был госпитализирован в реанимационное отделение в связи с выраженной декомпенсацией углеводного обмена: гликемия 20 ммоль/л, ацетонурия «+++». Была назначена инсулинотерапия (Актрапид и Протафан) в режиме многократных инъекций (дозы не помнит), на фоне чего гликемия быстро нормализовалась. В августе того же года в плановом порядке выполнена холецистэктомия. После оперативного вмешательства обострений панкреатита не наблюдалось. Пациент соблюдал строгую диету с исключением жирной

и жареной пищи, ограничил физические нагрузки. Продолжал назначенную инсулинотерапию в течение 3 мес. В ноябре 2005 г. после консультации эндокринолога был переведен на инсулинотерапию комбинированным инсулином Хумулин М3 30 Ед перед обедом и 40 Ед перед ужином. При иммунологическом исследовании аутоантитела к антигенам β -клетки (к глутаматдекарбоксилазе, к цитоплазматическим антигенам β -клеток) выявлены не были. Назначенную терапию пациент получал до настоящей госпитализации. Регулярного самоконтроля и подсчета хлебных единиц не проводил. Со слов больного, гликемия в течение суток была 9–13,0 ммоль/л. В марте 2010 г. госпитализировался в ФГУ ЭНЦ для обследования, подбора адекватной терапии и обучения в Школе диабета.

Наследственность по сахарному диабету отягощена: у бабушки СД2. Аллергологический анамнез не отягощен. Алкоголь не употребляет, длительно курит. Продолжает соблюдать строгую диету с исключением жирной, жареной и сладкой пищи.

Объективно при поступлении: рост 176 см, вес 74 кг, ИМТ 23,9 кг/м². Кожные покровы нормальной окраски, влажности, чистые. Периферических отеков нет. Подкожная жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно, АД 130/80 мм рт. ст., Ps 80 в мин., ритмичный. Тоны сердца ясные, чистые, ритмичные. ЧДД 16 в мин., дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Язык умеренно обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, не вздут. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, мягко-эластической консистенции, безболезненная, однородная; клинических симптомов нарушения функции нет. Вибрационная, температурная, тактильная чувствительность не нарушена. Пульсация на артериях стоп отчетливая с обеих сторон.

По данным клинико-лабораторного обследования: отмечается декомпенсация углеводного обмена; гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – 11,3 %, глюкоза плазмы натощак 9,3 ммоль/л.

Обращало на себя внимание **снижение уровня С-пептида натощак – 0,3 нг/мл (1,1–4,4), отсутствие аутоантител к антигенам β -клеток (к глутаматдекарбоксилазе, к цитоплазматическим антигенам β -клетки, к инсулину). HLA-типирование показало наличие защитных гаплотипов развития СД 1: DRB1 11,11; DQA1 0501, 0501; DQB1 0301, 0301.**

В биохимическом анализе крови однократно отмечалось повышение общего билирубина 26,8 ммоль/л (5,0–18,8), при повторном исследовании – 18,3 ммоль/л. Остальные показатели: АЛТ, АСТ, ЩФ, альфа-амилаза панкреатическая, креатинин, мочевина, калий – в норме. Липидный спектр не изменен. СКФ 146 мл/мин/1,73 м² (MDRD).

В клиническом анализе крови незначительное повышение количества эритроцитов $6,1 \times 10^{12}/л$ (норма: $4,3–5,1 \times 10^{12}/л$); гемоглобина 170 г/л (130–160 г/л); гематокрита 52,5 % (36,0–42,0%).

Больной осмотрен окулистом. Диагностирована ангиопатия сетчатки обоих глаз. Рекомендовано: компенсация углеводного обмена, динамическое наблюдение. В общем анализе мочи – без особенностей. Впервые выявлено незначительное повышение альбумина в утренней моче до 20,8 мг/мл (0,0–20,0); креатинина в моче до 27 563 мкмоль/л (3450–22 900) на фоне отсутствия признаков мочевого инфекции, что требует повторного проведения анализа.

По данным УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки гепатомегалии, хронического панкреатита. Состояние после холецистэктомии. Киста, ранее наблюдавшаяся в ПЖ, не визуализируется.

Таким образом, учитывая наличие в анамнезе острого рецидивирующего панкреатита с формированием кисты ПЖ и затем

хронического панкреатита, отсутствие при повторных исследованиях аутоантител к антигенам β -клетки, наличие защитных гаплотипов развития СД1 больному был поставлен диагноз: **Сахарный диабет на фоне хронического панкреатита среднетяжелого течения, декомпенсация.**

В отделении, в связи с декомпенсацией углеводного обмена, признаками абсолютной инсулиновой недостаточности, была назначена инсулинотерапия аналогами инсулинов человека ультракороткого и пролонгированного действия в интенсифицированном режиме: Новорапид 6–8 Ед перед основными приемами пищи, Левемир 10–12 Ед утром, 10–12 Ед вечером (суточная доза 38–48 Ед). Проводилось обучение в Школе диабета. Стол 9. За время госпитализации достигнуты целевые уровни гликемии натощак и перед основными приемами пищи – 4,3–6,4 ммоль/л. Выписался в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога, гастроэнтеролога по месту жительства.

В приведенном клиническом случае манифестация инсулинзависимого СД имела место на фоне хронического панкреатита. Хронический панкреатит, в свою очередь, явился результатом неоднократных приступов острого панкреатита на фоне желчнокаменной болезни (что было подтверждено визуализирующими методами исследования – УЗИ, КТ).

После проведенной холецистэктомии панкреатические атаки больше не повторялись, однако пациент продолжает строго придерживаться диетических рекомендаций для избежания обострений панкреатита.

Несомненно, больные с хроническим панкреатитом нуждаются в исследовании показателей углеводного обмена и, при необходимости, в проведении перорального глюкозотолерантного теста. При развитии эндокринной недостаточности ПЖ своевременное начало адекватной терапии необходимо для предотвращения развития как острых, так и хронических осложнений СД. Тактика лечения больных с хроническим панкреатитом определяется степенью дефицита инсулина. При нарушении толерантности к углеводам или при начальных проявлениях СД (незначительное повышение уровня гликемии) больным может быть рекомендована диета с исключением легкоусвояемых углеводов, нормализация веса, физические нагрузки. Существует мнение о возможности применения пероральных сахароснижающих препаратов (производных сульфонилмочевины) на определенных стадиях заболевания. Бигуаниды при данном типе диабета неэффективны [11]. Однако хронический панкреатит характеризуется прогрессирующим течением с развитием фиброза тканей, что приводит с годами к развитию абсолютного дефицита инсулина.

Возможность применения инкретинов для лечения СД, возникшего вследствие панкреатита, требует дальнейшего изучения. Было показано, что у данной категории больных механизмы естественной инкретиновой регуляции секреции инсулина нарушены, и применение препаратов из группы инкретинов для лечения СД вследствие хронического панкреатита возможно при условии сохранения достаточного уровня секреции β -клеток [17].

Вместе с тем, учитывая сообщения о развитии случаев острого панкреатита при испытании эксенатида, лираглутида, саксаглиптина, ситаглиптина, назначение данных препаратов у больных с хроническим панкреатитом требует индивидуального подхода и тщательного контроля за лечением [12]. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдаемые при применении инкретинов у больных с панкреатогенным СД, требуют тщательного анализа, так как могут быть обусловлены обострением панкреатита.

При развитии абсолютной инсулиновой недостаточности показано назначение инсулинотерапии. Обычно назначают небольшие дозы инсулина, наблюдается склонность к частым гипогликемическим состояниям. Не следует снижать уровень

гликемии ниже 4,5 ммоль/л из-за опасности развития тяжелых гипогликемий.

С целью компенсации экзокринной недостаточности ПЖ больным с хроническим панкреатитом назначают ферментные препараты. Важно, что при назначении ферментных препаратов наблюдается некоторое улучшение и углеводного обмена. Удаётся лучше контролировать гликемию, стабилизируются показатели гликированного гемоглобина. Значительно уменьшается выраженность стеатореи, повышается масса тела, улучшается качество жизни и самочувствие пациентов [24]. Нужно тщательно следить за динамикой лечения, так как вследствие улучшения всасывания на фоне заместительной ферментной терапии может наблюдаться повышение уровня гликемии, что потребует усиления сахароснижающей терапии, а при наличии инсулинотерапии – увеличения доз инсулина. Возобновление или усиление болевого синдрома при хроническом панкреатите заставляет больных сократить прием пищи, что способствует развитию гипогликемии. Не следует забывать об обязательном полном отказе от алкоголя и курения.

Начинают появляться сообщения о новых методах лечения панкреатогенного сахарного диабета. Одним из таких методов является аутоотрансплантация клеток ПЖ. Нередко воспаление ПЖ – панкреатит – приводит к необходимости полного или частичного удаления этого органа, что в половине случаев приводит к развитию СД. Исследователи из Mayo Clinic показали, что аутоотрансплантация островков ПЖ после ее частичного удаления может значительно снизить тяжесть возникающего после такой операции диабета или предотвратить его. Из ткани удаленного органа извлекали островковые клетки и трансплантировали их пациенту в портальную вену, ведущую к печени. Было замечено, что значительная часть трансплантированных клеток оседает в печени, приживается там и вырабатывает инсулин. Результаты исследования были представлены в докладе «Mayo Clinic: Islet Cell Autotransplantation to Improve diabetes». Начальный опыт показал выполнимость процедуры, но для оценки эффективности предложенного метода необходимо длительное наблюдение за пациентами и более широкие клинические испытания [25].

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – М., 2009. – Издание 4-е – 104 с.
2. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes care.* – 1997. – Vol.20. – P. 1183–1197.
3. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/Gastroenterology.patient/1797>.
4. Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии // *Русский медицинский журнал.* – 2009. – Т. 17, № 19. – С. 1283 – 1288.
5. Казюлин А.Н. Кучерявый Ю.А. Хронический билиарнозависимый панкреатит. – М., 2005. – 76 с.
6. Кучерявый Ю.А. Внепанкреатические изменения при аутоиммунном панкреатите // *Гастроэнтерология – приложение к Consilium Medicum.* – 2007. – Т. 9, № 1.
7. Kahn R., Weir C., Kind G., Jacobson A., Moses A., Smith R. «Diabetes Mellitus» selected chapters from the Joslin`s. Fourteenth edition. – 2006. – P. 253–255.
8. Тучина Л.М., Порошенко Г.Г. Распространенность заболеваний поджелудочной железы среди населения г. Москвы // *Российский гастроэнтерологический журнал.* – 2001. – №2. – С. 154.
9. Куницына М.А., Кашкина Е.И. Клиническое течение заболевания и качество жизни больных хроническим панкреатитом с наличием панкреатогенного сахарного диабета // *Сборник тезисов. V Всероссийский диабетологический конгресс.* – М., 2010. – 505 с.
10. Bank S. Chronic pancreatitis: clinical features and medical management // *Am. J. Gastroenterol.* – 1986. – Vol. 81. – P. 153–167.
11. Губергриц Г.М., Лукашевич Н.Б., Голубова Н.В., Беляева О.А., Зарогенко Ю.А. Что нужно знать гастроэнтерологу о сахарном диабете 3 типа // *Здоровье Украины.* – 2007. – Т. 7, №1. – С. 14–15.
12. Дедов И.И.; Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. – М., 2010. – 92 с.
13. Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А., Шестакова М.В. Вторичный диабет // *Сахарный диабет.* – 1999. – № 4. – С. 41–45.
14. Larsen S., Hilsted J., Philipsen E.K., Tronier B., Christensen N.J., Damkjaer Neilsen M., Worming H. Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis // *Metabolism.* – 1990. – Vol. 39, №2. – P. 138–143.
15. Persson I., Gyntelberg F., Heding L.G. Pancreatic-glucagon-like immunoreactivity after intravenous insulin in normals and chronic-pancreatitis patients // *Acta Endocrinol.* – 1971. – Vol. 67. – P. 401–404.
16. Meegan J.M., Sidor I.F., Steiner J.M., Sarran D., Dunn J.L. Chronic pancreatitis with secondary diabetes mellitus treated by use of insulin in an adult California sea lion. // *J. Am. Vet. Med Assoc.* – 2008. – Vol. 232, №11. – P.1707–1712.
17. Hedetoff C., Sheikh S.P., Holst J.J. Effect of glucagone-like peptide 1(7–36) amide in insulin-treated patients with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 25–31.
18. Raue G., Keim V. Secondary diabetes in chronic pancreatitis // *Z. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 1. – P. 4–9.
19. Perusicova J. Diabetes mellitus associated with chronic pancreatitis // *Vnitř Lek.* – 2002. – Vol. 48, № 9. – P. 898–905.
20. Sjöberg R.J., Kidd G.S. Pancreatic diabetes mellitus // *Diabetes care.* – 1989. – Vol. 12. – P. 715–724.
21. Gullo L., Parenti M., Monti L., Pezelli R., Barbara L. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 98, № 6. – P. 1577–1581.
22. Garcha H., Tapia J.C. Post-pancreatitis diabetes: clinical experience in 40 cases // *Rev. Med. Chil.* – 1994. – Vol. 122, № 10. – P. 1163–1168.
23. Кирилюк М.Л., Чехлова Е.В. Хронический панкреатит, как причина сахарного диабета // *Опыт работы.* – 2008. – Т. 1, № 13.
24. Болезни пищеварительной системы. Болезни иммунной системы, соединительной ткани и суставов: Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Книга пятая. / Под редакцией Э.Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера, Дж. Уилсон, Дж. Мартина, Д. Каспера, С. Хаузера и Д. Лонго. – М., 2005. – С. 2103–2106.
25. http://medvisnik.com.ua/2007/07/11/lechenie_sakharnogo_diabeta_autopancreatimi.

Харлашина Елена Александровна
Кононенко Ирина Владимировна

клинический ординатор, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
к.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: shakhtarina@bk.ru

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения программного обучения и лечения, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Майоров Александр Юрьевич

д.м.н., доцент, зав. отделением программного обучения и лечения, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва