

УДК 616.36–002.2–008.8:616.89–008.441.13-02-06:616.379–008.64] –07-059-08-036/8 (045) Оригинальная статья

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ И БИЛИАРНОЙ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

М. А. Куницына — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, доцент, кандидат медицинских наук; **Е. И. Кашкина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF EFFICACY OF DIFFERENT METHODS OF TREATMENT OF PANCREATOGENIC DIABETES MELLITUS IN ALCOHOLIC AND BILIARY FORMS OF CHRONIC PANCREATITIS

M. A. Kunitsyna — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **E. I. Kashkina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 26.03.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Куницына М. А., Кашкина Е. И. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения панкреатогенного сахарного диабета при алкогольной и билиарной формах хронического панкреатита // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 859–862.

Цель: анализ эффективности различных методов лечения панкреатогенного сахарного диабета (СД) при алкогольной и билиарной формах хронического панкреатита (ХП). **Материал и методы.** Под наблюдением находились 86 больных ХП с впервые выявленным СД. Оценка степени компенсации углеводного обмена по уровню HbA1c осуществлялась на анализаторе IMX фирмы «Abbot» (США). На первом этапе лечения СД было рекомендовано изменение образа жизни, прием креона 30–60 тыс. ед в сутки. На втором этапе терапии при необходимости добавлялся гликлазид. **Результаты.** Установлено, что независимо от длительности алкогольной формы ХП при развитии на его фоне СД рекомендации по изменению образа жизни в сочетании с приемом ферментов в 90% случаев окажутся неэффективными. **Заключение.** При трех и более рецидивах в год алкогольной формы ХП вероятность достижения целевых значений HbA1c на фоне изменения образа жизни и приема ферментов снижается в 2 раза, в связи с чем требуется назначение пероральных сахароснижающих препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический панкреатит, лечение.

Kunitsyna M. A., Kashkina E. I. Comparative assessment of efficacy of different methods of treatment of pancreatogenic diabetes mellitus in alcoholic and biliary forms of chronic pancreatitis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 859–862.

Aim: the study was devoted to the analysis of efficacy of different methods of treatment of pancreatogenic diabetes mellitus (DM) in alcoholic and biliary forms of chronic pancreatitis (CP). **Material and methods.** We have observed 86 patients with CP and first diagnosed DM. The assessment of carbohydrate metabolism compensation via HbA1c level was done using analyzer IMX «Abbot» (USA). **Results.** At the 1st step of DM treatment we recommended the lifestyle modification and usage of creon 30–60.000 units daily. At the 2^d step of treatment if necessary we added glyclazide. **Conclusion.** We have detected that irrespective of duration of alcoholic form of CP in case of subsequent DM development the lifestyle modification together with replacement ferment therapy in 90% of cases were non-effective. In the result of the research it was established, in case of 3 and more relapses per year in alcoholic form of CP the probability of achievement of target HbA1c level in complex with lifestyle changes and replacement ferment therapy was twice low, in connection with that fact the indication of oral anti-diabetic agents became necessary.

Key words: diabetes mellitus, chronic pancreatitis, treatment.

Введение. Лечение панкреатогенного сахарного диабета (СД) до настоящего времени не унифицировано, в отличие от подходов к терапии СД второго типа, и носит преимущественно описательный характер [1–3]. Само название «панкреатогенный сахарный диабет» указывает на тот факт, что в основе его развития лежат различные заболевания поджелудочной железы (ПЖ). С другой стороны, наличие хронического панкреатита (ХП) накладывает определенный отпечаток на клиническое течение и результаты лечения СД. В значительной мере это

обусловлено определенной взаимосвязью между инкреторной и экскреторной функциями ПЖ [4–8]. До настоящего времени комплексный анализ влияния изменения образа жизни, приема ферментов и пероральных сахароснижающих препаратов при лечении СД у больных билиарной и алкогольной формами ХП не производился. Целью настоящего исследования было изучение эффективности различных методов лечения панкреатогенного СД с учетом этиологии и особенностей клинического течения ХП.

Методы. Обследование и лечение больных ХП проводилось на базе терапевтического и эндокринологического отделений Саратовской областной клинической больницы. Под наблюдением находились

Ответственный автор — Куницына Марина Алексеевна.
Адрес: 410053, г. Саратов, Смирновское ущелье, 1.
Тел.: +7 (8452) 491454.
E-mail: kounitsyna@mail.ru

86 больных ХП с впервые выявленным СД. Критерием включения в исследование было наличие впервые выявленного панкреатогенного сахарного диабета. Критерием исключения — наличие первого и второго типов СД.

Диагноз ХП устанавливался на основании клинических признаков заболевания, а также с помощью традиционного комплекса инструментальных методов диагностики: ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) ПЖ, ЭРХПГ, а также комплекса лабораторных методов исследования, включающего определение уровня α -амилазы крови и мочи, липазы крови.

Распределение больных по этиологическим факторам, лежащим в основе ХП, оказалось следующим: алкогольная форма — 37 больных, билиарная — 49. Критерием включения в определенную этиологическую форму ХП было обязательное наличие одного из двух факторов: злоупотребление алкоголем, заболевание желчевыводящей системы.

Пациенты, находившиеся под наблюдением, проходили обследование на наличие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе согласно рекомендациям ВОЗ (1999). Оценка степени компенсации углеводного обмена с определением гликемического и глюкозурического профилей, а также гликозилированного гемоглобина HbA1c осуществлялась на анализаторе IMX фирмы «Abbot» (США) стандартизированными наборами.

Всем больным с впервые выявленным СД на первом этапе лечения было рекомендовано изменение образа жизни согласно существующим стандартам, прием креона 30–60 тыс.ед в сутки. Результаты лечения оценивались через 3 месяца по уровню HbA1c. Через 3 месяца на втором этапе терапии при необходимости к лечению добавлялся гликлазид.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакеты программ Microsoft Excel, Statistica-6.0 (Stat Soft Inc, США). Проверка

нормальности распределения значений в выборке проводилась с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего арифметического (m), среднеквадратичное отклонение (σ). Показатель достоверности различий (P) определялся с использованием критериев Стьюдента (t). Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($P < 0,05$) и выше.

Результаты. В табл. 1 представлена частота достижения целевых значений HbA1c через три месяца с учетом этиологической формы, клинического течения ХП и вида проведенной терапии СД. Как следует из таблицы, в целом изменение образа жизни в сочетании с приемом ферментов при лечении панкреатогенного СД оказывалось более эффективным у больных с билиарной формой ХП. При билиарной форме ХП через три месяца лечения целевые значения HbA1c достигнуты в среднем у 18,3% обследованных, при алкогольной — в 10,5% случаев. Длительность заболевания практически не отражалась на результатах лечения СД при алкогольной форме ХП и оказывала существенное влияние при билиарной. Количество больных с хорошими результатами лечения СД при алкогольной форме и длительности заболевания < 3 лет составило 12,4%, > 9 лет — 9,2% ($P > 0,05$). При сопоставимой длительности билиарной формы ХП целевые значения HbA1c достигнуты у 21,8 и 14,5% больных соответственно ($P < 0,05$). Добавление к проводимой терапии приема гликлазида увеличивало количество хороших результатов лечения СД у больных как с алкогольной, так и с билиарной формами ХП. Важно отметить, что в этом случае эффект от лечения практически не зависел от длительности ХП. При алкогольной форме ХП длительностью 1–3 года целевые значения HbA1c были достигнуты у 27,4% больных, на фоне болезни > 9 лет — в 23,6% случаев. У больных с билиарной

Таблица 1

Сравнительная оценка различных методов лечения панкреатогенного СД при алкогольной и билиарной формах ХП

Группы обследованных	Частота достижения целевых значений HbA1c с учетом этиологии ХП и вида лечения			
	алкогольный ХП, n=37		билиарный ХП, n=49	
	изменение образа, ферменты	изменение образа, ферменты, гликлазид	изменение образа, ферменты	изменение образа, ферменты, гликлазид
Длительность ХП (лет):				
<3	12,4	27,4	21,8*	31,6
3–6	14,2	27,4	20,4*	30,5
6–9	10,4	25,2	16,5*	29,7
>9	9,2	23,6	14,5	32,8*
Количество обострений ХП в год (раз):				
1	14,2	26,3	20,1	30,6
1–3	9,6**	20,4	18,7	28,7
>3	7,2**	16,7**	16,4	27,8
Индекс массы тела (кг/м ²):				
<25	13,6	16,6	20,8*	22,6*
25–30	14,1	24,8***	18,7	24,3
>30	-	-	19,1	34,4***

Примечание: * — достоверность различий между группами ($P < 0,05$); ** — достоверность различий с частотой рецидивов 1 раз в год ($P < 0,05$); *** — достоверность различий с ИМТ < 25 кг/м² ($P < 0,05$).

формой ХП аналогичные показатели составили 31,6 и 32,8% соответственно.

Количество обострений ХП оказывало влияние на результаты лечения СД как при билиарной, так и при алкогольной форме заболевания независимо от вида проводимой терапии. Наиболее существенно количество рецидивов влияло на результаты лечения СД при алкогольной форме ХП. Как следует из таблицы, при увеличении количества рецидивов ХП с одного до трех раз в год при алкогольной форме на фоне изменения образа жизни и приема ферментов вероятность достижения целевых значений HbA1c снижалась с 14,2% до 7,2%, т.е. практически в два раза. При билиарной форме ХП аналогичное снижение хороших результатов лечения СД составило 1,2.

Анализируя результаты влияния ожирения на результаты лечения СД у больных с различными его этиологическими формами ХП можно отметить, что в целом, независимо от ИМТ, изменение образа жизни в сочетании с приемом ферментов чаще давало хорошие результаты при билиарной форме ХП. Добавление к указанному виду терапии гликлазида существенно с 14,1 до 24,8% увеличивало число хороших результатов лечения СД у больных алкогольным ХП при ИМТ 25–30 кг/м². При билиарной форме хорошие результаты лечения чаще наблюдались на фоне ИМТ > 30 кг/м². Среди больных алкогольной формой ХП ИМТ > 30 кг/м² не встречался.

С учетом выявленных различий в эффективности лечения СД при билиарной и алкогольной формах ХП за счет изменения образа жизни и приема ферментов нами было сделано предположение, что они определяются гендерными признаками. Группа больных с алкогольной формой ХП на 86% была представлена мужчинами, билиарная форма в 94% случаев женщинами. Для подтверждения данного предположения у всех пациентов была проанализирована психологическая готовность к изменению образа жизни и реализация этих намерений в течение года (табл. 2). Анализируя представленные в таблице планы больных с алкогольной формой ХП по изменению образа жизни и их реализации в течение года, можно отметить, что они оказались крайне далеки от действительности.

Осуществлять многократный прием пищи планировали 94,7% с билиарной формой ХП и 81,9% с алкогольной, в то время как в действительности соблюдали это правило 61,3% с билиарной формой и 12,6% больных с алкогольной формой. Исключить

все виды сахара планировали 89,5% больных с билиарной формой ХП и 73,5% с алкогольной формой. Реально выполнили эти рекомендации 45,7 и 16,4% больных соответственно. В целом, представленные в таблице данные показывают, что вероятность выполнения рекомендаций по изменению образа жизни и регулярного приема ферментов у больных с алкогольной формой ХП, представленной в основном мужчинами, в 2–3 раза ниже, чем при билиарной форме, где 94% женщин.

Обсуждение. Лечение панкреатогенного СД в настоящее время не унифицировано, нет четких показаний к назначению сахароснижающих средств с учетом их эффективности в той мере, как это реализовано в алгоритмах лечения СД второго типа [2, 3, 8]. В связи с этим дальнейшие исследования в данной области представляют значительный практический интерес. Проведенные исследования показали, что этиологические факторы, лежащие в основе развития ХП, особенности его клинического течения накладывают определенный отпечаток на результаты лечения панкреатогенного СД. Установлено, что независимо от длительности алкогольной формы ХП при развитии на его фоне СД рекомендации по изменению образа жизни в сочетании с приемом ферментов в 90% случаев окажутся неэффективными для достижения целевых значений HbA1c. С увеличением длительности билиарного ХП эффективность лечения СД за счет изменения образа жизни и приема ферментов снижается. При трех и более рецидивах в год алкогольной формы ХП вероятность достижения целевых значений HbA1c на фоне изменения образа жизни и приема ферментов снижается в 2 раза, в связи с чем требуется назначение пероральных сахароснижающих препаратов. Влияние длительности ХП, частоты его рецидивов на результаты лечения панкреатогенного СД связано с тем, что, по данным литературы, между экзо- и эндокринной функциями ПЖ существует тесная взаимосвязь. Так, трипсин влияет на синтез инсулина и глюкагона. На внешнюю секрецию влияет уровень глюкозы крови и инсулин. Последний обеспечивает поступление аминокислот и глюкозы в ацинусы [1, 4, 6]. Таким образом, с увеличением длительности ХП, количества рецидивов экскреторная функция ПЖ снижается, что отрицательно сказывается на инкреторной и приводит к снижению эффективности проводимой терапии. В целом можно сделать заключение, что сочетанное течение СД и ХП требует единого качественно нового подхода к лечению и профилактике.

Таблица 2

Готовность больных ХП с впервые выявленным СД к изменению образа жизни и ее реализация в течение одного года наблюдения, %

Рекомендации по изменению образа жизни	Готовность к выполнению рекомендаций		Реализация намерений за один год наблюдения			
	билиарная форма ХП	алкогольная форма ХП	билиарная форма ХП		алкогольная форма ХП	
			да	нет	да	нет
Многократный прием пищи	94,7	81,9	61,3	38,7	12,6	87,4
Исключение всех видов сахара	89,5	73,4	45,7	54,3	16,4	83,6
Ограничение жиров	100	64,7	66,6	33,4	21,2	78,8
Прием витаминов	100	100	72,9	27,1	31,6	68,4
Отказ от алкоголя	86,2	72,1	81,9	18,1	14,7	85,3
Физическая нагрузка	74,1	98,6	36,2	63,8	31,8	68,2
Прием ферментов	100	100	62,8	37,2	21,4	78,6

Выводы:

1. Изменение образа жизни в сочетании с приемом ферментов при лечении панкреатогенного СД менее эффективно при алкогольной форме ХП, чем при билиарной.

2. При трех и более рецидивах в год алкогольной формы ХП вероятность достижения целевых значений HbA1c на фоне изменения образа жизни и приема ферментов снижается в 2–3 раза, в связи с чем требуется назначение пероральных сахароснижающих препаратов.

3. Добавление к изменению образа жизни и приему ферментов гликлазида увеличивало число хороших результатов лечения СД у больных алкогольной ХП преимущественно при ИМТ 25–30 кг/м². При билиарной форме хорошие результаты лечения чаще наблюдались на фоне ИМТ > 30 кг/м². Среди больных алкогольной формой ХП ИМТ > 30 кг/м² не встречался.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР Саратовского медицинского университета им. В. И. Разумовского. Номер государственной регистрации 01200959764.

Библиографический список

1. Моисеев В. С. Должен ли терапевт лечить нарушения углеводного обмена? // Клиническая фармакология и терапия. 2005. № 2. С. 40–44.
2. Что нужно знать гастроэнтерологу о сахарном диабете третьего типа / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. А. Голубова [и др.] // Здоровье Украины. 2007. № 7/1. С. 14–15.
3. Koizumi M. Therapeutic management for complications in chronic pancreatitis // Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2004. Vol. 93, № 1. P. 51–57.

4. Панкреатогенный сахарный диабет / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. А. Голубова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. 2007. Т. 17, № 6. С. 12–16.

5. Романова Е. А., Чапова О. И. Сахарный диабет. М.: Эксмо. 2005. 448 с.

6. Садоков В. М., Винокурова Л. В. Сахарный диабет у больных хроническим алкогольным панкреатитом // Тер. арх. 1993. № 10. С. 27–29.

7. Nair R. J., Lawler L., Miller M. R. Chronic Pancreatitis // Amer. Fam. Physician. 2007. Vol. 76, № 11. P. 1679–1688.

8. Zildzić M. Diseases of the pancreas // Med. Arh. 2003. Vol. 57, Suppl 2. P. 91–92.

Translit

1. Moiseev V. S. Dolzhen li terapevt lechit' narusheniya uglvodnogo obmena? // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2005. № 2. S. 40–44.

2. Chto nuzhno znat' gastrojenterologu o saharom diabete tret'ego tipa / N. B. Gubergic, G. M. Lukashevich, O. A. Golubova [i dr.] // Zdorov'e Ukrainy. 2007. № 7/1. S. 14–15.

3. Koizumi M. Therapeutic management for complications in chronic pancreatitis // Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2004. Vol. 93, № 1. P. 51–57.

4. Pankreatogennyj saharnej diabet / N. B. Gubergic, G. M. Lukashevich, O. A. Golubova [i dr.] // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol. koloproktol. 2007. T. 17, № 6. S. 12–16.

5. Romanova E. A., Chapova O. I. Saharnyj diabet. M.: Jeksmo. 2005. 448 s.

6. Sadokov V. M., Vinokurova L. V. Saharnyj diabet u bol'nyh hronicheskim alkogol'nym pankreatitom // Ter. arh. 1993. № 10. S. 27–29.

7. Nair R. J., Lawler L., Miller M. R. Chronic Pancreatitis // Amer. Fam. Physician. 2007. Vol. 76, № 11. P. 1679–1688.

8. Zildzić M. Diseases of the pancreas // Med. Arh. 2003. Vol. 57, Suppl 2. P. 91–92.

УДК 616.379–008.64–092–08 «312» (045)

Обзор

ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

А. П. Ребров — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук, профессор; **М. А. Куницына** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, доцент, кандидат медицинских наук; **Е. И. Кашкина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **Е. Е. Архангельская** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, ассистент, кандидат медицинских наук.

PANCREATOGENIC DIABETES MELLITUS: ACTUAL PROBLEMS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT (REVIEW)

A. P. Rebrov — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Hospital Therapy Department, Professor, Doctor of Medical Science; **M. A. Kunitsyna** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Hospital Therapy Department, Associate Professor, Candidate of Medical Science; **E. I. Kashkina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Hospital Therapy Department, Professor, Doctor of Medical Science; **E. E. Arkhangelskaya** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Hospital Therapy Department, Associate Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 26.03.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Ребров А. П., Куницына М. А., Кашкина Е. И., Архангельская Е. Е. Панкреатогенный сахарный диабет: актуальные проблемы патогенеза и лечения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 862–867.

Обзор литературы посвящен проблеме панкреатогенного сахарного диабета. Отмечается, что распространенность панкреатогенного сахарного диабета требует уточнения. В анализируемых работах недостаточно полно отражено влияние локализации структурных изменений в ткани поджелудочной железы на риск развития сахарного диабета. В результате изучения литературных данных установлено, что лечение панкреатогенного сахарного диабета до настоящего времени не унифицировано и носит преимущественно описательный характер, что указывает на необходимость дальнейших исследований с целью оптимизации и повышения эффективности его лечения.

Ключевые слова: панкреатогенный сахарный диабет, патогенез, особенности течения, лечение.

Rebrov A. P., Kunitsyna M. A., Kashkina E. I., Arkhangelskaya E. E. Pancreatogenic diabetes mellitus: actual problems of pathogenesis and treatment (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 862–867.