

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОЗНАКИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТИПУ 2

Шеховцова Ю.О.

Харківський національний медичний університет

Резюме

В дослідженні приймали участь 94 хворих на цукровий діабет типу 2, у 62 з яких був встановлений діагноз хронічного панкреатиту. У обстежених хворих виявлено значущий достовірний зв'язок між клініко-лабораторними та інструментальними даними, які включали скарги, дані об'єктивного огляду, зміни показників вуглеводного обміну та функціонального стану підшлункової залози, а також зміни підшлункової залози при ультразвуковому дослідженні та комп'ютерній томографії. При цьому такий зв'язок був більш вираженим у хворих з підвищеною масою тіла. Ці зміни пояснюються насамперед тим, що такі хворі більше страждають від взаємозв'язаних та взаємообтяжуючих метаболічних порушень, обумовлених глюкозотоксичністю та інсулінорезистентністю.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, хронічний панкреатит, підвищена вага тіла.

Вступ. Цукровий діабет є одним із найпоширеніших захворювань у всьому світі, в його структурі переважає цукровий діабет (ЦД) типу 2, кількість хворих на який досягає 250 млн осіб, а щорічний приріст складає 5-7% [1].

За даними епідеміологічних досліджень у 28-36 % хворих на ЦД типу 2 виявляється хронічний панкреатит (ХП) [8]. Основні ланки патогенезу ЦД типу 2 мають дуже тісні зв'язки із функціональним станом підшлункової залози (ПЗ). До них відносяться: оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, зміни ліпідного та цитокінового спектру крові, дисбаланс між ендотеліальним фактором релаксації NO та вазоконстрикторними факторами, коагуляцією та фібрinolізом [1].

Відомо, що суттєвим фактором у формуванні ХП при ЦД типу 2 є гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, які розвиваються внаслідок надлишкової маси тіла, ожиріння, гіперглікемії та гіперліпідемії [7, 8]. При виникненні та прогресуванні ожиріння збільшується надходження в ПЗ вільних жирних кислот, що призводить до накопичення ліпідів всередині панкреатоцитів та розвитку стеатозу ПЗ [1].

Основними методами інструментальної діагностики ХП є ультразвукове дослідження (УЗД) та комп'ютерна томографія (КТ) ПЗ, які певною мірою дозволяють виявити ознаки захворювання [3]. При загальному ожирінні накопичення ліпідів в панкреатоцитах призводить до їх загибелі, жирові краплини зливаються та утворюють жирові скупчення, навколо яких виникає клітинна реакція, що призводить до розростання сполучної тканини та перебудови паренхіми ПЗ з виникненням певних УЗ- та КТ-ознак [3].

Оцінка змін розмірів та структури ПЗ у хворих на ЦД2 дозволяє виявити ознаки ХП та своєчасно проводити заходи щодо його корекції. Тому метою нашої роботи було встановити взаємозв'язок та взаємовплив клініко-лабораторно-інструментальних змін ПЗ у хворих на ЦД типу 2 з ознаками ХП з різним фенотипом.

Матеріали та методи. В умовах ендокринологічного відділення КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня - центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» міста Харкова було обстежено 94 (33 чоловіка та 61 жінка) пацієнта на ЦД типу 2 середнім віком $58,94 \pm 1,02$ років, у 62 пацієнтів був встановлений діагноз ХП (66%). Верифікація діагнозу ХП проводилась на підставі стандартів обстеження хворих на ХП згідно наказу МОЗ України №638 від 10.09.2014 р. [4]. Діагноз ЦД типу 2 встановлювався згідно наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. [5].

Оцінку трофологічного статусу проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла (ІМТ). ІМТ визначався за формулою: $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ та вимірювався в кг/м^2 . При ІМТ 18,5-24,9 кг/м^2 масу тіла

оцінювали як нормальну масу тіла (НМТ). При ІМТ > 25,0 кг/м² масу тіла оцінювали як підвищену масу тіла (ПМТ).

Для подальшого аналізу всі пацієнти з ХП були поділені на 2 групи в залежності від маси тіла: 1 групу склали 20 пацієнтів з ЦД типу 2 та НМТ, 2 групу склали 42 пацієнта з ЦД типу 2 та ПМТ.

Антропометричні виміри містили вимірювання обхвату талії (ОТ) та стегон (ОС), визначено їх співвідношення - $ОТ (см) / ОС (см)$. Значення показника ОТ/ОС у жінок більше 0,85 та у чоловіків більше 0,90 свідчить про абдомінально-вісцеральне ожиріння.

Відповідно до мети нашої наукової роботи у хворих визначали такі показники: глюкоза сироватки, імунореактивний інсулін, глікозильований гемоглобін, α -амілаза сироватки, С-реактивний протеїн (СРП), а також фекальна панкреатична еластаза-1, які визначались за стандартними методиками, також проводилось УЗД та КТ за загальноновизнаними методиками.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізів (коефіцієнти кореляції Кендалла-тау і гама) з використанням пакетів програм Statistica версія 6.0 [2].

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України.

Результати дослідження.

Вивчена частота ХП в залежності від маси тіла у хворих на ЦД типу 2. Встановлено, що ХП вірогідно частіше зустрічається у хворих з ПМТ - у 68% хворих, і тільки у 32% пацієнтів з НМТ ($p < 0,05$).

Аналіз співвідношення ОТ/ОС показав, що хворі обох досліджуваних груп мають абдомінальний тип відкладення жирової тканини ($0,87 \pm 0,02$ та

0,91±0,02, відповідно). В табл. 1 наведені результати антропометричного обстеження хворих на ЦД типу 2 з ХП.

Таблиця 1. Антропометричні показники хворих на цукровий діабет типу 2 з хронічним панкреатитом (M±m)

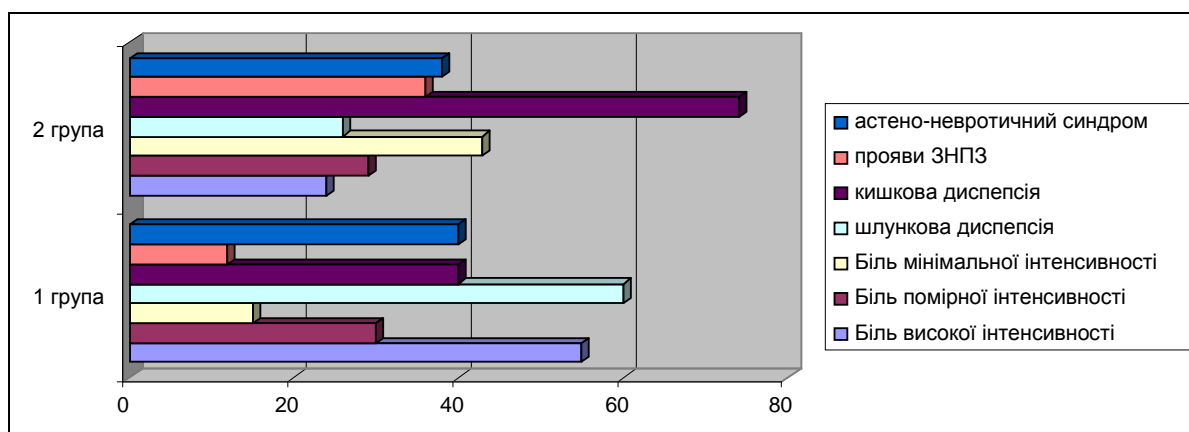
Показник	Група 1: хворі на ЦД2 та ХП з НМТ n=20	Група 2: хворі на ЦД2 та ХП з ПМТ n=42
ІМТ, кг/м ²	22,4±0,25	32,8±0,8
ОТ/ОС	0,87±0,02	0,91±0,02

Основною скаргою, яку пред'являли пацієнти всіх груп був абдомінальний біль, який зустрічався у 60 (97%) хворих. Абдомінальний біль мав певні відмінності за рівнем інтенсивності у досліджуваних групах. Так, у 11 (55%) хворих 1-ї групи болі були високої інтенсивності, у 6 (30%) - помірної, у 3 (15%) - мінімальної інтенсивності. У 2-й групі болі високої інтенсивності зустрічалися у 10 (24%) пацієнтів, помірної - 12 (29%), мінімальної - у 18 (43%) пацієнтів (рис.1).

За характером диспептичного синдрому у пацієнтів першої групи домінували прояви шлункової диспепсії, у вигляді тривалої нудоти, блювоти, що не приносить полегшення, відрижки, які зустрічалися у 12 (60%) пацієнтів (рис.1).

У пацієнтів другої групи переважали прояви кишкової диспепсії, у вигляді метеоризму, бурчання, кашицеподібного прискореного стулу, які зустрічалися у 31 (74%) пацієнта (рис.1).

Рисунок 1. Лінійна діаграма клінічних проявів у досліджуваних групах



Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ) у вигляді кашицеподібного стулу 2-3 рази на добу, «великого панкреатичного стулу», лієнтереї, зниження маси тіла, проявів гіповітамінозів, здуття і бурчання в животі, розвивалися значно частіше у другій групі - у 15 (36%) пацієнтів (рис.1).

Клінічні прояви астено-невротичного синдрому, у вигляді загальної слабкості, зниження працездатності, головних болів, підвищеної стомлюваності, майже однаково зустрічались в обох групах - у 8 (40%) хворих 1-ї групи, та у 16 (38%) хворих 2-ї групи (рис.1).

При оцінці показників функціонального стану ПЗ (табл. 2) були виявлені достовірні зміни всіх показників у порівнянні груп між собою. Спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зниження α -амілази в сироватці крові в 1,3 рази, значиме ($p < 0,05$) підвищення СРП у 1,8 раз та відмічалась тенденція до зниження еластази-1 у хворих 2-ї групи (таб. 2).

Таблиця 2. Показники функціонального стану підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 в залежності від трофологічного статусу

Показник	Група 1: хворі на ЦД2 та ХП з НМТ n=20	Група 2: хворі на ЦД2 та ХП з ПМТ n=42
α -амілаза, Од/л	29,9±3,63	23,62±1,18*
еластаза-1, мкг/г	141,3±5,9	126,7±7,5
СРП, мг/л	5,2±0,78	9,19±1,29*

Примітка: *- $p < 0,05$ при порівнянні з 1 групою за критерієм Краскела-Уолліса

Підвищення активності СРП вказує на хронічне запалення в паренхімі ПЗ, зниження α -амілази в плазмі та еластази-1 в калі підтверджує функціональну недостатність ПЗ.

Таким чином, у досліджуваних хворих на ХП та ЦД типу 2 з НМТ та ПМТ виявлені порушення секреції ферментів ПЗ, що відображають зміни функціонального стану ПЗ, які поглиблюються при наявності ПМТ.

При проведенні УЗД найбільш поширеними ознаками ХП були зміни розмірів ПЗ, нерівний контур, неоднорідна ехоструктура, гетерогенне посилення ехогенності, розширення головного панкреатичного протоку

(ГПП), кальцифікація та болючість при натисканні датчиком УЗД у зоні проєкції ПЗ. Результати УЗД ПЗ досліджуваних хворих відображено в табл. 3.

Таблиця 3. Характеристика підшлункової залози за даними ультразвукової діагностики в залежності від маси тіла у пацієнтів на цукровий діабет типу 2 та хронічний панкреатит

Показник	Група 1: ЦД2 + ХП з НМТ (n = 20)	Група 2: ЦД2 + ХП з ПМТ (n = 42)
Розмір головки ПЗ: - нормальний - збільшений	n = 9 (45%) n = 11 (55%)	n = 26 (62%) n = 16 (38%)
Розмір тіла ПЗ: - нормальний - збільшений - зменшений	n = 6 (30%) n = 5 (25%) n = 9 (45%)	n = 12 (28%) n = 16 (38%) n = 14 (34%)
Контур: - чіткий - нерівний - нечіткий	n = 9 (45%) n = 11 (55%) -	- n = 28 (67%) n = 14 (33%)
Ехоструктура: - однорідна - неоднорідна	- n = 20 (100%)	- n = 42 (100%)
Ехогенність: - гетерогенне посилення - гетерогенне зниження	n = 16 (80%) n = 4 (20%)	n = 23 (55%) n = 19 (45%)
Розмір ГПП: - нормальний - розширений	- n = 20 (100%)	n = 14 (33%) n = 28 (67%)
Наявність кальцифікатів: - є - немає	n = 10 (50%) n = 10 (50%)	n = 26 (62%) n = 16 (38%)
Болючість при натисканні датчиком УЗД у зоні проєкції ПЗ: - є - немає	n = 20 (100%) -	n = 42 (100%) -

За Кембріджською класифікацією при проведенні КТ даними, які вказують на ХП, є гіпо- або атрофія ПЗ, наявність конкрементів у протоках, дилатація ГПП, кісти, неоднорідність структури, підвищення ехогенності стінок протоків, нерівність контурів ПЗ. Результати КТ ПЗ досліджуваних хворих відображено в табл. 4.

Таблиця 4. Характеристика підшлункової залози за даними КТ в залежності від маси тіла у пацієнтів на цукровий діабет типу 2 та хронічний панкреатит

Показник	Група 1: ЦД2 + ХП з нормальною масою тіла (n = 9)	Група 2: ЦД2 + ХП з підвищеною масою тіла (n = 30)
Розмір ПЗ: - гіпотрофія - нормальнийтт	n = 9 (100%)	n = 25 (83%) n = 5 (17%)

Контур: - нерівний - нечіткий	n = 9 (100%) -	n = 25 (83%) n = 5 (17%)
Ехоструктура: - однорідна - неоднорідна	- n = 9 (100%)	- n = 30(100%)
Розмір ГПП: - нормальний - розширений	n= 9 (100%) --	n= 30 (100%) -
Ехогенність стінок протоків: - нормальна - підвищена	- n = 9 (100%)	n = 6 (20%) n = 24 (80%)

В результаті кореляційного аналізу виявлено зв'язки між ІМТ та інтенсивністю больового синдрому $\tau=-0,75$ у 1-й групі, $\tau=-0,68$ у 2-й групі; ІМТ та характером диспептичного синдрому $\tau=0,68$ у 1-й групі, $\tau=0,61$ у 2-й групі; ІМТ та наявністю ЗНПЗ $\tau=0,36$ у 2-й групі; ІМТ та наявністю астено-невротичного синдрому $\tau=0,44$; виразністю больового синдрому та характером диспептичного синдрому $\tau=-0,39$ у 2-й групі; виразністю больового синдрому та наявністю ЗНПЗ $\tau=-0,77$ у 1-й групі, $\tau=-0,51$ у 2-й групі; виразністю больового синдрому та наявністю астено-невротичного синдрому $\tau=-0,48$ у 2-й групі; характером диспептичного синдрому та наявністю ЗНПЗ $\tau=0,33$; характером диспептичного синдрому та наявністю астено-невротичного синдрому $\tau=0,36$; наявністю ЗНПЗ та астено-невротичного синдрому $\tau=0,95$.

При ХП та ЦД типу 2 з ПМТ відмічалась наявність кореляційних зв'язків між α -амілазою та змінами контуру ($\text{gamma}=0,38$, $p<0,05$), α -амілазою та змінами ехогенності ($\text{gamma}=0,46$, $p<0,05$), СРП та змінами контуру ($\text{gamma}=-0,39$, $p<0,05$), СРП та зміни ехогенності ($\text{gamma}=-0,55$, $p<0,05$).

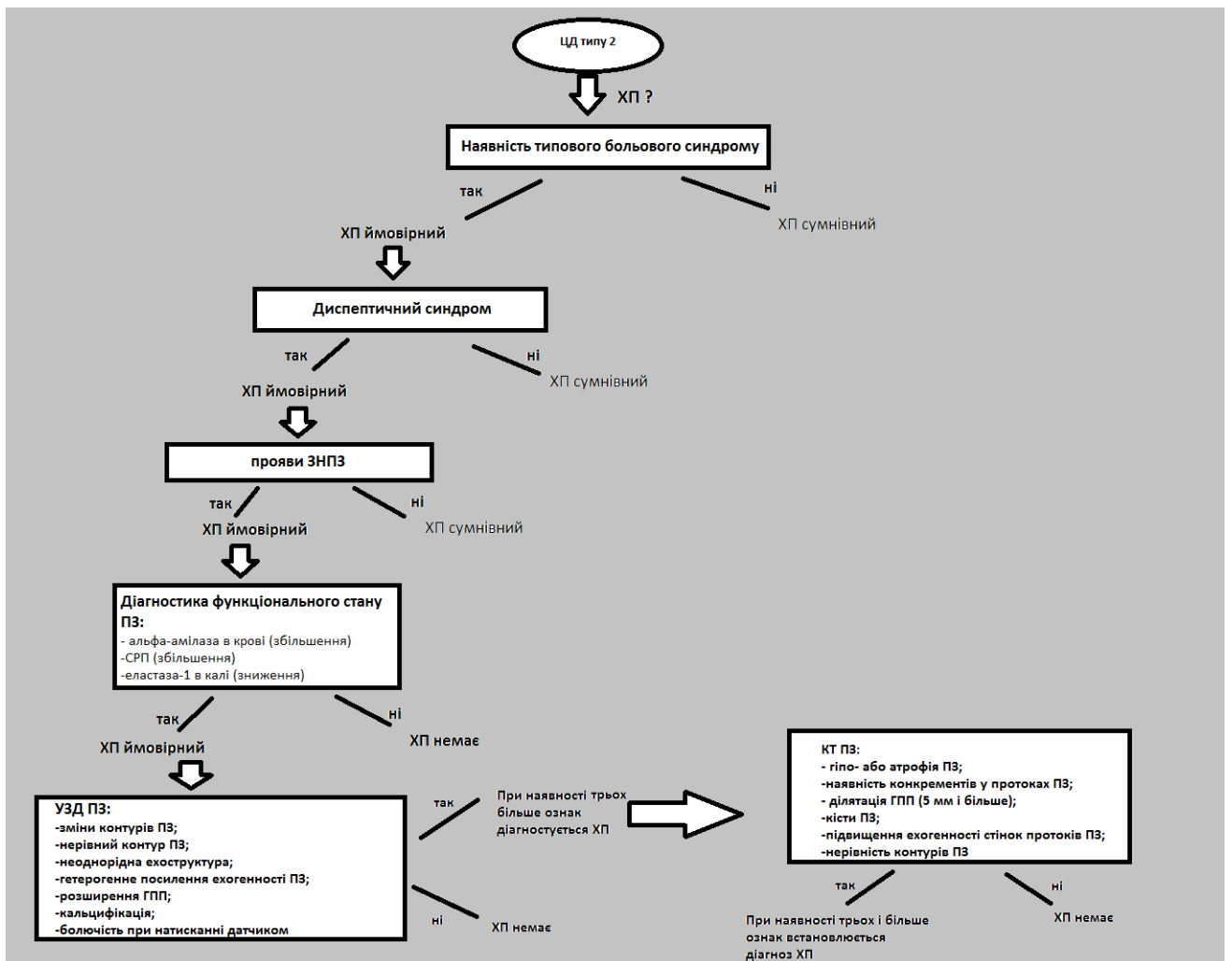
Виявлено кореляційні зв'язки між характером диспептичного синдрому та змінами контурів ПЗ при УЗД $\tau=0,33$ у 1-й групі; характером диспептичного синдрому та змінами ехогенності ПЗ при УЗД $\tau=0,36$ у 1-й групі, $\tau=-0,33$ у 2-й групі; інтенсивністю больового синдрому та змінами ехогенності ПЗ при УЗД $\tau=-0,38$ у 1-й групі; змінами контурів та ехогенності ПЗ при УЗД $\tau=0,58$ у 2-й групі; розмірами ПЗ при КТ та змінами контурів при УЗД $\tau=0,79$ у 2-й групі; змінами контурів при УЗД та змінами контурів при КТ $\tau=0,89$ у 2-й групі; змінами контурів при УЗД та змінами ехогенності

стінок протоків при КТ $\tau=-0,79$ у 2-й групі; змінами ехогенності при УЗД та розмірами ПЗ при КТ $\tau=0,48$ у 2-й групі; змінами ехогенності ПЗ при УЗД та змінами контурів при КТ $\tau=0,40$ у 2-й групі; змінами ехогенності ПЗ при УЗД та ехогенності стінок протоків при КТ $\tau=0,48$ у 2-й групі; розмірами та змінами контурів ПЗ при КТ $\tau=0,89$ у 2-й групі; змінами контурів та ехогенності стінок протоків ПЗ при КТ $\tau=0,89$ у 2-й групі.

Кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками були значимими переважно в 2-й групі – з коморбідною патологією та ПМТ. Це дає змогу вважати, що при ПМТ активуються та посилюються взаємозв'язки між клінічними, функціональними та структурними змінами стану ПЗ.

На основі отриманих даних була складена схема діагностики ХП при ЦД типу 2 на тлі клініко-лабораторно-інструментальних даних, яка наведена на рис. 2.

Рисунок 2. Схема діагностики хронічного панкреатита при цукровому діабеті типу 2



Висновки. Отримані дані свідчать про наявність певних особливостей клініко-лабораторно-інструментальних проявів ХП на тлі ЦД типу 2 в залежності від фенотипу. Знання цих особливостей допоможуть у виборі адекватного лабораторно-інструментального дослідження, постановці діагнозу та призначенні необхідної терапії, що в подальшому призведе до підвищення якості життя хворих на ЦД типу 2, зменшенню витрат на діагностику та лікування, частоти і тривалості перебування хворих у стаціонарі.

Наведені результати роботи є фрагментом науково-дослідної роботи («Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції», № держреєстрації 0115U000993, термін виконання 2015-2017 роки), яка виконується «ХНМУ».

Перспективи подальших досліджень у розширенні встановлення особливостей клініко-лабораторно-інструментальних проявів ХП на тлі ЦД типу 2 та в розробці схем діагностики і медикаментозної терапії поєданого перебігу ХП та ЦД типу 2.

Перелік використаної літератури:

1. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома // М.: Изд-во «Мед. Информ. Агенство».-2011.-220с.

2. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников — 2 издание исправленное.- М.: ФИЗМАТЛИТ.-2012.- 816 с.

3. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков, В.А. Сандриков, Н.В. Корнеев, Л.М. Кузнецова и др. // М.: Видар .- 2009.- Т. 5.- 360 с.

4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Хронічний панкреатит”.- Наказ Міністерства охорони здоров`я від 10.09.2014 року № 638.- 34 с.

6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118.-56 с.

7. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа / В. Шварц // Проблемы эндокринологии.- 2009.- Т. 55.- №5.- С. 43-48.

8. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr.- Bremen: UNI-MED.- 2010.- 91 p.

9. Pezzilli R. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? / R. Pezzilli, L. Calculli // World J. Diabetes.- 2014.-Vol. 5(4).-P. 415-419.

Резюме

Клинико-лабораторные и инструментальные признаки хронического панкреатита при сахарном диабете типа 2

Шеховцова Ю.А.

В исследовании принимали участие 94 больных сахарным диабетом типа 2, у 62 из которых был установлен диагноз хронического панкреатита. У обследованных больных были выявлены значимые достоверные связи между клинико-лабораторными и инструментальными данными, которые включали жалобы, данные объективного осмотра, изменения показателей углеводного обмена и функционального состояния поджелудочной железы, а также изменения поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии. Эти связи были более выражены у больных с повышенной массой тела. Выявленные изменения объясняются прежде всего тем, что больные с коморбидной патологией больше страдают от взаимосвязанных и взаимоотягощающих метаболических нарушений, обусловленных глюкозотоксичностью и инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, хронический панкреатит, повышенная масса тела.

Summary

Clinical laboratory and instrumental signs of chronic pancreatitis in type 2 diabetes mellitus

Shekhovtsova Y.O.

The study involved 94 patients with type 2 diabetes, chronic pancreatitis were diagnosed in 62 patients. Significant credible links between clinical-laboratory and instrumental data were identified, which included complaints, physical examination data, changes of parameters of carbohydrate metabolism and functional state of the pancreas, as well as changes of the pancreas on ultrasound

and computer tomography. In addition, these connections were more pronounced in patients with increased body weight. These changes are explained primarily by the fact that these patients suffer more from interconnected and aggravated metabolic disorders caused by insulin resistance and toxic action of glucose.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic pancreatitis, increased body weight.