

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического панкреатита и его коморбидности с сахарным диабетом типа 2

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

Харьковский национальный медицинский университет

***Резюме.** Цель работы – выявить возможные отличия клинических проявлений и некоторых лабораторных показателей при изолированном течении хронического панкреатита (ХП) и при его коморбидности с сахарным диабетом типа 2 (СД2). **Материалы и методы.** В исследование включались 62 больных с хроническим панкреатитом на фоне сахарного диабета типа 2, а также 20 больной с изолированным течением хронического панкреатита. Контрольную группу составляли 20 практически здоровых лиц. **Результаты и обсуждение.** Интенсивный болевой синдром преобладал при изолированном течении ХП, умеренный – при ХП и СД2. Боли в левом подреберье доминировали при ХП, а в обеих половинах эпигастральной области - при ХП и СД2. Иррадиация боли по типу «полного пояса» характерна для ХП, по типу «левого полупояса» - для ХП и СД2. Явления кишечной диспепсии преобладали при ХП и СД2. Установлены изменения концентрации апелина-36 и ФНО-α в сыворотке крови у пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания, в частности гиперлипидемия была наиболее выражена в группе коморбидной патологии. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о наличии определенных особенностей клинических проявлений ХП на фоне СД2 в зависимости от фенотипа. Гиперлипидемия обладает плейотропным эффектом на течение ХП, СД2 и сочетание этих патологий, что представляет интерес для дальнейшего изучения и исследования.*

***Ключевые слова:** хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2, гиперлипидемия.*

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой уникальный орган, который благодаря сочетанию инкреторной и экскреторной функций принимает участие во всех физиологических процессах, начиная с пищеварения и заканчивая процессами адаптации [3].

В принципе, любые заболевания ПЖ, в том числе и хронический панкреатит (ХП), имеет смысл рассматривать как заболевания, поражающие и секреторные, и инкреторные отделы органа, а, следовательно, приводящие к нарушению постоянства внутренней среды организма [1,4,6]. Недостаточность эндокринной функции ПЖ клинически проявляется в манифестации метаболических нарушений. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ) (особенно легкой и средней степени тяжести) наблюдается при различных заболеваниях, в том числе при ХП, сахарном диабете, остеопорозе, после операций на желудке и ПЖ, ожирении и других патологических состояниях [3,7,13].

Ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет типа 2 (СД2) — пандемия XXI века. Ожирение сейчас рассматривают как глобальную эпидемию неинфекционного генеза [4]. Связь ожирения и СД2 с заболеваниями ПЖ, в том числе и с ХП, в настоящее время, изучена недостаточно. Данные результатов проведенных исследований весьма противоречивы [9,10,11]. Алгоритм лечения ХП, протекающего на фоне ожирения и СД2, на сегодняшний день не разработан.

Цель исследования — выявить возможные отличия клинических проявлений и некоторых лабораторных показателей при изолированном течении ХП и при его коморбидности с СД2.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 62 больных ХП в сочетании с СД2, которые составили первую группу. Все больные находились на лечении в эндокринологическом и гастроэнтерологическом отделениях КЗОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова, которые являются клинической базой кафедры внутренней медицины №3 Харьковского национального медицинского университета. Возраст больных составлял $55,36 \pm 1,06$ лет. Среди обследованных больных преобладали женщины – их было 46 (65%). Анамнез СД2 от 1 года до 27 лет, а ХП от 0,5 года до 15 лет (табл.1). Также был обследован 20 больных с ХП без СД 2, которые составили вторую группу. Состав этой группы был репрезентативным по возрасту и количеству пробандов мужского и женского пола.

Критерии исключения при проведении исследования: наличие у больных онкологической патологии, тяжелых сопутствующих нефропатий, алкоголизма, хронического калькулезного холецистита, тяжелой кардиальной патологии, наличие нейropsychической патологии, которая могла бы повлиять на комплаенс между пациентом и доктором, отсутствие информационного согласия пациента на участие в исследовании.

Диагноз СД2 формулировался соответственно классификации нарушений гликемии (ВООЗ, 1999) [2,4,14]. Верификация диагноза СД2 основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин).

Диагноз ХП устанавливался на основании жалоб, анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований согласно приказу МОЗ Украины №271 от 13.06.2005г. [4], который был обновлен приказом №638 от 10.09.2014 г. В основе классификации ХП использовалась Международная классификация болезней и причин

смерти 10-го пересмотра (МКБ-10, 1998 г.) (K86.0 Хронический панкреатит) [5,12,13]. Дизайн обследований предусматривал клиничко – лабораторные, биохимические исследования крови, ультразвуковое исследование ПЖ.

Оценку трофологического статуса проводили по рекомендациям ВООЗ (1997) по индексу массы тела (ИМТ). ИМТ определялся по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2(\text{м})$ и измерялся в $\text{кг}/\text{м}^2$.

Концентрацию глюкозы крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом. Концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли трехфазным энзимосвязанным иммуносорбентным сэндвич-методом с использованием набора реактивов «DRG» (Германия). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в цельной крови проводили с использованием тест-системы фирмы «Реагент» (Украина). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: $НОМА-IR = \text{инсулин (инсулин натощак (мкЕд/мл)} * \text{глюкоза натощак (моль/л)} / 22,5$.

Уровень С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови определяли латексным методом при помощи набора «НВЛ Гранум» (Украина). Уровень ФНО- α определялся иммуноферментным методом при помощи набора реактивов «Вектор-бест» (Россия). Уровень аплина-36 (С-терминальный пептид определялся иммуноферментным сэндвич-методом при помощи набора реагентов «RayBio Human/Mouse/Rat Apelin C-Terminus Enzyme Immunoassay Kit, RayBiotech, Inc.»).

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью программы Statistica с использованием t-критерия Стьюдента и методов непараметрической статистики.

Выраженность жалоб и пальпаторной болезненности оценивали с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ) [8]. При этом использовали полуколичественную шкалу:

0 баллов — проявления отсутствуют;

1 балл — проявления минимальные;

2 балла — проявления умеренные;

3 балла — проявления выраженные, либо очень выраженные.

С учетом этой шкалы вычисляли ССТ разных клинических проявлений по формуле: $ССТ = (a + 2b + 3c) / (a + b + c + d)$,

где ССТ — средняя степень тяжести проявлений;

a — количество больных с выраженностью симптомов в 1 балл;

b — количество больных с выраженностью симптомов в 2 балла;

c — количество больных с выраженностью симптомов в 3 балла;

d — количество больных с отсутствием симптомов.

В зависимости от степени тяжести СД2 и компенсации углеводного обмена определялся выбор сахароснижающей терапии. 52 (74%) пациента от общего числа больных СД2 принимали гипогликемические препараты, такие как метформин, глимепирид, гликлазид, лираглутид, ситаглиптин, а 18 (26%) больных находились на комбинированной терапии инсулином в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами. Все исследуемые пациенты СД2 были в субкомпенсированном состоянии углеводного обмена.

Результаты и обсуждение

Основная жалоба, которую предъявляли пациенты обеих групп была абдоминальная боль, которая встречалась у 88 (98%) случаев. Абдоминальная боль имела определенные отличия по уровню интенсивности в исследуемых группах. Так, у 21 (34%) больных первой группы боли были интенсивными, у 18 (29%) – умеренными, у 21 (34%) – минимальной интенсивности. ССТ абдоминальной боли в первой группе определялась 2,0.

Во второй группе интенсивные боли встречались у 12 (60%) пациентов, умеренные – 4 (20%), минимальные – у 4 (20%) пациента. ССТ абдоминальной боли во второй группе составила 2,4.

По продолжительности боли в первой и второй группах преобладал приступообразный тип боли – у 11 (55%) и 32 (52%).

У всех больных имелась тенденция к усилению или появлению боли через 25 – 35 минут после приема пищи, особенно жирной, длительностью 1 – 3 часа, которая встречалась со сходной частотой во всех группах.

По локализации болевого синдрома у пациентов первой группы определялось наличие или появление боли в левом подреберье – у 25 (40%), в левой эпигастральной области – у 7 (11%), в правой эпигастральной области – у 3 (5%) и в обеих половинах эпигастральной области – у 35 (56%) пациента. По характеру иррадиации у пациентов первой группы наблюдалась иррадиация в левую половину грудной клетки – у 16 (26%), в левую поясничную область по типу «левого полупояса» - у 40 (65%), по типу «полного пояса» - у 10 (16%), в левую руку и лопатку – у 2 (3%) и в прекардиальную область – у 2 (3%) пациента. Купирование или уменьшение боли отмечалось максимальное при применении анальгетиков – у 53 (85%), спазмолитиков – у 49 (79%), прикладывании холода на место проекции ПЖ – у 30 (48%), голоде – у 21 (34%), применении ферментных препаратов – у 37 (60%), применении антисекреторных препаратов – у 14 (23%) пациентов.

У пациентов второй группы первенствовали наличие или появление боли в левом подреберье – у 17 (85%), в левой эпигастральной области – у 3 (15%), в правой эпигастральной области – у 2 (10%) и в обеих половинах эпигастральной области – у 5 (25%) пациентов. По характеру иррадиации доминировала иррадиация по типу «полного пояса» - у 16 (80%), в левую поясничную область по типу «левого полупояса» - у 4 (20%), иррадиация в левую половину грудной клетки – у 1 (5%). Болевой синдром купировался или уменьшался прикладыванием холода на место проекции ПЖ – у 15 (75%), применением ферментных препаратов – у 13 (65%), антисекреторных препаратов – у 6 (30%), применением анальгетиков – у 4 (20%) пациентов.

По характеру диспептического синдрома у пациентов первой группы доминировали проявления кишечной диспепсии, в виде метеоризма, урчания, кашицеподобного учащенного стула, которые встречались в среднем у 36 (58%) пациентов. Во второй группе со сходной частотой встречались и проявления желудочной и кишечной диспепсий – у 12 (60%) и 10 (50%) пациентов, соответственно.

Клинические проявления ВНПЖ в виде кашицеподобного стула 2 – 3 раза в сутки, «большого панкреатического стула», лиентереи, снижение массы тела, проявлений гиповитаминозов, вздутие и урчание в животе, развивались значительно чаще в первой группе у 18 (29%) больных, чем во второй группе – 5 (25%) пациентов.

Клинические проявления астено-невротического синдрома, в виде общей слабости, снижения работоспособности, головных болей, повышенной утомляемости, преобладали в обеих группах, ССТ этих проявлений составили – 1,32 и 1,39, соответственно.

При физикальном осмотре состояние больных всех групп отмечалось относительно удовлетворительное. На коже груди, спины и живота определялся симптом «красных капелек» - у 31 (34%) , сухость и шелушение кожи – у 43 (47%), признаки глоссита и стоматита – у 29 (32%) среди больных всех групп.

При проведении поверхностной пальпации чувствительность или болезненность в проекции ПЖ определялась у 32 (35%) больных, а при глубокой пальпации — у всех больных. Чаще всего при глубокой пальпации имела место болезненность в зоне Шоффара, то есть в проекции головки ПЖ — у 16 (26%) пациентов первой группы, 18 (90%) больных второй группы. Реже определялась болезненность преимущественно в зоне М.М. Губергриц—Скульского, то есть в проекции тела и хвоста ПЖ — у 12 (19%) больных первой группы, и у 5 (25%) больных второй группы. В проекции всей ПЖ имела место болезненность у 3 (5%) больных первой группы, и у 3 (15%) группы сравнения. ССТ пальпаторной болезненности в проекции ПЖ составила 1,32, и 1,42, соответственно.

При изучении дополнительных объективных симптомов было выявлено, что болезненность доминировала в точке Дежардена у 45 (73%) и 14 (70%) больных обеих групп.

В результате исследования выявлено, что выраженность болевого синдрома у больных с сочетанным течением ХП и СД2 имеет явные различия. Наиболее выраженный болевой синдром имел место у больных с изолированным течением ХП, наименее выраженный – у пациентов с сочетанным течением ХП и СД2.

При изолированном течении ХП два типа боли распределялись приблизительно равномерно, однако для ХП и СД2 был более характерен приступообразный тип абдоминальной боли.

Для ХП и СД2 характерна локализация боли в обеих половинах эпигастральной области, с иррадиацией по типу «левого полупояса», купирующиеся приемом анальгетиков и ферментных препаратов. Для изолированного течения ХП характерны боли в левом подреберье, с иррадиацией по типу «полного пояса», купирующиеся прикладыванием холода на место проекции ПЖ и применением ферментных препаратов.

Для ХП и СД2 характерны явления кишечной диспепсии. А у больных с изолированным течением ХП проявления желудочной и кишечной диспепсий встречались со сходной частотой.

Клинические проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ развивались значительно чаще при ХП с СД2, чем при изолированном течении ХП.

Наибольшая пальпаторная болезненность в зоне проекции головки ПЖ наблюдается при изолированном ХП, чем при ХП и СД2, а также почти в четверти случаев отмечается болезненность в местах проекции тела и хвоста ПЖ.

Показатели ГКН были достоверно выше у пациентов первой группы в сравнении с пациентами второй группы и группы контроля ($p < 0,05$) (табл. 1). В ходе исследования установлено, что максимальные значения НОМА-IR, инсулина и С-пептида (табл. 1) имели место у пациентов первой группы в сравнении с показателями второй группы и группы сравнения, что указывает на прогрессирование инсулинорезистентности в условиях гиперинсулинемии, связанной с наличием СД2. Достоверное повышение HbA_{1c} у пациентов первой группы в сравнении со второй группой и группой контроля ($p < 0,05$) свидетельствует о неудовлетворительной компенсации углеводного обмена (табл. 1).

Таблица 1. Показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности в группах обследованных больных (M ± SD)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Первая группа ХП+СД2 (n=62)	Вторая группа ХП (n=20)	p
------------	---------------------------	-----------------------------	-------------------------	---

НОМА-IR	1,65 ± 0,54	5,1 ± 0,36	2,23 ± 0,27	p<0,05
Инсулин, мкЕД/мл	5,59 ± 2,14	12,5 ± 0,6	8,78 ± 0,15	p<0,05
ГКН, моль/л	4,18 ± 0,18	9,0 ± 0,23	5,22 ± 0,14	p<0,05
НbA_{1c}	4,61 ± 0,02	7,4 ± 0,13	5,34 ± 0,16	p<0,05
С-пептид, нг/мл	0,46 ± 0,23	1,21 ± 0,74	0,84 ± 0,53	p<0,05

Во всех группах установлено достоверное повышение уровней апелина-36 и ФНО- α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Наибольшее увеличение в 2,2 и 4,9 раза, соответственно, (p<0,05) наблюдалось при сочетании ХП и СД2 (табл. 2). У пациентов первой и второй групп установлена положительная корреляционная взаимосвязь апелина-36 с НОМА-IR ($r_1 = 0,73$; $r_2 = 0,36$; p<0,05), уровнем ГКН ($r_1 = 0,61$; p<0,05), ИМТ ($r_1 = 0,64$; p<0,05), инсулином ($r_1 = 0,79$; $r_2 = 0,75$; p<0,05) и НbA_{1c} ($r_1 = 0,70$; $r_2 = 0,32$; p<0,05), что подтверждает его участие в развитии и формировании инсулинорезистентности [14]. В нашем исследовании была выявлена высокая активность адипоцитокинов, таких как апелин-36 и ФНО- α , как при изолированном ХП, так и при сочетанном течении ХП и СД2, что подтверждается достоверными взаимосвязями между их уровнями в исследуемых группах ($r_1 = 0,56$; $r_2 = 0,67$; p<0,05). У пациентов первой и второй групп установлена положительная корреляционная взаимосвязь ФНО- α с НОМА-IR ($r_1 = 0,69$; p<0,05), уровнем ГКН ($r_1 = 0,67$; p<0,05), ИМТ ($r_1 = 0,68$; p<0,05), инсулином ($r_1 = 0,83$; $r_2 = 0,71$; p<0,05) и НbA_{1c} ($r_1 = 0,70$; $r_2 = 0,32$; p<0,05), что подтверждает мнение о том, что степень инсулинорезистентности и компенсации СД2 ассоциируется с гиперадипоцитокинемией, что усугубляется при коморбидности [12].

Таблица 2. Показатели маркеров воспаления и адипоцитокинов в группах обследованных больных (M ± SD)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Первая группа ХП+СД2 (n=62)	Вторая группа ХП (n=20)	p
Апелин-36, пг/мл	171 ± 8,2	369 ± 17,1	271,3 ± 11,1	p<0,05
ФНО-α, пкг/мл	17,2 ± 1,2	85,8 ± 7,5	43,7 ± 8,6	p<0,05
СРП, мг/л	0,25 ± 0,18	9,19 ± 1,23	2,83 ± 1,14	p<0,05

Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных ($p < 0,05$) (табл. 2). Наибольшее увеличение показателей СРП наблюдалось у пациентов с коморбидной патологией ($p < 0,05$) и коррелировало с ИМТ ($r = 0,45$; $p < 0,05$), уровнем ГКН ($r = 0,46$; $p < 0,05$), индексом НОМА-IR ($r = 0,47$; $p < 0,05$). По мере увеличения ИМТ регистрировалось достоверное увеличение апелина-36, ФНО- α и СРП ($p < 0,05$), что связано с активацией системного воспаления.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о наличии определенных особенностей клинических проявлений ХП на фоне СД2 в зависимости от фенотипа. Знания этих особенностей помогут в выборе адекватного лабораторно-инструментального обследования, постановке диагноза и назначении необходимой терапии, что в дальнейшем приведет к повышению качества жизни больных СД2, уменьшению трат на диагностику и лечение, уменьшению частоты и длительности пребывания больных в стационаре. Перспективы дальнейших исследований в расширении выявления особенностей клинических проявлений ХП на фоне СД2 и в разработке схем диагностики и медикаментозной терапии сочетанного течения ХП и СД2.

Список литературы:

1. Галаева Т.В. Роль гипергликемии и нарушения обмена глюкозы как фактора развития синдрома инсулинорезистентности / Т.В. Галаева, Т.А. Крячок, Л.Л. Вавилова [и др.] // Укр. кардиол. журнал.- 2009.- №3.- С. 51-62.
2. Гриневич В.Б. Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клиничко-инструментальные проявления и подходы к терапии) / В.Б. Гриневич, С.Н. Мехтиев, В.А. Ратников [и др.].- Спб, 2006.- 31 с.
3. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин.- Донецк: Лебедь, 2011.- 464 с.
4. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит.- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 13.06.2005 № 271.- 4 с.
5. Комаров Ф.І. Керівництво по гастроентерології / Під ред. Ф. І. Комарова, С.І. Рапопорта. - М.: Медичне інформаційне агентство. – 2010. – С. 98-128.
6. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых / И.А. Комиссаренко // Клин. Геронтология.- 2009.- №1.- С. 29-38.
7. Мартинчук А.А. 13С-Амілазний дихальний тест у діагностиці зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих з ожирінням /

- А.А. Мартинчук, О.С. Ларін, С.М. Ткач // Клін. Ендокринологія та ендокрин. Хірургія.- 2006.- №4.- С. 45-48.
8. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Е.Ю. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко // Донецк: Папакица Е.К.-2006.- 214 с.
 9. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз. Атероматоз и атеросклероз / В.Н. Титов.- Тверь.- 2008.- 189 с.
 10. 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.
 11. Юрьева А.В. Корреляционные связи между клиническими, лабораторными и инструментальными данными у больных хроническим панкреатитом на фоне постхолецистэктомического синдрома и повышенной массы тела // Укр. Мед. Альманах.- 2008.- №4.- С. 199-203.
 12. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis / Zhuan Liao, Gang Jin [et al.] // J. Interv. Gastroenterol.- 2013.- № 3(4).- P. 133–136.
 13. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr.- Bremen: UNI-MED.- 2010.- 91 p.
 14. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines / C. Tsigos, V. Hainer, A. Basdevant [et al.] // Obesity Facts.- 2008.- Vol. 1, No 2.- P. 106-116.