

Углеводный обмен у пациентов после панкреатодуоденальной резекции

А.С. Аметов^{1,2}, А.В. Шабунин^{1,2}, Е.Ю. Пашкова^{1,2}, М.М. Тавобиллов^{1,2}, А.А. Карпов², И.И. Голодников^{1✉}, golodnikov@fbm.msu.ru, К.А. Амикишиева¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

Резюме

Введение. Резекция поджелудочной железы относится к распространенному варианту оперативного лечения хронических заболеваний поджелудочной железы. Сахарный диабет (СД), развивающийся в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе, относится к специфическому типу – панкреатогенному. Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов после оперативного вмешательства в объеме панкреатодуоденальной резекции (ПДР) проведено ретроспективное одноэтапное одноцентровое исследование.

Цель – оценить состояние углеводного обмена у пациентов после оперативного вмешательства в объеме ПДР.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе Городской клинической больницы имени С.П. Боткина (Москва). Выбрано 70 историй болезни пациентов, которым была проведена ПДР. Причинами ее проведения стали рак головки поджелудочной железы (55 чел.), хронический панкреатит (7 чел.), хронический калькулезный панкреатит (8 чел.). Проанализированы данные о возрасте, поле, дате проведения оперативного вмешательства, уровне гликемии до и после операции, а также С-пептида, инсулина и гликированного гемоглобина.

Результаты. Из 70 чел. первоначальной группы СД до операции был диагностирован у 8 чел., или 11,5% от всей выборки. Показатели углеводного обмена достоверно не различались между собой. Однако уровень С-пептида снизился у всех пациентов, при этом в группе пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы, несмотря на снижение С-пептида, уровень гликемии натощак также снизился.

Заключение. Если до операции СД был диагностирован у 11,5% пациентов, то после нее этот диагноз установлен у 23,6%. Несвоевременное выявление СД ухудшает не только качество жизни пациентов, но и общий прогноз, заболеваемость, переносимость химиотерапии. Очевидно, что в алгоритм послеоперационного наблюдения необходимо включать регулярный контроль гликемии и гликированного гемоглобина хотя бы 1 раз в год при нормогликемии с целью ранней диагностики нарушений углеводного обмена и назначения терапии.

Ключевые слова: поджелудочная железа, сахарный диабет, панкреатодуоденальная резекция, углеводный обмен, глюкоза

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания Городской клинической больницы имени С.П. Боткина на 2021–2022 гг. за счет средств бюджета г. Москвы.

Для цитирования: Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Тавобиллов М.М., Карпов А.А., Голодников И.И., Амикишиева К.А. Углеводный обмен у пациентов после панкреатодуоденальной резекции. *Медицинский совет.* 2022;16(14):120–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-120-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Carbohydrate metabolism in patients after pancreatoduodenal resection

Alexandr S. Ametov^{1,2}, Alexey V. Shabunin^{1,2}, Evgeniya Yu. Pashkova^{1,2}, Mikhail M. Tavobilov^{1,2}, Alexey A. Karpov², Ivan I. Golodnikov^{1✉}, golodnikov@fbm.msu.ru, Ksenya A. Amikishieva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Introduction. Pancreatic resection is a common surgical treatment option for chronic pancreatic diseases. Diabetes mellitus, which develops as a result of surgical interventions on the pancreas, belongs to a specific type – pancreatogenic. To assess the state of carbohydrate metabolism in patients after surgery in the volume of pancreatoduodenal resection (PDR), a retrospective single-stage single-center study was performed.

Aim. Assessment of the state of carbohydrate metabolism in patients after surgery in the volume of PDR.

Materials and methods. In Botkin City Clinical Hospital 70 case histories of patients who underwent PDR were selected. The reason for the PDR was pancreatic head cancer (55 people), chronic pancreatitis (7 people), chronic calculous pancreatitis (8 people). Data on age, gender, date of surgery, glycemia levels before and after surgery, as well as C-peptide, insulin, and HbA1c were analyzed.

Results. Out of 70 people in the initial group, diabetes mellitus was diagnosed before surgery in 8 people or in 11.5% of the entire sample. Indicators of carbohydrate metabolism did not differ significantly from each other. However, the level of C-peptide decreased in all patients, while in the group of patients with malignant tumors of the pancreas, despite the decrease in C-peptide, the level of fasting glycemia also decreased.

Conclusion. If before the operation diabetes mellitus was diagnosed in 11.5% of patients, then after the operation the diagnosis of diabetes mellitus was established in 23.6%. Late detection of diabetes mellitus worsens not only the quality of life of patients, but also the overall prognosis, morbidity, and tolerability of chemotherapy. Obviously, the postoperative monitoring algorithm should include regular monitoring of glycemia, glycosylated hemoglobin at least once a year with normoglycemia in order to early diagnose carbohydrate metabolism disorders and prescribe therapy.

Keywords: pancreas, diabetes mellitus, pancreatoduodenal resection, carbohydrate metabolism, glucose

Financing: The study was carried out within the framework of the state task of the Botkin City Clinical Hospital for 2021–2022 at the expense of the Moscow city budget.

For citation: Ametov A.S., Shabunin A.V., Pashkova E.Yu., Tavobilov M.M., Karpov A.A., Golodnikov I.I., Amikishieva K.A. Carbohydrate metabolism in patients after pancreatoduodenal resection. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):120–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-120-126>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Поджелудочная железа является уникальным органом, обладающим как внешне-, так и внутреннесекреторной функцией. Панкреатические островки, или островки Лангерганса, диффузно разбросаны по поджелудочной железе, в них сосредоточены α -, β -, δ - и PP-клетки, секретирующие гормоны глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический полипептид, основной задачей островковых клеток является поддержание гомеостаза глюкозы.

Панкреатические островки составляют около 4,49% всего объема поджелудочной железы (0,94% в головке, 0,97% в шейке, 1,41% в теле, 1,41% в хвосте). Размеры островков колеблются от 75 до 500 мкм, а их общее число составляет от 208 000 до 1 760 000, при этом общая масса достигает 2,4–4,5 г [1]. На β -клетки приходится 60% от общего пула островковых клеток [2].

Ацинарные клетки составляют основную массу поджелудочной железы, а именно ее экзокринную часть. Они секретируют ряд ферментов: амилазу, липазу, эластазу, трипсин и хемотрипсин, участвующих в пищеварении.

Очевидно, что резекция поджелудочной железы, сопровождающаяся уменьшением объема ткани органа, может приводить к различным вариантам нарушения углеводного обмена и дефициту ряда нутриентов [3].

Резекция поджелудочной железы относится к распространённому варианту оперативного лечения хронических заболеваний поджелудочной железы, в первую очередь новообразований (доброкачественных, пограничных и злокачественных), а также хронического панкреатита. Основными вариантами резекции являются панкреатодуоденэктомия (панкреатодуоденальная резекция – ПДР) – операция Уиппла, дистальная и центральная резекция.

Сахарный диабет (СД), развивающийся в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе, относится к специфическому типу – панкреатогенному, или типу 3с [4, 5].

Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов после оперативного вмешательства в объеме ПДР на базе Городской клинической больницы имени С.П. Боткина (Москва, ГКБ им. С.П. Боткина) проведено ретроспективное одномоментное одноцентровое исследование, результаты которого представлены далее.

Цель исследования – оценить состояние углеводного обмена у пациентов после оперативного вмешательства в объеме ПДР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ГКБ им. С.П. Боткина.

Время исследования. Были отобраны истории болезни пациентов, проходивших лечение с 01.06.2015 по 31.12.2021 г. Обследование пациентов проводилось во время пребывания в стационаре.

Критерии включения: хирургическое вмешательство в объеме ПДР в анамнезе.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Дизайн исследования

Ретроспективное одномоментное одноцентровое исследование.

Методы

За указанный период собрана база историй болезни пациентов, которым было проведено хирургическое вмешательство на поджелудочной железе в объеме ПДР.

Проанализированы данные о возрасте, поле, дате проведения оперативного вмешательства, уровне гликемии до операции, а также С-пептида, инсулина и гликированного гемоглобина (HbA1c) при наличии данных. Затем пациенты были приглашены для дополнительного обследования на наличие нарушений углеводного обмена, параллельно все пациенты были проверены по базе ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система, поиск необходимых данных лабораторной диагностики и анамнеза).

Статистический анализ

Для каждой характеристики и критерия были определены следующие статистические параметры: среднее и стандартное отклонение. Для проверки распределений на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова – Смирнова, уровень значимости – 0,05. Для проверки различия значений выборок использовались критерий Манна – Уитни для непараметрических данных, критерий χ^2 – для бинарных данных, для параметрических – Т-критерий Стьюдента для независимых выборок, уровень значимости – 0,05. Значения указаны согласно следующему формату: среднее \pm стандартное отклонение – для параметров, распределенных нормально, медиана и 25% и 75% процентиля – для параметров, распределенных ненормально. Расчет производили в программе IBM SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика исследуемой популяции

Выбрано 70 историй болезни пациентов, проходивших лечение в ГКБ им. С.П. Боткина, которым была проведена ПДР. Возрастно-половая характеристика полученной выборки представлена в *табл. 1*.

Промежуток между лабораторными данными на момент операции и их повторным определением составил 24 мес. (12; 24). После оперативного вмешательства умер-

● **Таблица 1.** Возрастно-половая характеристика обследованных пациентов

● **Table 1.** Age and sex characteristics of the examined patients

Характеристика	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	36/34 (49/51%)
Возраст, лет	58 (51,25; 64)
ИМТ, кг/м ²	23,4 \pm 3,5

Примечание. Данные представлены в формате среднего \pm стандартного отклонения (для параметров, распределенных нормально) или медианы и 25% и 75% процентиля (для параметров, распределенных ненормально).

● **Таблица 2.** Уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, С-пептида по всей выборке и в группах до и после операции

● **Table 2.** The level of glucose, HbA1c, C-peptide in the entire sample and in groups before and after intervention

Показатель	Вся выборка		Группа «рак/опухоль поджелудочной железы»		Группа «хронический панкреатит»		Группа «хронический калькулезный панкреатит»	
	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (5,41; 7,5)	5,93 (4,82; 6,5)	6,3 (5,51; 7,41)	5,56 (4,82; 6,3)	5,89 (5,16; 11,48)	5,51 (3,48; 7,2)	7,6 (4,15; 8,98)	6,3 (5,44; 9,2)
С-пептид, нг/мл	1,39 (1,09; 3,34)	1,19 (0,74; 1,63)	1,5 (1,2; 3,53)	1,19 (0,9; 1,58)	-	-	-	-
Гликированный гемоглобин, %	-	6,1 (5,6; 7,83)	-	5,7 (5,2; 6,2)	-	7,0 (5,8; 7,0)	-	7,7 (6,2; 9,4)
Инсулин, мкМЕ/мл	-	5,25 (3,7; 8,36)	-	5,16 (3,5; 6,23)	-	-	-	-

Примечание. Данные представлены в формате среднего \pm стандартного отклонения (для параметров, распределенных нормально) или медианы и 25% и 75% процентиля (для параметров, распределенных ненормально).

ли 29 чел., средняя продолжительность жизни после оперативного вмешательства в этой группе составила 23 мес. Все умершие пациенты имели исходный диагноз «рак поджелудочной железы».

Наиболее распространенной причиной проведения ПДР стал рак головки поджелудочной железы (55 чел.), хронический панкреатит (7 чел.), хронический калькулезный панкреатит (8 чел.).

Углеводный обмен

Был оценен уровень глюкозы, HbA1c, С-пептида и инсулина натощак исходно (при наличии данных в истории болезни) и в момент проведения исследования (*табл. 2*).

Значения оцениваемых показателей достоверно не различаются между группами до и после ПДР. Сравнение групп «рак/опухоль поджелудочной железы», «хронический панкреатит» и «хронический калькулезный панкреатит» между собой не проводили ввиду недостаточного количества данных. Имеется отчетливая тенденция снижения уровня С-пептида и глюкозы до и после ПДР во всей выборке (*рис. 1*), однако необходимый уровень достоверности не был получен, вероятнее всего, из-за малого объема выборки.

Из 70 чел. первоначальной группы СД до операции был диагностирован у 8, или 11,5% от всей выборки.

В системе ЕМИАС были зарегистрированы 55 пациентов, лабораторные данные и (или) консультации присутствовали у 31 чел. Из них СД был диагностирован у 13 чел., у 18 – нормогликемия, у 24, несмотря на периодическое обследование в поликлинике, уровень глюкозы или HbA1c после операции ни разу не определялся.

Из 13 пациентов с установленным диагнозом СД сахароснижающие препараты получали 9. Наиболее распространенным вариантом лечения стала инсулинотерапия в базис-болюсном режиме – 4 чел., а наиболее распространенным пероральным препаратом стал метформин в средней дозе 1500 мг/сут. Ни у кого из обследованных на фоне проводимой терапии не было достигнуто компенсации заболевания.

42 пациента с нормогликемией или отсутствием данных о состоянии углеводного обмена были приглашены

● **Рисунок 1.** Изменение уровня базального С-пептида и глюкозы в группе панкреатодуоденальной резекции до и после оперативного вмешательства

● **Figure 1.** Changes in the level of basal C-peptide and glucose in the pancreatoduodenal resection group before and after surgical intervention



● **Таблица 3.** Распространенность нарушений углеводного обмена

● **Table 3.** The prevalence of disorders of carbohydrate metabolism

Вид нарушения углеводного обмена	Количество пациентов, n (%)
Норма	6 (40%)
Нарушенная гликемия натощак	2 (13%)
Нарушенная толерантность к глюкозе	6 (40%)
Сахарный диабет	1 (7%)
Итого	15 (100%)

на прием для проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), из них 15 явились на прием. По данным ОГТТ, у 6 (40%) нарушений углеводного обмена не выявлено, причем все пациенты с нормогликемией оперированы по поводу рака поджелудочной железы. Из оставшихся 9 чел. у 1 диагностирован СД и у 8 (53%) предиабет. При этом СД и нарушенная толерантность к глюкозе выявлены у пациентов, оперированных по поводу хронического панкреатита (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема нарушения контроля глюкозы крови у пациентов после ПДР особенно актуальна в связи с ростом количества проводимых операций, а также увеличением продолжительности жизни пациентов. Высококчувствительные методы визуализации позволяют рано выявлять различные образования поджелудочной железы – как злокачественные, так и доброкачественные. За счет своевременной диагностики большее количество опухолей стали доступны резекции, что позволяет улучшить качество жизни. Выживаемость прооперированных пациентов также возросла благодаря ряду факторов: ранней диагностике, совершенствованию хирургических методик, развитию высокоспециализированных центров хирургии поджелудочной железы и внедрению новых химиотерапевтических препаратов [6].

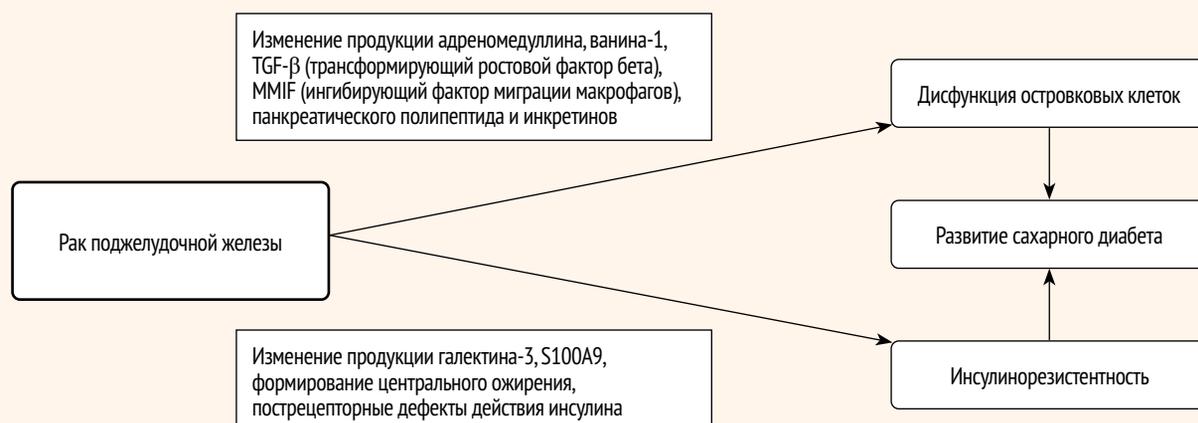
N. Ewald и R.G. Bretzel предложили диагностические критерии панкреатогенного СД, включающие повышение HbA1c более 6,5% в сочетании с данными гликемии натощак / ОГТТ, согласно критериям Американской диабетологической ассоциации, в сочетании с дефицитом внешнесекреторной функции поджелудочной железы (содержание фекальной эластазы в кале менее < 200 мкг/г) и структурными изменениями поджелудочной железы по данным визуализирующих методов исследования при отсутствии органоспецифических аутоантител [7]. Несмотря на отсутствие клинических рекомендаций по скринингу и ведению панкреатогенного СД, очевидны его отличия от СД 1-го и 2-го типа. Показано более лабильное течение данного типа СД с высокой вариабельностью гликемии вследствие относительного дефицита инсулина, глюкагона и панкреатического полипептида [8]. Так, контррегуляторный ответ на гипогликемию снижен за счет дефицита глюкагона, а абсорбция глюкозы может быть непредсказуемой из-за снижения экзокринной функции. При этом возрастает периферическая чувствительность к инсулину, что связывают со снижением циркулирующих свободных жирных кислот из-за уменьшения абсорбции жира в тонкой кишке.

Естественное течение СД в исходе резекции поджелудочной железы также отличается от классического СД 2-го типа. Отмечено, что у таких пациентов чаще и раньше возникает потребность в инсулинотерапии, при этом при декомпенсации они не склонны к кетоацидозу. Тем не менее пациентам с дебютом заболевания необходимо разяснять симптомы гипергликемии и острой декомпенсации СД [9].

На основании данных литературы известно, что существуют три основных фактора, влияющих на риск развития СД в послеоперационном периоде: объем резецированной ткани, патологический процесс, по поводу которого проведено оперативное лечение, вариант резекции (проксимальная или дистальная).

В одном из исследований оценены исходы у 190 пациентов, не имевших СД до операции. 135 пациентам проведена ПДР, а 55 – дистальная резекция (ДР). Уровень HbA1c до операции не различался у пациентов обеих групп и составил 5,7% в первой и 5,8% во второй ($p = 0,372$). Около 10% пациентов каждой группы имели семейный анамнез СД у родственников первой степени родства. После операции СД возникал чаще в группе ДР (31%), чем в группе ПДР (18%), хотя различие не достигло статистической значимости ($p = 0,053$). СД после ДР возникает раньше (медиана 6 мес., 0–60 мес.), по сравнению с пациентами, перенесшими ПДР (медиана 9 мес., 0–64 мес.). При анализе долгосрочных исходов впервые выявленный СД через 3 года после ДР диагностируется у 35% пациентов, а через 5 лет – у 43%, у пациентов после ПДР показатели составили 16% через 3 года и 18% через 5 лет соответственно ($p = 0,04$). При анализе лекарственной терапии выяснилось, что только 7% в группе ПДР и 4% в группе ДР нуждались в инсулинотерапии, диетотерапия применялась у 4 и 7% пациентов соответственно, остальные получали пероральные сахароснижающие препараты, преимущественно метформин [10].

● **Рисунок 2.** Механизм развития сахарного диабета при раке поджелудочной железы
 ● **Figure 2.** Mechanism of development of diabetes mellitus in pancreatic cancer



В другом исследовании оценивалось влияние объема резецированной ткани на риск ранней послеоперационной гипергликемии у пациентов с доброкачественными новообразованиями поджелудочной железы или хроническим панкреатитом. В группу включили 171 пациента со следующими диагнозами: 37 – солидные псевдопапиллярные опухоли, 35 – внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, 14 – муцинозные цистаденомы, 7 – серозные цистаденомы, 22 – нефункционирующие нейроэндокринные опухоли, 3 – шванномы, 53 – хронический панкреатит с формированием псевдокист или некупирующимся болевым синдромом.

У всех пациентов оценивался уровень гликемии исходно за 7 дней до операции и в послеоперационном периоде на 1–3-й день ежедневно и далее 1 раз в 3 дня до 14-го дня. На основании среднего уровня послеоперационной гликемии пациенты были разделены на 3 группы: нормогликемия (менее 6,1 ммоль/л натощак), нарушенная гликемия натощак (6,1–7,0 ммоль/л) и гипергликемия (более 7 ммоль/л). У всех пациентов исходно не было нарушений углеводного обмена. Объем резецированной паренхимы вычисляли, используя данные компьютерной томографии поджелудочной железы до и после операции, и по этому критерию разделили пациентов на 5 групп: с удалением < 30%, 30–39%, 40–49%, 50–59%, и ≥ 60% объема железы. Объем оперативного вмешательства также различался: у 71 пациента – дистальная резекция, у 61 – ПДР, у 25 – дуоденсохраняющая резекция головки поджелудочной железы, у 11 – энуклеация опухоли, у 3 – центральная резекция. В отношении предоперационной гликемии различий между группами доброкачественных опухолей и хронического панкреатита не было, гликемия составила 5,0 и 5,25 ммоль/л соответственно ($p = 0,162$). В послеоперационном периоде в обеих группах показатели гликемии были статистически значимо выше, чем исходно – 7,12 и 7,93 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$), при этом в группе хронического панкреатита гликемия была значимо выше ($p = 0,01$). Более высокие значения в группе хронического панкреатита ожидаемы,

поскольку при этом заболевании вся паренхима железы вовлечена в хронический воспалительный процесс, а при доброкачественных опухолях она интактна. Выявлена линейная корреляция между объемом удаленной паренхимы (< 30%, 30–39%, 40–49%, 50–59% и ≥ 60%) и уровнем гликемии ($R = 0,691$, $p < 0,001$). Показано, что наибольший риск гипергликемии отмечается у пациентов с резекцией более 40% паренхимы железы ($AUC = 0,898$, $p < 0,001$) [6].

Особый интерес представляет развитие гипергликемии у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы. Известно, что СД может быть первым проявлением рака поджелудочной железы и манифестирует в среднем за 2–3 года до его диагностики [11]. В крупном когортном исследовании, включавшем 2,3 млн граждан Израиля, риск диагностики рака поджелудочной железы в первый год после установления диагноза СД был значимо повышен среди как мужчин, так и женщин (отношение шансов 15,24 и 13,88 соответственно) [12]. Два других метаанализа также продемонстрировали повышение риска выявления рака поджелудочной железы в 5–7 раз в течение первого года после установления диагноза СД [13, 14].

Гипотеза о том, что при раке поджелудочной железы деструкция островков опухолевой массой приводит к развитию гипергликемии, признана несостоятельной, поскольку СД возникает даже при наличии опухоли, не визуализируемой современными методами обследования [15]. Также известно, что после удаления части железы с опухолью углеводный обмен часто улучшается [16].

Уже первые исследования, проведенные в 1990-х гг., показали, что при СД, обусловленном раком поджелудочной железы, отмечается выраженная инсулинорезистентность [17]. Тогда же отмечено, что резекция опухоли зачастую способствует улучшению метаболизма глюкозы [18]. Последние исследования показали, что инсулинорезистентность может быть обусловлена пострецепторными дефектами действия инсулина, преимущественно связанными с путями синтеза и накопления гликогена [19].

В другом исследовании показано, что при раке поджелудочной железы повышена экспрессия галектина-3, который способствует развитию инсулинорезистентности [20]. Одним из ключевых факторов развития гипергликемии является дисфункция островковых клеток, выявлено изменение морфологии островков при раке поджелудочной железы. Показано уменьшение плотности островковых клеток, уменьшение количества α - и β -клеток, а также экспрессии амилина по сравнению со здоровыми или больными СД 2-го типа [21]. Также есть экспериментальные данные, что аденомедуллин, в большом количестве выделяемый экзосомами опухолевых клеток, подавляет продукцию инсулина β -клетками [22].

Помимо этого, описан ряд других факторов и сигнальных молекул, предрасполагающих к гипергликемии (рис. 2).

В нашем исследовании уровень С-пептида снизился у всех пациентов, хотя это снижение не достигло статистической значимости. При этом в группе пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы, несмотря на снижение С-пептида, уровень гликемии натощак снизился.

Тенденция к улучшению показателей гликемии или их нормализация при впервые выявленном СД у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы в послеоперационном периоде ранее была описана рядом авторов [23–26]. При этом впервые выявленный СД диагностируется у 15–20% пациентов, перенесших ПДР [25, 26], а при проведении ОГТТ или внутривенного стимулирующего теста глюкозоном распространенность СД и предиабета возрастает до 40% [27].

В группе пациентов с хроническим калькулезным панкреатитом, имевших до операции более высокие показатели гликемии по сравнению с группой опухолей, в послеоперационном периоде отмечено повышение показателей гликемии. Связано это с тем, что хронический панкреатит, являясь доброкачественным воспалительным процессом, тем не менее ведет к постоянному повреждению

паренхимы железы, приводящему к ее атрофии с течением времени. В хронический воспалительный процесс неизбежно вовлекаются и островковые клетки.

При обследовании пациентов через несколько лет после операции (в нашем исследовании медиана составила 24 мес. (12; 24)) отмечается значительный рост числа пациентов с нарушениями углеводного обмена. Если до операции СД был диагностирован у 11,5% пациентов, то после нее этот диагноз установлен у 23,6%. При этом при тщательном обследовании группы пациентов с нормогликемией или не имевших данных об уровне глюкозы крови выявлено, что у 60% из них присутствует СД или предиабет. Как и следовало ожидать, более тяжелые нарушения углеводного обмена отмечены в группе хронического панкреатита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные поднимают важнейший вопрос послеоперационного ведения пациентов после ПДР и согласуются с данными зарубежных исследователей. Традиционно пациентов наблюдает команда специалистов в составе хирурга, гастроэнтеролога и, в случае диагноза рака поджелудочной железы, онколога/химиотерапевта, у которых, как правило, отсутствует настороженность в отношении развития гипергликемии. Следует помнить, что несвоевременное выявление СД ухудшает не только качество жизни пациентов, но и общий прогноз, заболеваемость, переносимость химиотерапии. Очевидно, что в алгоритм послеоперационного наблюдения необходимо включать регулярный контроль гликемии, HbA1c и проведение ОГТТ хотя бы 1 раз в год при нормогликемии с целью ранней диагностики нарушений углеводного обмена и назначения терапии.



Поступила / Received 15.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2022

Принята в печать / Accepted 07.07.2022

Список литературы / References

- Щастный А.Т. *Хирургическая панкреатология*. Витебск: Витебский государственный медицинский университет; 2017. 99 с. Режим доступа: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/17778/1/Shchastnyj-AT_Khirurgicheskaja_pankreatologija_2017.pdf.
- Shchastny A.T. *Surgical pancreatology*. Vitebsk: Vitebsk State Medical University; 2017. 99 p. (In Russ.) Available at: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/17778/1/Shchastnyj-AT_Khirurgicheskaja_pankreatologija_2017.pdf.
- Ionescu-Tirgoviste C., Gagniuc P.A., Gubceac E., Mardare L., Popescu I., Dima S., Militaru M. A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Sci Rep*. 2015;5:14634. <https://doi.org/10.1038/srep14634>.
- Wu L., Nahm C.B., Jamieson N.B., Samra J., Clifton-Bligh R., Mittal A., Tsang V. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(5):396–406. <https://doi.org/10.1111/cen.14168>.
- Hillson R. Pancreatitis, pancreatic cancer, and diabetes. *Pract Diab*. 2016;33:77–78. <https://doi.org/10.1002/pdi.2006>.
- Ewald N., Kaufmann C., Raspe A., Kloer H.U., Bretzel R.G., Hardt P.D. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–342. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2260>.
- Wen K., Cen C., Wu L., Huang M., Yang H., Yue X. et al. Relationship between pancreatic parenchyma loss and early postoperative hyperglycemia in patients with benign pancreatic diseases. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(9):4210–4217. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03061-4>.
- Ewald N., Bretzel R.G. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):203–206. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.017>.
- Maeda H., Hanazaki K. Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *Pancreatol*. 2011;11(2):268–276. <https://doi.org/10.1159/000328785>.
- Wynne K., Devereaux B., Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(2):346–354. <https://doi.org/10.1111/jgh.14451>.
- Burkhardt R.A., Gerber S.M., Tholey R.M., Lamb K.M., Somasundaram A., McIntyre C.A. et al. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(2):217–225. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2669-z>.
- Roy A., Sahoo J., Kamalanathan S., Naik D., Mohan P., Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol*. 2021;27(30):4939–4962. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i30.4939>.
- Dankner R., Boffetta P., Balicer R.D., Boker L.K., Sadeh M., Berlin A. et al. Time-dependent risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults. *Am J Epidemiol*. 2016;183(12):1098–1106. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv290>.
- Batabyal P., Vander Hoorn S., Christophi C., Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2453–2462. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3625-6>.

14. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W. et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1928–1937. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.003>.
15. Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher J.G., Chari S.T. Resectability of pre-symptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2157–2163. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01480.x>.
16. Pannala R, Leirness J.B., Bamlet W.R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134(4):981–987. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.039>.
17. Permert J, Adrian T.E., Jacobsson P., Jorfelt L., Fruin A.B., Larsson J. Is profound peripheral insulin resistance in patients with pancreatic cancer caused by a tumor-associated factor? *Am J Surg*. 1993;165(1):61–66. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80405-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80405-2).
18. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L., von Schenck H., Arnuquist H.J., Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1993;80(8):1047–1050. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800800841>.
19. Liu J., Knezetic J.A., Strömmer L., Permert J., Larsson J., Adrian T.E. The intracellular mechanism of insulin resistance in pancreatic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1232–1238. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6400>.
20. Liao W.C., Huang B.S., Yu Y.H., Yang H.H., Chen P.R., Huang C.C. et al. Galectin-3 and S100A9: novel diabetogenic factors mediating pancreatic cancer-associated diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1752–1759. <https://doi.org/10.2337/dc19-0217>.
21. Nagpal S.J.S., Kandlakunta H., Her T., Sharma A., Sannapaneni S., Smyrk T.C. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a unique endocrinopathy distinct from type 2 diabetes mellitus. *Pancreatology*. 2020;20(5):929–935. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.010>.
22. Javed N., Sagar G., Dutta S.K., Smyrk T.C., Lau J.S., Bhattacharya S. et al. Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic β -cell dysfunction. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1722–1733. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2022>.
23. Shingyoji A., Mikata R., Ogasawara S., Kusakabe Y., Yasui S., Sugiyama H. et al. Diverse transitions in diabetes status during the clinical course of patients with resectable pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(12):1403–1411. <https://doi.org/10.1093/jco/hyaa136>.
24. Wu J.M., Kuo T.C., Yang C.Y., Chiang P.Y., Jeng Y.M., Huang P.H., Tien Y.W. Resolution of diabetes after pancreaticoduodenectomy in patients with and without pancreatic ductal cell adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):242–249. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2577-y>.
25. Canto M.I., Kerdichairat T., Yeo C.J., Hruban R.H., Shin E.J., Almaro J.A. et al. Surgical outcomes after pancreatic resection of screening-detected lesions in individuals at high risk for developing pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(5):1101–1110. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04230-z>.
26. Singh A.N., Pal S., Kilambi R., Madhusudhan K.S., Dash N.R., Tandon N., Sahni P. Diabetes after pancreaticoduodenectomy: can we predict it? *J Surg Res*. 2018;227:211–219. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.010>.
27. Roeyen G., Jansen M., Hartman V., Chapelle T., Bracke B., Ysebaert D., De Block C. The impact of pancreaticoduodenectomy on endocrine and exocrine pancreatic function: A prospective cohort study based on pre- and postoperative function tests. *Pancreatology*. 2017;17(6):974–982. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.09.004>.

Информация об авторах:

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема», Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; alexander.ametov@gmail.com

Шабунин Алексей Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный хирург Департамента здравоохранения Москвы, главный врач, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; заведующий кафедрой хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>; glavbotkin@zdrav.mos.ru

Пашкова Евгения Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением эндокринологии, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; parlovel@mail.ru

Тавобилев Михаил Михайлович, д.м.н., профессор кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; <https://orcid.org/0000-0003-0335-1204>; botkintmm@yandex.ru

Карпов Алексей Андреевич, к.м.н., врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-5142-1302>; botkin.karpov@yandex.ru

Голодников Иван Иванович, врач-ординатор кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; golodnikov@fbm.msu.ru

Амикишиева Ксения Андреевна, аспирант кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0879-5333>; isheryakova080795@mail.ru

Information about the authors:

Alexandr S. Ametov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Endocrinology, Head of the UNESCO Network Chair on the topic "Bioethics of diabetes mellitus as a global problem", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; alexander.ametov@gmail.com

Alexey V. Shabunin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Surgeon of the Moscow Department of Health, Chief Physician, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; Head of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>; glavbotkin@zdrav.mos.ru

Evgeniya Yu. Pashkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Endocrinology, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; parlovel@mail.ru

Mikhail M. Tavobilov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Liver and Pancreas Surgery, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0335-1204>; botkintmm@yandex.ru

Alexey A. Karpov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Liver and Pancreas Surgery, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5142-1302>; botkin.karpov@yandex.ru

Ivan I. Golodnikov, Resident Physician of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; golodnikov@fbm.msu.ru

Ksenya A. Amikishieva, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0879-5333>; isheryakova080795@mail.ru