

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?



© А.М. Горбачева, Н.В. Зайцева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Гиперпаратиреоз – относительно частое заболевание, характеризующееся гиперпродукцией паратиреоидного гормона. В течении манифестного первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) выделяют несколько клинических форм – костную, висцеральную и костно-висцеральную, или смешанную. В рамках висцеральной формы чаще всего поражаются почки (развиваются нефрокальциноз и нефролитиаз) и возникают пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. В то же время одним из органов-мишеней гиперпаратиреоза может выступать поджелудочная железа. В данной статье описана пациентка с сахарным диабетом, панкреатитом и ПГПТ в анамнезе, поступившая в связи с неудовлетворительным контролем показателей углеводного обмена. В ходе обследования было предположено, что сахарный диабет развился на фоне частых обострений хронического панкреатита, который, в свою очередь, явился следствием гипертриглицеридемии и ПГПТ. В отделении было проведено лечение обострения хронического панкреатита, пациентка переведена на инсулинотерапию с достижением целевых показателей гликемии; скорректирована антигиперлипидемическая терапия. Приведенный клинический случай является примером возможного влияния перенесенного ранее ПГПТ на развитие или усугубление многогранной сопутствующей патологии даже после его радикального лечения с достижением ремиссии ПГПТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клинический случай; первичный гиперпаратиреоз; хронический панкреатит; сахарный диабет

### DIABETES MELLITUS, CHRONIC PANCREATITIS AND PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: IS THERE A CONNECTION?

© Anna M. Gorbacheva, Natalia V. Zaytseva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperparathyroidism is a relatively frequent condition characterized by hypersecretion of parathyroid hormone. There are several forms of primary hyperparathyroidism. Each form affects its target region. In the visceral form, nephrocalcinosis, nephrolithiasis and peptic and duodenal ulcers are common. The pancreas is also a target organ. This article describes a clinical case of a patient with diabetes mellitus and previously treated primary hyperparathyroidism. The patient was admitted to the hospital due to poor glycaemic control. During the hospitalization, diabetes mellitus developed as a consequence of frequent relapses of chronic pancreatitis (outcome of the visceral form of primary hyperparathyroidism and severe hypertriglyceridemia). Glycaemic control was achieved after treatment of acute pancreatitis and insulin administration. This clinical case is an example of the impact of previous primary hyperparathyroidism (even after radical treatment and remission) on the development of a multi-faceted comorbidity.

**KEYWORDS:** case report; primary hyperparathyroidism; chronic pancreatitis; diabetes mellitus

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – состояние, характеризующееся гиперпродукцией паратгормона (ПТГ), чаще всего вследствие наличия аденомы околощитовидной железы (ОЩЖ). Также ПГПТ может являться следствием гиперплазии, карциномы ОЩЖ и встречаться в рамках синдрома в множественных эндокринных неоплазий (МЭН) [1]. ПГПТ – относительно частое заболевание (в Европе – 9,9 случаев на 100 тыс. населения, в США ПГПТ поражает до 0,86% всего населения) [2, 3].

Гиперпродукция ПТГ запускает сложный патофизиологический каскад, в результате которого усиливается костная резорбция, повышается реабсорбция кальция и снижается реабсорбция фосфата в почках, усиливается всасывание кальция в кишечнике. Описанные процессы проявляются в лабораторно выявляемой гиперкальциемии и гипофосфатемии. Кроме того, может отмечаться снижение концентрации витамина D [1, 3].

Проявления ПГПТ могут быть различными, и они напрямую связаны с нарушением минерального обмена и кальцинозом тканей. Среди наиболее часто встречающихся симптомов выделяют остеопению или остеопороз, аритмии, нефрокальциноз или нефролитиаз, мышечные атрофии, различные неврологические нарушения (бессонница, депрессии, психотические расстройства). Относительно часто встречаются гастроэнтерологические проявления – пептические язвы и панкреатиты [1]: пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки возникают в 10–15% случаев, в 7–12% случаев развивается панкреатит, реже – панкреокалькулез и панкреокальциноз [4]. По основным клиническим проявлениям выделяют несколько форм ПГПТ – костную, с преимущественным поражением внутренних органов (висцеральную), и смешанную. Считается, что одним из проявлений висцеральной формы может являться хронический панк-



реатит [3]. По данным Mayo Clinic, от 40 до 65% пациентов с панкреатитом на фоне ПГПТ имеют и другие патологии (гипертриглицеридемию, желчнокаменную болезнь или злоупотребление алкоголем), которые могут приводить к развитию воспаления поджелудочной железы с последующим развитием ее фиброза [2, 5].

В чем может заключаться патофизиологическая основа взаимосвязи ПГПТ и развития панкреатита? Во многих исследованиях было показано, что само по себе повышение концентрации ПТГ не способно приводить к развитию панкреатита, тогда как гиперкальциемия любой этиологии повышает вероятность поражения поджелудочной железы. Таким образом, ПТГ приводит к развитию панкреатита опосредованно, через гиперкальциемию [5]. Кальций-чувствительные рецепторы экспрессируются в различных тканях организма, в частности, они представлены на паратиреоцитах и всех типах клеток поджелудочной железы. Было показано, что наличие мутаций в этих рецепторах повышает вероятность развития панкреатита. Однако в популяции пациентов с панкреатитом на фоне ПГПТ частота мутаций рецепторов к кальцию в клетках поджелудочной железы была не выше, чем в группе пациентов только с ПГПТ. Таким образом, однозначной генетической связи на данный момент не обнаружено [5, 6].

Как же реализуется влияние гиперкальциемии на поджелудочную железу? Гиперкальциемия приводит к повышению концентрации кальция в цитоплазме клеток поджелудочной железы. Это, в свою очередь, активирует NF-κB-зависимый механизм воспаления (ядерный фактор, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза, клеточного цикла) и запускает процесс повреждения тканей. С другой стороны, избыточный кальций способен как ингибировать аутодеградацию трипсина в интраацинарных везикулах, так и активировать кальцинейрин, приводя к интраацинарной активности протеаз. Такая избыточная протеолитическая активность в самой поджелудочной железе приводит к ее воспалению и развитию панкреатита [6]. Панкреокалькулез, являющийся проявлением висцеральной формы ПГПТ, также может влиять на развитие/усугубление панкреатита и повышать риск развития сахарного диабета (СД).

Панкреатогенный СД – это заболевание, редко диагностируемое в клинической практике. В 2012 г. рабочая группа PancreasFest (ученые различного профиля с интересами в области поджелудочной железы) разработала консенсус, применив термин «сахарный диабет типа 3с», тем самым обозначив, что нарушения углеводного обмена являются частыми осложнениями хронического панкреатита. В классификацию Американской диабетологической ассоциации (ADA) это заболевание было внесено только в 2014 г. в рамках «диабета, причиной развития которого являются заболевания экзокринной части поджелудочной железы». В 2016 г. Консорциум по изучению хронического панкреатита, диабета и рака поджелудочной железы (CPDPC – Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreas Cancer) также одобрил термин «сахарный диабет типа 3с» [7, 8].

Четких данных о распространенности панкреатогенного СД нет. Это связано со сложностью верификации заболевания в рутинной клинической практике и недостаточным количеством исследований в этой области.

Особенную сложность представляют субклинические случаи, когда повреждение ткани поджелудочной железы происходит медленно и выявленные случаи СД чаще диагностируются как 1 или 2 тип (СД1 или СД2). По данным Ewald N. и соавт., из 1868 пациентов с впервые выявленным СД у 9,2% нарушения углеводного обмена были связаны с неаутоиммунным поражением поджелудочной железы. Из них у 78,5% причиной диабета стал хронический панкреатит, а 21% был распределен между раком поджелудочной железы, муковисцидозом, гемохроматозом и состояниями после различных операций на поджелудочной железе. Таким образом, СД являлся следствием хронического панкреатита в 7,2% случаев [9]. По данным литературы, при рецидивирующем хроническом панкреатите до 30% пациентов через 20 лет имеют нарушение толерантности к глюкозе, у 40–50% пациентов развивается СД. Консорциум CPDPC в настоящее время оценивает распространенность СД типа 3с около 4–5% и поясняет, что начальные процессы воспаления и повышение цитокинов в паренхиме поджелудочной железы уже приводят к дисфункции β-клеток и, соответственно, к нарушениям углеводного обмена [7].

По мере прогрессирования деструкции и склероза инкреторной части поджелудочной железы может развиваться стабильная гипергликемия в условиях инсулиновой недостаточности.

Диагностические критерии панкреатогенного СД, как уже упоминалось, достаточно сложны [10–12], основными из них являются:

1. подтвержденная экзокринная недостаточность поджелудочной железы (моноклональный тест на фекальную эластазу-1, прямые функциональные тесты);
2. патологические структурные изменения поджелудочной железы с использованием визуализирующих методов (КТ, МРТ);
3. отсутствие аутоиммунных маркеров СД1.

Дополнительными диагностическими критериями, демонстрирующими гормональные нарушения, являются отсутствие секреции панкреатического полипептида, нарушение секреции инкретиннов (например, ГПП-1), отсутствие инсулинорезистентности, нарушение функции β-клеток, низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К).

Таким образом, учитывая возможность развития панкреатогенного СД у пациентов с висцеральной формой ПГПТ, описываемый в данной статье, клинический случай представляет интерес как для эндокринологов и гастроэнтерологов, так и для врачей других специальностей, в чьей практике могут встретиться пациенты с указанным сочетанием патологий.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

До госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (октябрь 2017 г.) пациентка Я. обследовалась и получала лечение по месту жительства. Анамнез частично собран со слов пациентки в связи с отсутствием подробной медицинской документации. Эпикризы носят описательный характер, в связи с чем не все желаемые обследования представлены.

Наследственный анамнез пациентки по СД, заболеваниям ЖКТ, гиперпаратиреозу и остеопорозу не отягощен.

Считает себя больной с 2012 г., когда впервые развился эпизод деструктивного панкреонекроза (четкой причины не установлено, пациентка не имела значимых погрешностей в питании, злоупотреблений алкоголем, обострений заболеваний ЖКТ, токсических воздействий), осложнившегося развитием флегмоны забрюшинного пространства. Во время госпитализации впервые была зарегистрирована гипергликемия до 14 ммоль/л. Было проведено вскрытие и дренирование флегмоны, в послеоперационном периоде, со слов пациентки, гликемия натошак составляла 5,6 ммоль/л без назначения сахароснижающей терапии, в связи с чем дополнительное обследование не проводилось. В 2014 г. развился повторный эпизод панкреонекроза. Проводилась антибактериальная и спазмолитическая терапия. В дальнейшем обострения панкреатита отмечались несколько раз в год.

СД2 впервые диагностирован в 2015 г., когда на фоне очередного обострения панкреатита была зафиксирована стойкая гипергликемия 8–14 ммоль/л. Была назначена терапия гликидоном (доза неизвестна), на фоне приема которого отмечались гипогликемии 1–2 раза в неделю. На фоне терапии и диеты гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) составлял около 7%, максимальный уровень гликемии в тот период – 10 ммоль/л. Затем к терапии был добавлен метформин, на данной комбинации (дозы препаратов неизвестны) достигнута нормогликемия.

В марте 2017 г. перенесла очередное обострение хронического панкреатита, во время госпитализации рекомендован прием гликидона 15 мг утром и вечером и метформина 500 мг на ночь. На фоне терапии, по данным самоконтроля, отмечались нестабильные показатели гликемии от 6 до 16 ммоль/л.

В мае 2017 г. на фоне впервые возникшей почечной колики зарегистрирована гликемия до 20 ммоль/л (без ацетонурии), в связи с чем была инициирована инсулинотерапия актрапидом 4 р/день (со слов, 4–8 Ед на одну инъекцию). В июне 2017 г. уровень  $HbA_{1c}$  – 13%. Проведено исследование уровня С-пептида – 1185 пмоль/л (норма 260–1730). Поскольку инсулин и С-пептид у здорового человека синтезируются в эквивалентных соотношениях, то состояние глюкозо-стимулированной секреции инсулина может быть оценено по концентрации С-пептида. Введение экзогенного инсулина может подавлять собственную секрецию и вызывать снижение уровня С-пептида. Однако в описываемом случае С-пептид был ближе к верхней границе нормы, несмотря на введение экзогенного инсулина, что свидетельствует о достаточной сохранной собственной секреции. Определение уровня антител с целью дифференциальной диагностики типа СД не проводилось. В августе 2017 г. амбулаторно переведена на инсулин аспарт (НовоРапид) 4–6 Ед перед основными приемами пищи, метформин 500–1000 мг на ночь. В сентябре 2017 г. уровень  $HbA_{1c}$  – 8,2%.

Данных о состоянии кальциевого обмена в предоставленной документации до 2016 г. нет. В 2016 г. во время обследования по поводу обострения панкреатита был выявлен ПГПТ: уровень общего кальция составил 2,74 ммоль/л (2,15–2,58), ионизированного кальция – 1,45 ммоль/л (1,12–1,32), ПТГ – 36,4 пмоль/л (1,3–6,8). Кальций, скорректированный на альбумин, не рассчитывался. Была проведена сцинтиграфия околощитовидных желез, выявлена аденома правой нижней ОЩЖ. На мо-

мент постановки диагноза, со слов, костных нарушений не зарегистрировано (рентгеновская денситометрия лучевой кости не проводилась, данные исследования поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости не предоставлены), данных за висцеральное проявление ПГПТ также получено не было (однако УЗИ или КТ почек не проводились). Наличие хронического панкреатита было расценено как самостоятельное заболевание. В феврале 2017 г. проведена паратиреоидэктомия, гистологически – аденома ОЩЖ из главных темных клеток с формированием микрофолликулярных структур. В ходе динамического обследования в июне 2017 г.: кальций общий 2,47 ммоль/л (2,15–2,58), кальций ионизированный 1,18 ммоль/л (1,12–1,32), паратгормон 9,57 пмоль/л (1,3–6,8). Уровень 25(ОН) витамина D был снижен до 10 нг/мл. Учитывая отсутствие визуализации объемных образований по данным экспертного УЗИ (с целью исключения рецидива ПГПТ) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, состояние было расценено как вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина D, был назначен колекальциферол 25 000 МЕ/нед (терапия назначена эндокринологом по месту жительства, рекомендуемая доза 50 000 МЕ/нед). В августе 2017 г. ПТГ – 6,24 пмоль/л (1,3–6,8), кальций общий – 2,42 ммоль/л (2,15–2,58), кальций ионизированный – 1,16 ммоль/л (1,12–1,32), фосфор – 1,1 ммоль/л (0,78–1,65). По данным денситометрии не выявлено снижения минеральной плотности костной ткани: в поясничном отделе позвоночника (0,2 SD по Т-критерию) и в шейке бедра слева (-0,4 SD по Т-критерию), лучевая кость не исследовалась. На фоне терапии колекальциферолом к сентябрю 2017 г. уровень витамина D составил 27 нг/мл.

Впервые повышение креатинина крови до 109,6 мкмоль/л и появление белка в моче (1,35 г/л) зарегистрированы в 2012 г., во время госпитализации по поводу деструктивного панкреатита. В это же время, по данным УЗИ и КТ, были выявлены синусные кисты обеих почек. С 2012 г. креатинин крови сохранялся в пределах 100,7–117 мкмоль/л, удельный вес мочи – в пределах 1005–1012, отмечалась следовая протеинурия (0,05–0,08 г/л), мочевого осадок изменен не был. В 2016 г. – креатинин 98 мкмоль/л, СКФ – 69,61 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (EPI), исследование суточной кальциурии не проводилось. В июне 2017 г. суточная альбуминурия – 51 мг/сут (норма <30), креатинин 118 мкмоль/л (норма 50–98), перенесла правостороннюю почечную колику, впервые диагностирован нефролитиаз (камень самостоятельно вышел на спазмолитической терапии).

Повышение цифр АД впервые стала отмечать в 2005 г. (до 140/90 мм рт.ст.), с 2008 г. проводилась антигипертензивная терапия (в т.ч. ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)). На момент поступления получала лозартан 12,5 мг, амлодипин 5 мг, бисопролол 1,25 мг.

В анамнезе – длительная дислипидемия с повышением уровня триглицеридов до 14 ммоль/л (0,1–1,7 ммоль/л), в течение 2 нед до госпитализации получала фенофибрат. Данных, свидетельствующих о повышении мочевого кислоты, в анамнезе нет, однако у пациентки имелось плотное узловое образование в области первого плюснефалангового сустава слева, которое было

расценено во время предыдущих госпитализаций как подагрический тофус.

Жалобы на ухудшение зрения впервые появились в мае 2017 г. на фоне гипергликемии до 20 ммоль/л. Пациентка была осмотрена офтальмологом, данных за диабетическую ретинопатию получено не было.

Пациентка поступала в наше учреждение планово, с целью обследования и подбора сахароснижающей терапии. В день поступления предъявляла жалобы на выраженные боли в животе опоясывающего характера, частый жидкий стул, повышение уровня гликемии до 20 ммоль/л.

На момент поступления получала следующую сахароснижающую терапию:

1. инсулинотерапия: инсулин аспарт 6 Ед в обед;
2. гликвидон 15 мг утром и вечером;
3. метформин 1000 мг на ночь.

Данные препараты пациентка принимала самостоятельно, без назначений врача. Комбинация препаратов сульфонилмочевины с инсулином короткого действия является нерациональной.

Схематически история развития болезни представлена на рис. 1.

**Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования**

По данным осмотра при поступлении: общее состояние средней тяжести, температура тела 36,6°C. Вес 65 кг, рост 153 см, индекс массы тела 27,8 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые. Плотные узловые образования в области первого плюснефалангового сустава слева и дистального межфалангового сустава III пальца кисти справа. Пульс 85 уд/мин, ритмичный, ЧСС 85 уд/ мин. Артериальное давление 150/100 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, чистые,

усилены. ЧДД – 17/мин, дыхание везикулярное над всей поверхностью легких. Пищеварительная система: язык влажный, чистый, живот при поверхностной пальпации умеренно болезненный в левом подреберье, печень несколько увеличена (размеры по Курлову – 11×8×7 см, +2 см от реберной дуги), симптомы Керте и Мейо–Робсона положительные. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Определяется вздутие живота. Стул за прошедшие сутки – неоднократный, неоформленный. Органы мочеиспускания: симптом поколачивания по пояснице отрицательный, мочеиспускание свободное, безболезненное.

На момент поступления наблюдалась декомпенсация углеводного обмена: уровень HbA1c составил 9% (норма до 6%), суточные колебания гликемии – от 6,2 до 18,8 ммоль/л (табл. 1). Пациентка переведена на интенсивную инсулинотерапию инсулином аспарт 4–6 Ед на прием пищи, инсулином гларгин 6 Ед в 22:00, пероральные сахароснижающие препараты отменены. На этом фоне достигнуты целевые значения гликемии.

По данным биохимического анализа крови: панкреатическая амилаза – 58,69 Ед/л (8–53), по данным анализа мочи альфа-амилаза – 59 Ед/л (21–447), общий билирубин 11,6 мкмоль/л (3,4–20,5), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 46,0 Ед/л (5,0–34), аланинаминотрансфераза (АЛТ) 67,0 Ед/л (0–55), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) 50 Ед/л (9,0–36,0). По данным УЗИ органов брюшной полости от 09.10.2017 – эхографические признаки диффузных изменений поджелудочной железы, жировой дистрофии печени, деформации желчного пузыря, содержащего гипохолестеринную взвесь. Состояние расценено как обострение хронического панкреатита. Пациентка была проконсультирована гастроэнтерологом, рекомендован анализ кала на панкреатическую эластазу-1 (в амбулаторном порядке).

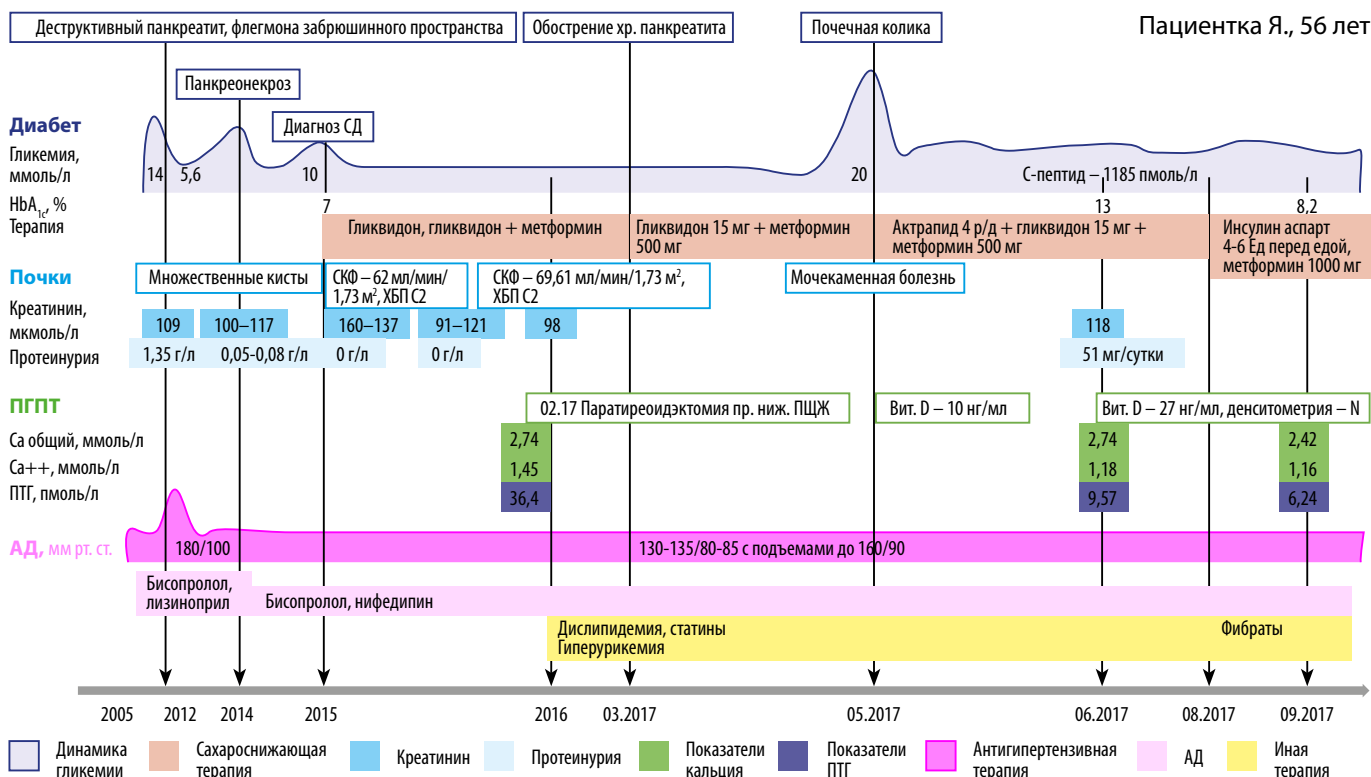


Рис. 1. Схематическое изображение анамнеза пациентки: СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

ХБП – хроническая болезнь почек; хр. – хронический; ПТГ – паратиреоидный гормон; пр. ниж. ПЩЖ – правая нижняя паращитовидная железа; вит. – витамин; АД – артериальное давление.

Таблица 1. Дневник гликемии пациентки Я. С 06.10.2017 – обострение панкреатита. С 10.10.2017 – улучшение состояния, уменьшение болевого синдрома.

	Перед завтраком	Через 2 ч после завтрака	Перед обедом	Через 2 ч после обеда	Перед ужином	Через 2 ч после ужина	22:00
06.10			10.3	18.3	14.3	18.8	12.2
07.10	11.5	10.1	12.2	13.4	15,2	11.0	10.3
08.10	9.2	11.1	12.7	8.6	12.0	12.8	9.3
09.10	9.5	13.0	10.5	6.6	6.2	8.3	9,2
10.10	9.4	14.0	8.9	9.1	6.7	7.7	9,6
11.10	9.4	10.0	8.1	9.9	5.9	7.3	11.0
12.10	8.0	8.6	7.4	9.8	8.3	7.8	9.6
13.10	10.1	9.5	6.8	7.3	6.9	6.6	6.7
14.10	8.7	7.1	6.2	9.9	8.2	6.0	6.5
15.10	7.1	7.4	6.0	5.8	7.6	8.5	6,4

Проводилась диетотерапия (стол №5), дезинтоксикационная и спазмолитическая терапия со значительным улучшением общего состояния.

Во время госпитализации было подтверждено снижение функции почек: уровень креатинина – 109,1 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI – 48,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (EPI), соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи 9,02 мг/ммоль (0–3,5). Проведена коррекция антигипертензивной терапии, на фоне приема блокаторов рецепторов ангиотензина и бета-блокатора достигнуты целевые значения АД, ЧСС. Постоянный прием препаратов группы блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) показан пациентке с целью нефропротекции.

Со стороны фосфорно-кальциевого обмена обращали на себя внимание незначительное повышение уровня ПТГ до 65,8 пг/мл (15,0–65,0), общий кальций 2,47 ммоль/л, альбумин-скорректированный кальций 2,27 ммоль/л, фосфор 1 ммоль/л. Отметим, что ранее на фоне приема колекальциферола в насыщающей дозе было достигнуто значимое снижение ПТГ (по сути, была проведена проба с колекальциферолом). Впервые проведена рентгеноденситометрия лучевой кости, выявлен остеопороз в ультрадистальном отделе (–2,7 по Т-критерию). Состояние с повышением уровня ПТГ после оперативного лечения, таким образом, расценено как вторичный гиперпаратиреоз, который может быть обусловлен, с одной стороны, дефицитом витамина D, с другой стороны – сниженной функцией почек. Рекомендовано продолжить прием препаратов нативного витамина D в поддерживающей дозе под контролем кальция, фосфора сыворотки крови и уровня ПТГ и денситометрии в динамике.

Данных за наличие микро-, макрососудистых и неврологических осложнений СД получено не было.

В биохимическом анализе крови отмечалась выраженная дислипидемия (общий холестерин 10,7 ммоль/л, триглицериды 7,2 ммоль/л, III тип по Фредериксону), прием фибратов был продолжен. Рекомендована консультация специалиста по нарушениям липидного обмена. Уровень мочевой кислоты – в пределах референсного диапазона.

Пациентка предоставила заключение амбулаторно проведенной за 2 нед до госпитализации мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюш-

ной полости и забрюшинного пространства (снимки, диск не предоставлены), по данным которой были выявлены кальцинаты до 1,3 мм в паренхиме головки и хвоста поджелудочной железы и нефрокальциноз (единичные микрокальцинаты в истонченной паренхиме почек). Кроме того, кальцинаты определялись в мягких тканях живота в области послеоперационных фиброзных тяжей.

**Был поставлен следующий диагноз.** Основное заболевание: Сахарный диабет вследствие хронического панкреатита. Хронический панкреатит, неполная ремиссия (Код по МКБ-10 E13.2).

Сопутствующие заболевания: Первичный гиперпаратиреоз (костно-висцеральная форма?), ремиссия после паратиреоидэктомии от 02.2017. Нефропатия сложного генеза (гиперпаратиреоидная, гипертонический нефроангиосклероз, диабетическая), ХБП С3а А2. Вторичный гиперпаратиреоз на фоне ХБП и дефицита витамина D, медикаментозная компенсация. Остеопороз с преимущественным снижением минеральной плотности кости (МПК) в лучевой кости (–2,7 по Т-критерию). Гипертоническая болезнь 2 ст., достигнута нормотония на терапии, риск 3. Дислипидемия III типа по Фредериксону. Кисты обеих почек. Хронический гастрит, ремиссия. Дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря, билиарный сладж. Хронический бескаменный холецистит. Неалкогольный стеатогепатит с признаками внутрипеченочного холестаза.

Пациентка была выписана со значительным улучшением: купировано обострение хронического панкреатита, достигнуты целевые показатели суточной гликемии.

Для достижения стойкой ремиссии имеющихся заболеваний пациентке был рекомендован, во-первых, контроль гликемии: учитывая сложный патогенез нарушений углеводного обмена, залогом стабильной гликемии служит, помимо проводимой инсулинотерапии, достижение стойкой ремиссии панкреатита. Для снижения частоты обострений панкреатита необходима нормализация показателей липидного обмена, рекомендован прием фибратов. Компенсация и контроль кальциево-фосфорного обмена, нормализация уровня витамина D позволят предотвратить прогрессирование остеопороза. Показан контроль за функцией почек, постоянный прием блокато-

ров рецепторов ангиотензина II (БРА) или иАПФ (в целях нефропротекции) под контролем уровней калия и креатинина, достижение целевого АД не выше 140/85 мм рт.ст. Также рекомендовано наблюдение эндокринологом, нефрологом, гастроэнтерологом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

СД у пациентки был расценен как панкреатогенный на основании четко прослеживающейся причинно-следственной связи между обострениями панкреатита и гипергликемией. Учитывая отсутствие всех необходимых диагностических критериев, в выписном эпикризе были изложены рекомендации для проведения дальнейшего диагностического поиска, разъяснена необходимость проведения дополнительных диагностических тестов для уточнения диагноза, который может быть опровергнут. В план обследования внесены анализ кала на панкреатическую эластазу-1, амилазу, исследование липазы крови и др. при очередном обострении заболевания, которые были недоступны для исследования в условиях эндокринологического стационара [7]. Учитывая высокий уровень С-пептида, отсутствие ацетонурии, определение уровня антител для дифференциальной диагностики с СД 1 типа в данную госпитализацию не проводилось. Было рекомендовано проведение данных исследований в амбулаторном порядке в связи с ограничением возможных исследований в рамках госпитализации за счет средств ОМС.

Важно отметить, что наличие собственной секреции инсулина не опровергает возможность развития панкреатогенного СД. Особенностью патогенеза СД типа 3с на начальном этапе является воспалительный синдром, сопровождающийся расстройством пищеварения. Нарушения процессов переваривания могут приводить к изменению секреции инкретинов и снижать толерантность к глюкозе. В свою очередь, фиброз, потеря массы  $\beta$ -клеток и инсулиновая недостаточность могут развиваться не сразу, а при более продолжительном течении заболевания [7, 10]. Несмотря на наличие в критериях диагностики панкреатогенного СД отсутствия инсулинорезистентности, остается спорным вопрос о чувствительности к инсулину при этом заболевании: ряд авторов отмечают ее важный вклад в развитие панкреатогенного СД, другие – отмечают ее отсутствие [11]. Таким образом, однозначного представления о патогенезе панкреатогенного СД на данный момент не разработано, и многие вопросы остаются открытыми.

Состояние данной пациентки могло усугубляться вследствие перенесенной висцеральной формы ПГПТ (что подтверждается наличием кальцинатов в поджелудочной железе, выявленных при проведении МСКТ). В пользу висцеральной формы гиперпаратиреоза могут свидетельствовать также нефрокальциноз, нефролитиаз в анамнезе, кальцинаты в мягких тканях живота в области послеоперационных фиброзных тяжей и плотные узловые образования в области I плюснефалангового сустава слева и дистального межфалангового сустава III пальца кисти справа (расцененные во время предыдущих госпитализаций как подагрический тофус и узелок Гебердена соответственно), которые в аспекте ПГПТ могут трактоваться как периферические кальцинаты. В то же время

стоит отметить, что исключение подагрической природы узлового образования в области I плюснефалангового сустава возможно только путем пункции синовиальной жидкости или самого узла и отсутствию в пунктате кристаллов моноурата натрия [13], поэтому вопрос о природе этого образования остается открытым. Нарушение функции почек в данном случае носит сложный характер и является следствием артериальной гипертензии, висцеральной формы гиперпаратиреоза (мочекаменная болезнь и нефрокальциноз по данным МСКТ) и, возможно, развития диабетической нефропатии. Точный характер поражения может быть установлен только при проведении биопсии почек. Имеющийся у пациентки остеопороз (Т-критерий в лучевой кости =  $-2,7$  SD) был диагностирован спустя почти два года после диагностики ПГПТ и спустя 8 мес после успешного оперативного лечения, при этом в дебюте заболевания снижения МПК выявлено не было. Несмотря на возможную патогенетическую связь, формально эти данные не позволяют считать остеопороз следствием перенесенного ПГПТ, поэтому этот диагноз вынесен отдельно. Однако отсутствие снижения МПК в дебюте ПГПТ в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости не исключает вероятности снижения МПК в ультрадистальном отделе лучевой кости, и можно предположить, что раньше, до оперативного лечения, МПК в лучевой кости была даже ниже. Поэтому исключить поражение костей вследствие ПГПТ в данном случае также нельзя.

Несомненно, в описываемом нами случае ПГПТ является не единственным патогенетическим агентом для развития поражения поджелудочной железы и панкреатогенного СД; бесспорно, важную роль сыграли хронический холецистит и гипертриглицеридемия. Справедливо отметить, что кальцинаты в поджелудочной железе могут обнаруживаться и у пациентов без ПГПТ в анамнезе. Однако, по мнению авторов, данный случай представляет интерес именно за счет дискуссионности патогенетических механизмов развития описываемых нозологий и невозможности однозначной интерпретации некоторых клинических данных.

В настоящее время четких рекомендаций по терапии панкреатогенного СД нет. Зачастую терапию начинают с пероральных сахароснижающих средств (метформин, секретагоги), принимая панкреатогенный СД за СД2. Отдельный интерес представляет терапия препаратами инкретинового ряда, но этот вопрос на данный момент требует дальнейшего изучения. Выбор сахароснижающей терапии во многом зависит от степени дефицита инсулина. При инициации инсулинотерапии необходимо соблюдать осторожность в дозах, так как сохраненная на определенных этапах секреция инсулина обуславливает склонность к гипогликемическим состояниям. При обострениях панкреатита рекомендовано избегать назначения пероральных сахароснижающих препаратов [11]. Так и в нашем случае, учитывая частые эпизоды обострений хронического панкреатита у пациентки, приводящие к выраженной декомпенсации углеводного обмена, и неэффективность пероральной сахароснижающей терапии, было рекомендовано продолжение интенсивной инсулинотерапии. При возникновении частых эпизодов гипогликемии пациентке были рекомендованы обязательная консультация эндокринолога

для коррекции терапии и исключение возможности самолечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие у описанной пациентки различных, последовательно развившихся и, на первый взгляд, не связанных между собой заболеваний заставило задуматься об их возможной причинно-следственной связи. Безусловно, для подтверждения или опровержения диагноза панкреатогенного СД требуется дополнительное обследование, однако приведенный клинический случай является примером возможного влияния перенесенного ранее ПГПТ на развитие или усугубление многогранной сопутствующей патологии (в частности, панкреатита и СД), несмотря на эффективное хирургическое лечение с достижением ремиссии ПГПТ.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Пациентка была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ и проходила обследование за счет средств фонда ОМС.

**Согласие пациента.** Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Горбачева А.М. – организация обследования пациентки, написание текста рукописи; Зайцева Н.В. – курация пациентки в стационаре, выбор тактики обследования и лечения, написание текста рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16033. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.33>
2. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391(10116):168-178. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31430-7)
3. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
4. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., и др. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2010. — Т. 13. — №1. — С. 13-18. [Dedov II, Rozhinskaya LY, Mokrysheva NG, et al. Etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of the primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(1):13-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2010113-18>
5. Bai HX, Giefer M, Patel M, et al. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(8):656-661. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31825c446c>
6. Racz GZ, Kittel A, Riccardi D, et al. Extracellular calcium sensing receptor in human pancreatic cells. *Gut*. 2002;51(5):705-711. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.51.5.705>
7. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226-237. doi: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30106-6](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30106-6)
8. Serrano J, Andersen DK, Forsmark CE, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer: From Concept to Reality. *Pancreas*. 2018;47(10):1208-1212. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001167>
9. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338-342. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2260>
10. Yadav D, Park WG, Fogel EL, et al. PROspective Evaluation of Chronic Pancreatitis for EpidEmiologic and Translational StuDies: Rationale and Study Design for PROCEED From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018;47(10):1229-1238. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001170>
11. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Панкреатогенный сахарный диабет / сахарный диабет типа 3c: современное состояние проблемы // *Медицинский Совет*. — 2018. — №4. — С. 28-35. [Ruiatkina LA, Ruiatkin DS. Pancreatogenic diabetes / type 3c diabetes: status update on the problem. *Medical Council*. 2018;(4):28-35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-28-35>
12. Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, et al. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology*. 2019;290(1):207-215. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181353>
13. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1301-1311. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2006.055251>

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**Горбачева Анна Максимовна**, научный сотрудник [Anna M. Gorbacheva, MD, research associate] адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation];  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: [ann.gorbachewa@yandex.ru](mailto:ann.gorbachewa@yandex.ru)

**Зайцева Наталья Владиславовна**, к.м.н., с.н.с. [Nataliya V. Zaytseva, MD, PhD, senior research associate];  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9235-5594>; eLibrary SPIN: 8894-8815; e-mail: [nata.zaec@gmail.com](mailto:nata.zaec@gmail.com)

### ЦИТИРОВАТЬ:

Горбачева А.М., Зайцева Н.В. Сахарный диабет, хронический панкреатит и первичный гиперпаратиреоз: есть ли связь? // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 392-398. doi: [10.14341/DM9952](https://doi.org/10.14341/DM9952)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbacheva AM, Zaytseva NV. Diabetes mellitus, chronic pancreatitis and primary hyperparathyroidism: is there a connection? *Diabetes Mellitus*. 2019;22(4):392-398. doi: [10.14341/DM9952](https://doi.org/10.14341/DM9952)