

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. М.І. ПИРОГОВА**

**ЛЯХОВЧЕНКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА**

УДК: 616.37–002–037–071

**Клініко–метаболічні паралелі прогнозування хронічного  
панкреатиту з метаболічним синдромом**

14.01.03 – хірургія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця–2019**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Іщейкін Костянтин Євгенович**, Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України, професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів з шкірними та венеричними хворобами.

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Полянський Ігор Юлійович**, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», завідувач кафедри хірургії № 1;
- доктор медичних наук, професор, **Саволюк Сергій Іванович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії.

Захист дисертації відбудеться «09» жовтня 2019 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 року

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
д.мед.н., професор

С.Д. Хіміч

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Хронічний панкреатит займає одне з основних місць у патології органів травлення. Значне поширення захворювання визначається важливою функцією підшлункової залози в організації процесів травлення. Зовнішньосекреторна функція підшлункової залози залучає до патологічного процесу також і внутрішньосекреторну, що викликає інсулінорезистентність і цукровий діабет, які є незмінними супутниками метаболічного синдрому (МС).

Поширення МС у популяції може досягати 20% (Despres J., Marette A., 1994). Метаболічний синдром діагностується у 64% хворих з артеріальною гіпертензією, у 90% пацієнтів з порушенням толерантності до вуглеводів або діабету 2 типу, у 60% хворих з ожирінням та у 42% хворих, що страждають стенокардією напруги або перенесли інфаркт міокарда (Дідів В. І., 2000; Мельниченко Р. А., 2001; Report of a WHO consultation, 2000). Кількість пацієнтів, у яких зустрічається підвищена маса тіла набуває в даний час загрозливих масштабів, ВООЗ визначає ожиріння як неінфекційну пандемію 20 століття. За даними цієї організації, надлишкову масу тіла мають до 30% населення земної кулі, тобто близько 1,7 млрд. (Seidell J., 2016).

Клінічні прояви порушення внутрішньосекреторної функції підшлункової залози належать до числа відносно пізніх симптомів хронічного панкреатиту. У більшій частині пацієнтів симптоми цих порушень – затушовуються іншими, більш яскравими проявами панкреатиту та можуть бути виявлені лише при лабораторному дослідженні. Крім того, у досить значній кількості випадків при панкреатиті розвиваються симптоми цукрового діабету, рідше – гіпоглікемії.

Розвиток цукрового діабету більш характерний для тих форм хронічного панкреатиту, яким властива наявність найбільш грубих змін паренхіми підшлункової залози. Частота інсулярної недостатності, включаючи випадки без симптомного діабету, але з порушенням толерантності до глюкози, у хворих некалькульозним панкреатитом сягає 50 %, в тому числі у 30% розвивається цукровий діабет. При калькульозному панкреатиті ці цифри сягають відповідно 90 % і 61 %.

Незважаючи на очевидні досягнення в медицині, хірургічне лікування при хронічному панкреатиті залишається основним. Найбільш частими хірургічними втручаннями на підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті в даний час є резекції різних за обсягом і локалізації ділянок залози та операції внутрішнього дренивання. Для довгострокової оцінки якості життя прооперованих хворих велике значення має стан екзо- і ендокринної функції другої частини підшлункової залози.

При хронічному панкреатиті недостатність ендокринної функції клінічно проявляється у маніфестації метаболічних порушень. Складність їх виявлення полягає в тому, що практично неможливо виділити недостатність вироблення або функціонування одного гормону, оскільки завжди при захворюванні розвивається дисгормоноз. Як відомо, порушення вуглеводного обміну при хронічному панкреатиті розвиваються внаслідок втягнення в запальний процес усіх структур острівців Лангерганса і відповідно одночасного зменшення концентрації інсуліну і глюкогона.

Перебіг хронічного панкреатиту, за різними даними, від 25 до 80 % випадків супроводжується розвитком синдрому позапечінкової портальної гіпертензії (СВПГ). Це в свою чергу призводить до депорталізації кровотоку підшлункової залози.

Фармако–економічні розрахунки показують, що річна вартість лікування хворих з надмірною масою тіла або ожирінням на 25%–44% вище, ніж лікування хворих з нормальною вагою (Bray GA, 1998; Wolf A., 2002), що визначає соціальну значимість будь–яких досліджень, що стосуються метаболічного синдрому.

Відсутність даних про вплив співвідношення морфологічних структур, в тому числі і ендокринних, а також розвитку СВПГ при хронічному панкреатиті на розвиток порушень вуглеводного обміну у доопераційному, ранньому і віддаленому післяопераційному періоді визначило актуальність нашого дослідження.

Незважаючи на значні досягнення у вивченні ізолюваного патогенезу як ХП, так і МС, а також інсулінорезистентності, в даній поєднаній патології залишається багато білих плям. Також залишається мало вивченим ХП, асоційований з метаболічним синдромом, що є важливим для проведення патогенетично обґрунтованого лікування.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами і темами.**

Дисертаційна робота виконана в межах науково–дослідної роботи кафедри ендоскопічної та серцево–судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова “Розробка та удосконалення нових технологій у лікуванні хірургічних хворих із шлунково–кишковими кровотечами” (№ 0117U000437). Здобувачем проведено аналіз сучасної літератури за темою роботи, проведено відбір та обстеження тематичних хворих.

**Мета роботи:** покращити результати лікування хворих на ХП і МС шляхом дослідження механізмів розвитку порушень обміну та прогнозування перебігу післяопераційного періоду.

#### **Завдання дослідження:**

1. Дослідити особливості патології панкреато–дуоденальної зони у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з метаболічним синдромом.
2. Дослідити структурно–морфологічні зміни в підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті.
3. Виявити закономірності порушень вуглеводного обміну пов'язаний з морфологічними змінами в підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті.
4. Оцінити вплив портальної гемодинаміки на вуглеводний обмін при хронічному панкреатиті.
5. Розробити критерії прогнозу стійкої гіперглікемії в післяопераційному періоді.

**Об'єкт дослідження:** хронічний панкреатит у поєднанні з метаболічним синдромом.

**Предмет дослідження:** показники вуглеводного, ліпідного обмінів, структурно–функціональний стан підшлункової залози.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, лабораторні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

### **Наукова новизна дослідження.**

Представлено морфологічне підтвердження взаємозв'язку змін в острівковому апараті підшлункової залози та вуглеводного обміну при хронічному панкреатиті з метаболічним синдромом. Встановлено, що основне функціональне навантаження несуть острівки паренхіматозного типу. При цьому відсутність впливу інших видів острівків на рівень глікемії не дозволяє вважати інсулін–продукуючу функцію новоутворених і склерозованих острівків функціонально значимою.

Встановлено кількісний критерій тяжкості морфологічних змін при хронічному панкреатиті. Показник ацинарно–стромального співвідношення є об'єктивним кількісним критерієм морфологічних змін при хронічному панкреатиті. Цей показник в наших спостереженнях склав 3,1 (0,2–11,4). Чим нижче ацинарно–стромальне співвідношення, тим більш виразні морфологічні ознаки хронічного панкреатиту.

Виявлено вплив порушень портальної гемодинаміки при хронічному панкреатиті з метаболічним синдромом на вуглеводний обмін. Розвиток СВПГ при хронічному панкреатиті супроводжується розвитком спонтанної депорталізації кровотоку та зниженням рівня глікемії. Панкреатогенний цукровий діабет при відсутності спонтанної депорталізації кровотоку розвивається у хворих з некістозними формами панкреатиту при збільшенні хвоста ПЗ від 3 см і більше.

Встановлено, що недостатність ендокринної функції, яка маніфестувала в ранньому післяопераційному періоді високим рівнем глікемії, супроводжується розвитком стійких глікемічних порушень у віддалені терміни.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Виявлені закономірності розвитку порушень вуглеводного обміну в ранньому післяопераційному періоді дозволили встановити критерії прогнозу розвитку порушень вуглеводного обміну у віддалений післяопераційний період. Високий рівень глікемії, встановлений в ранньому післяопераційному періоді, супроводжується розвитком стійких порушень вуглеводного обміну у віддалені терміни після операції.

Виявлені морфологічні критерії дозволяють прогнозувати розвиток порушень вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит з метаболічними синдромом. Зниження значення ацинарно–стромального співвідношення (3,1 (0,2–11,4)) супроводжується зниженням відносної площі острівців паренхіматозного типу, що призводить до розвитку порушень вуглеводного обміну різного ступеня тяжкості.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем виконано клінічний етап роботи, який включав відбір хворих на підставі критеріїв включення, динамічне спостереження, аналіз лабораторних та інструментальних результатів обстеження. Власноруч здобувачем сформовано комп'ютерну базу даних, оформлено журнал обліку лабораторних та інструментальних досліджень, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. На підставі отриманих результатів сформульовано висновки та розроблено практичні рекомендації.

**Апробація теми.** Результати роботи представлено та обговорено на республіканських, міських конференціях: науково–практичній конференції з

міжнародною участю: XXV міжнародний конгрес Асоціації гепатопанкреатобіліарних хірургів стран СНГ “Актуальные проблемы гепатопанкреатобіліарної хірургії”, Алматы, 19–21 сентября 2018 года, Всеукраїнської науково–практичної конференції “Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров’я”, 26–27 жовтня 2017 року, м. Запоріжжя, XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2018”, 18–20 квітня 2018 року, м. Вінниця, III науково–практичної конференції з міжнародною участю “Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії”, присвяченої 90–річчю з дня народження проф. І.І. Мітюка, 30 листопада 2018 року,

**Публікації матеріалів роботи.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, серед яких 6 статей в наукових фахових виданнях рекомендованих МОН України, з яких статті в іноземних фахових виданнях, 9 – тез доповідей у матеріалах конгресів, з’їздів і науково–практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Рукопис дисертації викладено українською мовою на 162 сторінках комп’ютерного тексту, містить вступ, огляд літератури, розділ «Матеріал і методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, який нараховує 226 літературних джерел (у тому числі 51 кирилицею, 175 латиницею). Дисертацію ілюстровано 33 таблицями та 11 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** В основу роботи покладено результати обстеження та лікування 96 пацієнтів на ХП та ХП з МС, які перебували на базі хірургічного відділення ВОКЛ ім. М.І. Пирогова.

Відбір хворих проводився методом випадкової вибірки. В роботі використана класифікація МКХ 10.

Діагноз встановлювався на основі даних анамнезу, клінічних, фізикальних та інструментальних досліджень. Критеріями включення в дослідження були:

- вік 35–65 років,
- наявність ХП

Для другої групи неодмінною умовою було наявність МС, згідно з критеріями, запропонованими International Diabetes Federation у квітні 2005 р.

Згідно з цими рекомендаціями, обов’язковим критерієм МС є центральне (абдомінальне) ожиріння (окружність талії більше 94 см для чоловіків і більше 80 см для жінок – у європеїдній раси), у поєднанні принаймні 2 з таких 4 факторів:

- підвищення тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії;
- зниження ліпопротеїдів високої щільності менше 1,03 ммоль/л у чоловіків і менше 1,29 ммоль/л у жінок або специфічне лікування;
- підвищення АТ: систолічного понад 130 мм рт. ст. або діастолічного понад 85 мм рт. ст., або антигіпертензивна терапія;

- підвищення глюкози плазми венозної натще більше 5,6 ммоль/л або раніше виявлений цукровий діабет 2 типу (ЦД2).

Серед пацієнтів 1 групи була однакова кількість чоловіків і жінок, у другій групі відзначалося деяке домінування «сильної» статі – 31 (64,58%), без статистично значимої різниці  $p=0,22$ . Таким чином, виявлені далі відмінності не залежали від статі учасників дослідження.

1 групу склали хворі хронічним панкреатитом 48 чоловік, другу – хворі з хронічним панкреатитом, поєднаним з метаболічним синдромом 48 чоловік.

Всього обстежених хворих за групами було 96 чоловік.

Для верифікації діагнозу ХП застосовували біохімічні, імуноферментні та інструментальні методи дослідження, які дали змогу оцінити функціональний стан ПЗ за допомогою стандартних загальноприйнятих методик.

Інструментальні методи дослідження включали ультразвукове дослідження (УЗД) та комп'ютерну томографію (КТ) органів черевної порожнини.

Для вивчення стану слизової оболонки стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки, застосовували ендоскопічне дослідження верхніх відділів ШКТ використовували ендоскопи Pentax EPK 3000, Pentax 7010.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою пакетів програм Statistica 6.1.

### **Результати та їх обговорення.**

У цьому дослідженні представлені результати комплексного клініко-функціонального обстеження 96 пацієнтів, які були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 48 хворих ХП, другу 48 – ХП з метаболічним синдромом. Діагноз ХП встановлювався на підставі даних анамнезу, клінічних проявів і підтверджувався при фізикальному, біохімічному, ендоскопічному, ультразвуковому обстеженні. Для роботи використовувалася міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду (МКБ 10). МС діагностували у відповідність до критеріїв International Diabetes Federation (2005).

Профіль віку був однаковий в обох групах, як в першій, так і в другій переважали хворі старше 45 років – 75%. У число обстежених чоловіки і жінки входили приблизно в рівних кількостях: 55 (57,29%) чоловіків і 41 (42,71%) жінок.

Стан статусу харчування визначали використовуючи індекс Кетле, що розраховується за формулою  $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м)}$

В цілому в першій групі переважали пацієнти астеничної і нормостенічної статури, спостерігалися хворі зі зниженим харчуванням – 6 (12,5%), гіпотрофією першої і навіть другого ступеня – 2 (10,41%) хворих, хворі з нормальним харчуванням склали – 23 (47,92%), статистично значуще відміну в порівнянні з 2 групою,  $p=0,002$ , зустрічалися з підвищеною масою – 3 (6,25%) і ожирінням різного ступеня у 9 (18,75%). Частка огрядних сумарно серед пацієнтів 1 групи була істотно нижче – 9 (18,75%), ніж у другій групі – 32 хворих (66,66%), відмінність статистично значимо,  $p=0,0001$ .

Навпаки, серед другої групи було більше хворих з різним ступенем ожиріння, всього таких було 66,66%, нормальна маса тіла спостерігалася у 16,67%, а особи зі зниженим харчуванням взагалі не зустрічалися.

При порівняльному аналізі такого показника вуглеводного обміну як рівень глікемії натще, не відзначалося статистично значущих відмінностей між групами, показник глюкози крові в 1 групі дорівнює 5,35 ммоль/л (від 4,5 до 6,16 ммоль/л), другий 5,03 ммоль/л (від 4,87 до 5,34). У всіх хворих в аналізі сечі глюкозурії і кетонів не відзначалося.

Кількість С пептиду, побічно характеризує збереження інсулінової секреції. При аналізі кількості С пептиду виявлено, що рівень дослідженого гормону був статистично значимо вище в групі поєднання ХП і МС, що побічно підтверджує наявність інсулінорезистентності у таких пацієнтів. Крім того при важкому ХП супроводжується ремоделюванням структури ПЗ, утворенням кіст, кальцинатів, в нашому випадку це хворі 1 групи, з плином часу відбувається ураження ендокринного апарату, відповідно рівень інсуліну і С пептиду знижується.

При аналізі ліпідного профілю рівень загального холестерину крові був статистично значимо вище в групі ХП з МС. Медіана загального холестерину в 2 групі склала – 5,2 ммоль/л (від 5,2 до 7,05 ммоль/л), а у разі ізольованого ХП – 4,0 ммоль/л (від 3,8 до 4,67 ммоль/л),  $p=0,0001$ . Вміст ТГ також було вищим у 2 групі – 2,06 ммоль/л (від 1,73 до 3,04 ммоль/л), в порівнянь з першої – 1,12 ммоль/л (від 0,99 до 1,27 ммоль/л),  $p=0,0001$ . Поєднання гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії було у 32 (66,67%) хворих другої групи. При кореляційному аналізі в першій групі, рівень ТГ був взаємопов'язаний з окружністю талії  $r=0,62$ ,  $p=0,006$ , аналогічна тенденція виявлялася для загального холестерину  $r=0,43$ ,  $p=0,048$ , останній також корелював з ІМТ  $r=0,76$ ,  $p=0,0003$ .

Печінка при МС проявляє себе двояко, є одночасно як мішенню, так і винуватцем інсулінорезистентності, тому дослідження її стану при поєднанні ХП з МС особливо важливо. Оскільки на стан печінки можуть впливати багато чинників – віруси, алкоголь, з дослідження виключалися особи вживають алкоголь в кількостях, що потенційно можуть спричинити алкогольне ураження. Всім хворим стандартно визначався HBsAg, антитіла до HCV, які були негативні.

При порівняльному аналізі біохімічних тестів, що характеризують функціональний стан печінки, виявлено статистично значущі відмінності між групами за рівнем АЛТ ( $p=0,02$ ), цей показник був вище у хворих з МС, відмінності за іншими аналізованими маркерами функції печінки – АСТ, ГГТ, загальний білірубін, лужна фосфатаза не досягали статистичної значущості.

При аналізі сонографічної картини печінки групи сильно відрізнялися, оскільки при ХП із МС переважали підвищена ехогенність у 39 (81,25%) хворих і зерниста і дрібнозерниста ехоструктура – 20 (41,67%) та судинний малюнок збіднений – 29 (60,42%), на відміну від 1 групи, в якій переважали нормальна ехогенність – у 27 (56,25%) пацієнтів і збережений судинний малюнок у 39 (81,25%) пацієнтів. В даному випадку можна відзначити тенденцію до своєрідної патології печінки при МС, асоційованим з ХП. Величина лівої частки печінки у хворих з МС була статистично значимо більше – 68 мм (від 57 до 74 мм), ніж у 1 групі – 58,5 мм (від 47 до 66,5 мм),  $p=0,012$ . Розміри правої частки мали таку ж тенденцію, тобто були більше в 2 групі, але різниця не досягала статистичної значущості. У цілому діагностовано ознаки жирового гепатозу в групі ХП з МС 20 (41,67%) пацієнтів, а в групі ХП тільки 9 (18,75%) хворих,  $p=0,03$ .



Для того, щоб виявити, чи впливає ожиріння на формування гепатозу, за даними УЗ сканування, були відібрані пацієнти з ІМТ більше 31 кг/м<sup>2</sup>. Серед хворих з різним ступенем ожиріння у другій групі при МС з більш високою періодичністю відзначалося підвищення ехогенності паренхіми печінки – у 32 (100%) хворих, у 1 групі у 6 (66,67%),  $p=0,003$ , також як її ехоструктура дифузно неоднорідна у 24 (75%), проти 3 (33,33%),  $p=0,024$ , і судинний малюнок збіднений – у 16 (50%), проти 3 (33,33%),  $p=0,37$ , це дозволяє зробити певний висновок, що саме МС як цілий комплекс патологічних змін, а не тільки огрядністю зумовлюють більш часту патологію печінки у другій групі.

При аналізі ультразвукової картини ПЗ для ХП з МС більш характерно підвищення ехогенності тканини досліджуваного органу, яке діагностувалося у 44 (91,67%), проти 30 (62,5%) хворих 1 групи,  $p=0,001$ , відсутність кіст і кальцинатів в паренхімі і протоках, а також збільшення розміру тіла ПЗ,  $p=0,02$ , різниця в інших розмірах не досягала статистичної значущості. Сонографічна картина біліарної системи при ХП з МС у другій групі характеризувалася інтактним жовчним міхуром.

Оцінка стану слизової оболонки верхнього відділу ШКТ проводилася ендоскопічним методом, що дозволяли з великою ймовірністю встановити наявність або відсутність патологічних змін досліджуваних органів (стравоходу, шлунку та ДПК). Особливостями ендоскопічної картини слизової оболонки верхніх відділів ШКТ у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з МС були: виявлення езофагіту, він виявлявся у 28 обстежених, що становить 58,33%, в порівнянні з ізольованим ХП – 17 пацієнтів (35,42%),  $p=0,04$ , в обох групах переважав катаральний езофагіт, а ерозивного, тобто більш важкого, було дещо більше в першій групі – 12,5% (6 хворих), проти 8,33% (4 пацієнта) у другій, без статистично значимої різниці. Майже у половини обстежених з будь-якої групи виявлявся бульбін різного ступеня тяжкості, всього у 1 групі таких було 23 (47,91%), а при наявності МС – 20 (41,67%), без статистично значимої різниці. Однак, при поєднанні з МС переважав ерозивний 12 (25,0%) дуоденіт, а при ізольованому ХП катаральний 20 (41,66%),  $p=0,02$ . Наявність телелімфангіоектазій в дванадцятипалій кишці, що розцінювали як ознаку ХП, реєстрували з однаковою частотою в обох групах – у 20 хворих – 41,66%.

При проведенні морфологічного дослідження операційного та біопсійного матеріалу нами виявлено зміни в підшлунковій залозі, характерні для хронічного панкреатиту. Спостерігалася дифузне розростання сполучної тканини, як поза (міжчасточковий склероз), так і всередині часточок (внутрішньочасточковий склероз). В ацинусах виявлялося поєднання дистрофічних процесів, дегенеративних і некротичних. Між волокнами фіброзної тканини зберігалися островці Лангерганса, місцями збільшені з ознаками гіпертрофії, а також виявлялися склерозовані та новостворені островці.

Аналізуючи морфологічні кореляції, ми встановили, що співвідношення стромального і ацинарного компонента в зрізі має тісну негативну кореляцію ( $R=-0,99$ ,  $p < 0,001$ ,  $n=24$ ). Ця залежність відповідає визначенню терміна «хронічний панкреатит». При цьому співвідношення ацинарної і стромальної тканини в зрізі можна вважати величиною, що відображає вираженість морфологічних змін при хронічному панкреатиті у кількісному еквіваленті. Цей показник в наших спостереженнях склав 3,1 (0,2–11,4),  $n=24$ . Чим нижче

ацинарно–стромальне співвідношення, тим більше виражені морфологічні ознаки ХП. Таким чином, ацинарно–стромальне співвідношення можна вважати об'єктивним кількісним критерієм тяжкості морфологічних змін при хронічному панкреатиті.

Аналіз кореляційних коефіцієнтів ацинарно–стромального співвідношення та інших морфологічних характеристик патологічного процесу показав, що при наростанні внутрішньочасточкового ( $R=-0,8, p=0,000003$ ) та міжчасточкового ( $R=-0,76, p=0,000051$ ) склерозу зменшується ацинарно–стромальне співвідношення, що супроводжується зниженням відносної площі паренхіматозних ostrivciv ( $R=+0,7, p=0,00009$ ), а також збільшенням відносної площі склерозованих ostrivciv ( $R=+0,069, p=0,0029$ ) при деякому збільшенні загальної площі ostrivciv у зрізі ( $R=-0,4, p=0,03$ ).

При проведенні кореляційного аналізу нами виявлено, що прогресування ступеня вираженості як міжчасточкового, так і внутрішньочасточкового фіброзу супроводжується зменшенням відносної площі паренхіматозного типу ostrivciv і збільшенням склерозованих ostrivciv.

За даними літератури прогресування всіх видів склерозу, особливо на початку захворювання, супроводжується збільшенням розмірів збережених (паренхіматозних) ostrivciv, що розцінюється як прояв компенсаторної гіпертрофії, але при цьому їх кількість у міру прогресування захворювання зменшується за рахунок наростання фіброзу і склерозування ostrivciv. Це пояснює, на нашу думку, зменшення відносної площі ostrivciv паренхіматозного типу по мірі прогресування фіброзу і збільшення відносної площі склерозованого типу ostrivciv.

При цьому ми не виявили кореляційних залежностей між ступенем вираженості всіх видів склерозу і відносною площею новоутвореного типу ostrivciv.

При проведенні порівняльного аналізу відносної площі новоутвореного типу ostrivciv в залежності від ступеня вираженості всіх видів фіброзу виявлено, що максимальна їх кількість спостерігається в групі з мінімальним і незначно вираженим склерозом, але по мірі прогресування фіброзу частка відносної площі новоутворених ostrivciv значно зменшується. За даними літератури, ostrivci Лангерганса володіють великою здатністю до гіперплазії, за рахунок збільшення клітин, що входять до складу ostrivciv. Також не виключено їх утворення шляхом трансформації з протокового епітелію і ацинарних клітин, при цьому досить широко дискутуються механізми регуляції утворення цього типу ostrivciv.

При проведенні багатofакторного аналізу, для встановлення впливу морфологічних змін при хронічному панкреатиті на ostrivцевий апарат ми виявили, що при збільшенні відносної площі стромальної тканини (за рахунок прогресування фіброзу) в підшлунковій залозі збільшується відносна площа склерозованих ostrivciv і менше – новостворених, що на 70 % визначає зменшення відносної площі паренхіматозних ostrivciv.

Враховуючи отримані дані кореляційного аналізу ацинарно–стромального співвідношення і ступеня вираженості фіброзу з відносною площею всіх видів ostrivciv, говорити про компенсаторне збільшення відносної площі ostrivciv при хронічному панкреатиті, на наш погляд, не коректно, так як збільшення

острівкового апарату відбувається переважно за рахунок склерозованих структур.

Виходячи з отриманих результатів, нами було проаналізовано вплив морфологічних змін у підшлунковій залозі при ХП на вуглеводний обмін. При проведенні кореляційного аналізу ми виявили що, збільшення відносної площі склерозованих острівців призводить до збільшення рівня глікемії у даної групи хворих. Раніше нами було встановлено, що збільшення відносної площі склерозованих острівців супроводжується зменшенням паренхіматозних, що і є, на нашу думку, причиною наростання глікемії у хворих з МС.

При проведенні багатофакторного аналізу для виявлення виду острівців, що впливають на рівень глікемії у хворих на ХП з МС, нами визначено, що зниження рівня глікемії у таких хворих на 89 % залежить від наявності збережених (паренхіматозних) острівців, при збільшенні міжчасточкового фіброзу. Це свідчить про те, що основне функціональне навантаження несуть острівці саме цього виду.

Виходячи з отриманих результатів, можна стверджувати, що основне функціональне навантаження несуть збережені (паренхіматозні) острівці. При цьому відсутність впливу інших видів острівців на рівень глікемії не дозволяє вважати інсулінопродукуючу функцію новоутворених і склерозованих острівців функціонально значущою, що підтверджується експериментальними дослідженнями, в яких спостерігалися морфологічні зміни в підшлунковій залозі при штучно викликаному панкреатиті, шляхом перев'язки головного панкреатичного протоку у собак. При цьому через 6 місяців від початку експерименту в підшлунковій залозі відзначалися характерні для хронічного панкреатиту морфологічні зміни, в тому числі і зміни ендокринної паренхіми, які проявляються зменшенням кількості паренхіматозного типу острівців (місцями з одночасною їх гіпертрофією), збільшення кількості склерозованих острівців і появою новоутворених. При цьому відповідь на навантаження глюкозою залишалася зниженою, що може свідчити про функціональну неповноцінність острівців новоствореного типу.

При вивченні обсягу хірургічного втручання в залежності від вираженості морфологічних змін отримані наступні результати.

Значення ацинарно–стромального співвідношення при дреноуючих операціях склало 0,17 (0,11–0,62), при проксимальних резекціях – 11 (3,1–18,9) і при дистальних резекціях – 6,8 (1,6–13).

Ацинарно–стромальне співвідношення в біоптатах, отриманих при дреноуючих операціях, було значимо нижче, ніж при дистальних і проксимальних резекціях ( $p = 0,01$ ), при цьому значення ацинарно–стромального співвідношення в препаратах, отриманих при дистальних і проксимальних резекціях, значуще не відрізнялася ( $p = 0,03$ ).

Залежність обсягу хірургічного лікування від вираженості морфологічних змін при хронічному панкреатиті, дозволяє зробити висновок, що проксимальні і дистальні резекції виконувалися при менших морфологічних змінах, ніж дреноуючі операції. Помічена закономірність дозволяє вважати недоцільним порівняння віддалених результатів резекційних і дреноуючих хірургічних втручань, так як доведені початкові відмінності в різних формах морфологічних змін.

При дистальних резекціях нами виявлена тенденція до більш високого значенню відносної площі всіх видів островців у віддаленій частині залози, ніж при проксимальних резекціях ( $p=0,058$ ,  $n=16$ ), що можна пояснити переважною локалізацією островців в дистальних відділах підшлункової залози.

Також знайдено значущі відмінності обсягу хірургічного втручання в залежності від відносної площі паренхіматозного типу островців.

Найменші значення відносної площі паренхіматозного типу островців спостерігалося при дренуючих операціях. При даному виді хірургічного лікування відносна площа паренхіматозного типу островців була значуще нижче, ніж при проксимальних резекціях ( $p=0,02$ ), а також спостерігалася тенденція зниження цього показника в порівнянні з дистальними резекціями ( $p=0,07$ ). Це можна пояснити значимо більш низьким значенням ацинарно–стромального співвідношення при дренуючих операціях, що впливає на зниження відносної площі паренхіматозного типу островців.

Але при цьому було встановлено, що рівень С–пептиду, досліджений на доопераційному етапі, при дистальних резекціях підшлункової залози склав  $0,14$  ( $0,09–0,42$ ) ммоль/мл, був значуще нижче, ніж при проксимальних резекціях ( $p=0,04$ ,  $n=10$ ) і дренуючих операцій ( $p=0,04$ ,  $n=18$ ), при яких він склав, відповідно  $0,35$  ( $0,24–0,76$ ) і  $0,41$  ( $0,15 – 0,76$ ) моль/мл. Це відповідає попереднім результатам дослідження, де ми стверджуємо, що тяжкість глікемічних порушень при ХП збільшується при дистальній локалізації структурних змін в ПЗ.

При цьому розлади вуглеводного обміну (ЦД, ПТГ), виявлені на етапі доопераційного обстеження, значимо частіше спостерігаються при дренуючих операціях ( $p=0,04$ ), ніж при проксимальних резекціях. Так само встановлено, що при дистальних резекціях значимо частіше розвиваються розлади вуглеводного обміну ( $p=0,04$ ), ніж при проксимальних резекціях. При цьому ми не виявили значущих відмінностей у частоті розвитку порушень вуглеводного обміну при дистальних резекціях і дренуючих операціях ( $p=0,91$ ).

Таким чином, при дренуючих операціях спостерігаються більш виражені морфологічні зміни в підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті, які характеризуються низькими показниками ацинарно–стромального співвідношення, що значимо частіше призводить до розвитку порушень вуглеводного обміну при хронічному панкреатиті.

Враховуючи дані літератури про вплив змін портальної гемодинаміки при різних захворюваннях на вуглеводний обмін, ми досліджували вплив змін портальної гемодинаміки на вуглеводний обмін при ХП з МС. За різними даними, ХП від 25 до 80 % випадків супроводжується розвитком СВПГ.

Дослідження портальної гемодинаміки у обстежуваної групи пацієнтів проводили шляхом дуплексного сканування портальної зони.

У досліджуваної групи пацієнтів переважали кістозні форми панкреатиту – 20 (60 %) випадків, при цьому в 5 (15 %) спостереженнях кісти локалізувалися в голівці підшлункової залози, у 1 (3 %) – в тілі і в 14 (42 %) – у хвості залози. Калькульозний панкреатит був представлений в 4 випадках (12 %) і змішані форми – у 9 (28 %).

У досліджуваної групи пацієнтів, що страждають хронічним панкреатитом з МС, спостерігається зниження швидкісних та об'ємних показників портального

кровотоку. Відзначено зниження об'ємної швидкості кровотоку (ОШК) в селезінковій вені до 204 (106–370) мл/хв (при нормі 286–938 мл/хв) у 17 (54,8 %) пацієнтів, у верхній брижовій вені – до 239 (192–339) мл/хв (при нормі 350–410 мл/хв) у 17 (58,6) хворих, в печінковій артерії – до 331 (204–414) мл/хв (при нормі 425–585 мл/хв) у 3 (30 %) обстежуваних.

Спостерігалось також зниження і швидкісних показників гемодинаміки. Встановлено зменшення лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) у селезінковій вені – до 12 (9,6–13) см/с у 15 (48,3 %) хворих (при нормі 13–27 см/с), по печінковій артерії – до 32 (25–43) см/с у 3 (30 %) пацієнтів (при нормі 40–45,5 см/с). При цьому виявлено збільшення ЛШК з верхньої брижової вени до 15 (9,5–21) см/с у 13 (44,8 %) обстежуваних (при нормі 11–13 см/с) і верхньої брижової артерії – до 57,5 (28–70) см/с у 4 (20 %) хворих (при нормі 35–40 см/с).

Розрахунок індексів з метою оцінки стану периферичного судинного опору виявив зниження пульсаційного індексу (PI) в басейні верхньої брижової артерії до 1,6 (1,2–2,5) при нормі 1,7–2,1, найбільше зниження цього показника виявлено у 5 (25 %) пацієнтів. Зниження величини цього показника відмічається у випадках вираженої периферійної вазодилатації.

Для виявлення критеріїв зміни портальної гемодинаміки, які впливають на рівень глікемії при хронічному панкреатиті, ми використовували багатофакторний аналіз.

Нами виявлено, що зменшення PI ВБА і зменшення діаметра ВБА на 99 % впливають на рівень глюкози в плазмі венозної крові, в бік зниження її концентрації.

Зменшення PI в басейні верхньої брижової артерії характеризує розвиток периферичної мезентеріальної дилатації. Це в кінцевому підсумку призводить до розвитку феномена гіпердинаміки системної циркуляції, яка є складовою частиною синдрому портальної гіпертензії.

Таким чином, зміни портальної гемодинаміки при хронічному панкреатиті з МС, характеризуються розвитком гіпердинаміки портальної циркуляції як фази розвитку СВПГ, впливають на вуглеводний обмін при даному захворюванні, знижуючи рівень глікемії.

Розвиток ознак СВПГ у хворих на ХП оцінювали за наявності або відсутності колатерального кровотоку.

З 35 обстежуваних хворих, у 8 (22 %) були виявлені портосистемні колатералі різної локалізації (у воротах селезінки, під лівою часткою печінки).

Наявність колатерального кровотоку відмічено при звуженні діаметра ВВ  $< 0,35$  см ( $p < 0,05$ ). Наявність колатерального кровотоку спостерігалось при збільшенні діаметра печінкової артерії  $> 0,47$  см ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані відображають формування колатерального кровотоку, пов'язаного з тотальним СВПГ, яке підтверджується розвитком гемодинамічно значимого звуження ВВ і компенсаторного збільшення артеріального печінкового кровоплину.

При відсутності колатерального кровотоку (документоване відсутність спонтанної депорталізації) наявність МС пов'язано зі зниженням рівня С-пептиду в периферичній венозній крові, що підтверджується непараметричною негативною кореляцією Спірмена між рівнем С-пептиду та наявністю («так – ні») МС ( $R = -0,54$ ,  $p = 0,04$ ,  $n = 14$ ).

У цій групі хворих наявність цукрового діабету пов'язано зі збільшенням розмірів хвоста ПЗ залози ( $R=0,68$ ,  $p=0,004$ ,  $n=15$ ) і формою хронічного панкреатиту (від кістозного до псевдотуморозного, калькульозного і закінчуючи змішаними формами) ( $R=0,4$ ,  $p=0,04$ ,  $n=27$ ). При цьому виявлено, що частота розвитку цукрового діабету при змішаному панкреатиті склала 50 %, що достовірно вище (за критерієм  $\chi^2$ -квадрат) порівняно з кістами головки і тіла ПЖ.

При відсутності колатерального кровотоку ЦД виявлено у 7 з 27 (25,9 %) пацієнтів. При цьому достовірних розходжень у розмірах голівки, тіла і хвоста ПЗ та ВП не виявлено за відсутності та наявності колатерального кровотоку. Спроби екстраполювати виявлені закономірності на всю групу хворих без урахування відсутності колатерального кровотоку супроводжувалися зниженням вірогідності отриманих результатів. При цьому в даній групі були виявлені 3 (18,7%) пацієнта з рівнем С-пептиду значно нижче норми, але без прояву цукрового діабету, що може говорити про існування додаткових компенсаторних механізмів регуляції вуглеводного обміну, пов'язаних з перебігом основного захворювання.

Нормальний вміст глюкози периферичної венозної крові у цих хворих можна пояснити розвитком спонтанної депорталізації кровотоку на тлі СВПГ, що супроводжується зменшенням розпаду глікогену в печінці через зниження портального венозного припливу і надходження глюкагону в печінку.

Таким чином, зміни портальної гемодинаміки при хронічному панкреатиті з МС, характеризуються розвитком гіпердинаміки портальної циркуляції, як фази розвитку СВПГ, впливають на вуглеводний обмін при даному захворюванні, знижуючи рівень глікемії.

Нами також було проведено дослідження змін вуглеводного обміну в ранньому післяопераційному періоді.

Дослідження глікемічного статусу хворих проводили за допомогою добового моніторингу глюкози з 1-ї по 5-ту добу післяопераційного періоду. При цьому нами встановлено, що при вихідній концентрації глюкози в капілярній крові 5,2 (4,7–6,2) ммоль/л в першу добу після операції вона статистично достовірно ( $p < 0,003$ ) підвищувалася порівняно з передопераційним рівнем і становила 6,2 (4,8–7,6) ммоль/л. Надалі рівень глікемії мав тенденцію до зниження і відповідно складав 5,7 (4,6–7,1) ммоль/л у другу добу після операції і 6 (4,7–8) ммоль/л – до п'ятої доби післяопераційного періоду.

У першу добу після операції рівень глюкози венозної крові мав тісну негативну непараметричну кореляцію з ацинарно–стромальним співвідношенням незалежно від показників портальної гемодинаміки ( $R=-0,64$ ,  $p < 0,05$ ,  $n=13$ ). Виявлена залежність показує, що функціональна недостатність ендокринної функції підшлункової залози, пов'язана з порушенням її структури на тлі хронічного панкреатиту маніфестує в ранньому післяопераційному періоді. Це підтверджується тим, що після дренуючих операцій рівень глюкози на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу післяопераційного періоду виявився достовірно вище, ніж після резекційних втручань.

За різними літературними даними підвищення концентрації глюкози крові в ранній післяопераційний період, з подальшою тенденцією до зменшення, може бути пов'язано зі збільшенням концентрації катехоламінів крові, що

пригнічують синтез інсуліну, а також з посиленням глікогенолізу і глюконеогенезом в печінці, стимульованим катаболічним впливом гормонів симпатoadреналової системи. В нашому дослідженні був чітко встановлений взаємозв'язок між ацинарно–стромальним співвідношенням і підвищенням концентрації глюкози капілярної крові, тому дані прояви вуглеводного обміну ми пов'язуємо з початковими змінами в підшлунковій залозі при даній патології.

Рівень глюкози плазми венозної крові у хворих, при відсутності спонтанної депорталізації підшлункової залози (відсутність колатерального кровотоку за даними доопераційного обстеження), був значимо нижче на 1–шу, 2–гу та 14–ту добу післяопераційного періоду в порівнянні з тими ж показниками при наявності СВПГ. При цьому, за даними доопераційного обстеження при наявності СВПГ рівень глюкози складав 4,9 (4,5–5,6) ммоль/л, при його відсутності – 5,1 (4,6–6,3) ммоль/л.

Маніфестація прихованих глікемічних порушень у першу добу післяопераційного періоду пов'язана з функціональною недостатністю латерального венозного відтоку з вісцерального басейну, що підтверджує роль спонтанної депорталізації кровотоку, в компенсації глікемічних порушень у хворих до операції.

На 14–ту добу післяопераційного періоду рівень глікемії не залежав від обсягу хірургічного втручання ( $p > 0,98$ ,  $n=36$ ), що свідчить про стабілізацію функціональних порушень в ці терміни.

У віддалений післяопераційний період, який склав від 1 до 3 років, було обстежено 13 пацієнтів з дистальними та проксимальними резекціями; що були виконані в рівних кількостях – по 5 (38,5 %). У 3 (23 %) випадках виконувались дренажні операції.

При аналізі змін вуглеводного обміну у 8 (61,5 %) хворих не було виявлено порушень, у 4 (31 %) виявлено цукровий діабет, причому у 2 (15,5 %) з них на доопераційному етапі обстеження не було виявлено порушень вуглеводного обміну та у 1 (7,7 %) відзначалося порушення толерантності до глюкози. У 1 (7,7 %) пацієнта було виявлено порушення толерантності до глюкози, при цьому на доопераційному етапі у даного пацієнта порушень вуглеводного обміну не було виявлено.

Нами встановлено, що значимо частіше цукровий діабет у віддаленому періоді розвивався при змішаних формах і хронічному калькульозному панкреатиті.

Нами також виявлені значимі відмінності порушень вуглеводного обміну у віддалений післяопераційний період залежно від локалізації патологічного процесу ( $p=0,02$ ). Значимо частіше цукровий діабет розвивався у пацієнтів з тотальним ураження підшлункової залози.

При дослідженні глікемічного статусу нами встановлено, що рівень глікемії у віддалений післяопераційний період мав тісну позитивну непараметричну кореляцію з рівнем глікемії на 1–шу і 4–ту добу післяопераційного періоду ( $R=+0,9$ ,  $n=0,03$ ).

Виявлена залежність підтверджує отримані результати про маніфестації порушень ендокринної функції ПЗ, пов'язаних з вираженістю структурних порушень і об'ємом хірургічного втручання у першу добу післяопераційного

періоду, що дозволяє прогнозувати розвиток стійких глікемічних порушень у віддалені терміни спостереження.

Встановлені закономірності розвитку порушень вуглеводного обміну при хронічному панкреатиті дозволили розробити концептуальну схему патогенезу і патогенетичних механізмів порушення вуглеводного обміну при ХП з МС

У патогенезі порушень вуглеводного обміну має значення як розвиток панкреатогенної інсулінонедостатності на тлі прогресування запального процесу в паренхімі підшлункової залози, так і розвиток інсулінорезистентності.

Як було встановлено в нашому дослідженні, розвиток хронічного панкреатиту характеризується зниженням ацинарно–стромального співвідношення по мірі прогресування патологічного процесу в підшлунковій залозі. Це в свою чергу призводить до зменшення відносної площі паренхіматозного (збереженого) типу острівців Лангерганса, вміст яких має визначальний вплив на рівень глікемії.

Розвиток хронічного панкреатиту з МС у 25–80 % випадків супроводжується розвитком СВГТГ, що супроводжується спонтанною депорталізацією кровотоку. Інсулін, минаючи печінку і не руйнуючись під дією інсулінази, потрапляє у периферичний кровотік, що проявляється компенсаторною гіперінсулінемією.

Адаптивна гіперінсулінемія, яка є з одного боку, наслідком інсулінорезистентності, а з іншого – формуванням СВПГ з розвитком спонтанної депорталізацією кровотоку, до певного часу може утримувати нормоглікемію.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукової задачі, яка полягає у покращенні результатів лікування хворих на ХП і МС шляхом дослідження механізмів розвитку порушень обміну у хворих на ХП з МС та прогнозування перебігу післяопераційного періоду.

1. Хворі на хронічний панкреатит з МС у 35,42% мають катаральний езофагіт та бульбіт, підвищення ехогенності тканини підшлункової залози, переважають зміни печінки по типу жирового гепатозу, у групі ХП з МС винесли висновок про наявність ознак жирового гепатозу 20 (41,67%) пацієнтів, а в групі ХП тільки у 9 (18,75%) хворих, відмінність статистично значуща  $p=0,03$ , при мінімальній зміні значень трансаміназ, спостерігаються більш високі значення загального холестерину, тригліцеридів та С–пептиду, порушення регуляції периферичного кровотоку у вигляді гіперсимпатикотонія та високого нейрогенного статусу.
2. Об'єктивним критерієм тяжкості морфологічних змін є співвідношення між стромальною та ацинарною частинами ПЗ. Доведено, що зміни відносної щільності паренхіматозних острівців Лангерганса має вирішальний вплив на рівень глікемії у хворих на ХП з МС. Так середнє значення цього коефіцієнта при ХП складає 3,1, при виконанні дистальної резекції – 6,8, проксимальної – 11, дренажних операцій – 0,7.



3. Тяжкість порушення вуглеводного обміну при ХП з МС, пов'язана із збільшенням дистальних відділів ПЗ та Вірсунгової протоки. При кістозній формі ХП частота порушень вуглеводного обміну залежить від локалізації процесу, що складає 54% при дистальній та 23% при проксимальній.
4. У хворих на ХП з МС розвиваються спонтанні депорталізації кровоплину, як компенсаторно–адаптаційний механізм, що призводить до зниження рівня глікемії.
5. При аналізі критеріїв прогнозу розвитку ускладнень у ранній та пізній післяопераційний період визначено, порушення структури ПЗ у поєднанні з рівним глікемії < 7,8 ммоль/л дозволяє передбачити стійкі глікемічні порушення у віддалений період. У той же час об'єм оперативного втручання достовірно не впливає на розвиток глікемії, у той же час, як характер патології, а саме хронічний калькульозний панкреатит достовірно сприяє розвитку глікемії у віддаленому післяопераційному періоді.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для прогнозування розвитку порушень вуглеводного обміну у віддаленому післяопераційному періоді рекомендовано проведення добового моніторингу глюкози крові в 1–у добу післяопераційного періоду.
2. При проведенні морфологічного дослідження операційного матеріалу необхідно визначати значення ацинарно–стромального співвідношення для прогнозу розвитку порушень вуглеводного обміну в післяопераційному періоді.
3. При виконанні хірургічного лікування ХП, що супроводжується розвитком СВППГ, рекомендовано збереження колатерального кровотоку.
4. Наявність глікемічних порушень у хворих ХП не може впливати на вибір обсягу хірургічного втручання, так як дані порушення залежать від вихідних морфологічних змін в підшлунковій залозі і не визначаються характером оперативного втручання у віддаленому післяопераційному періоді.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. В. В. Петрушенко, Д. І. Гребенюк, **Н. А. Ляховченко**, Паньків К. М., Білик О. М. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит із метаболічним синдромом. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2017. – № 29. – С. 173–176.
2. Ishcheikin K.Ie., Grebeniuk D.I., **Liakhovchenko N.A.**, Zatserkovna O.M., Levels of TNF– $\alpha$  and IL–8 in patients with acute and chronic pancreatitis // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2018. – № (Т. 22). – С. 235–238.
3. Ishcheikin K.Ie., Grebeniuk D.I., **Liakhovchenko N.A.**, Zatserkovna O.M., Bilyk O.M. Activity of TNF– $\alpha$  in patients with acute and chronic pancreatitis // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 529–531

4. В. В. Петрушенко, Д. І. Гребенюк, **Н. А. Ляховченко**, Білик О. М., Паньків К. М. Ефективність застосування плазмаферезу у комплексному лікуванні хворих на некротичний панкреатит. Харківська хірургічна школа. – 2018. – № 2. – С. 77–79.
5. Петрушенко В.В., Столярчук О.В., Гребенюк Д.І., Білик О.М., **Ляховченко Н.А.**, Зацерковна О.М., Леванчук А.С., Паньків К.М. Динаміка маркерів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у хворих на набряковий та некротичний панкреатит. Хірургія України. – 2017. – №4 (64) (Додаток № 1). – С. 327–332.
6. В. В. Петрушенко, Д. І. Гребенюк, Ю.А. Дорожинський, **Н. А. Ляховченко**, Паньків К. М., О.О. Кедик, О.В. Левадний Особливості та тактика хірургічного лікування гострого панкреатиту біліарного генезу. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина. – 2018. – В. 2 (58). – С. 41–45.

### ОПУБЛІКОВАНІ ПРАЦІ АПРОБАЦІЙНОГО ХАРАКТЕРУ

7. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., **Ляховченко Н. А.**, Білик О. М., Зацерковна О.М., Леванчук А.С., Паньків К.М. Кореляційний зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів та важкістю гострого некротичного панкреатиту. Збірка тез Всеукраїнської науково–практичної конференції “Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я”, 26–27 жовтня 2017 року, м. Запоріжжя, Україна. – м. Запоріжжя, 2017. – С. 43–44.
8. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., **Ляховченко Н. А.**, Білик О. М., Леванчук А.С., Паньків К.М., Зацерковна О.М. Роль мутації в гені PRSS1 у розвитку гострого некротичного панкреатиту. Збірка тез Всеукраїнської науково–практичної конференції “Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я”, 26–27 жовтня 2017 року, м. Запоріжжя, Україна. – м. Запоріжжя, 2017. – С. 44
9. Гребенюк Д. І., Столярчук О.В., **Ляховченко Н. А.**, Білик О. М., , Паньків К.М. Динаміка маркерів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в ранній фазі гострого панкреатиту. Матеріали XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2018”, 18–20 квітня 2018 року, м. Вінниця, Україна. – Вінниця, 2018. – С. 373–374.
10. V. Petrushenko, D. Grebeniuk, **N. Liakhovchenko** [et al.] Correlation between the level of proinflammatory cytokines and the severity of necrotising pancreatitis // НРВ. – 2018. – Volume 20, Supplement 2. – P. 517.
11. Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., **Ляховченко Н.А.** [и др.] Корреляционная связь между уровнем провоспалительных цитокинов и тяжестью острого некротического панкреатита // Вестник хирургии Казахстана. – 2018. – Специальный выпуск 1 (Материалы XXV международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ “Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии”, Алматы, 19–21 сентября 2018 года). – С. 39.
12. В. В. Петрушенко, О. В. Столярчук, Д. І. Гребенюк, **Н.А. Ляховченко** [та ін.] Динаміка показників системи антиоксидантного захисту при різних формах

- гострого панкреатиту // Збірник наукових робіт XXV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова, 26–28 вересня 2018 року, м. Київ, Україна. – Київ, 2018. – С. 208–209.
13. Петрушенко В.В., Мельник В.М., Мітюк О.І., Мітюк М.О., Гребенюк Д.І., Радьога Я.В., Сергійчук О.Л., Стукан С.С., **Ляховченко Н.А.**, Собко В.С., Стойка В.І., Левадний О.В., Лонський К.Л. Іван Ілліч Мітюк (1928–2012): біографія та головні наукові досягнення // Збірник матеріалів III науково–практичної конференції з міжнародною участю “Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії”, присвяченої 90-річчю з дня народження проф. І.І. Мітюка, 30 листопада 2018 року, Україна, м. Вінниця. – Вінниця: ТОВ “Твори”, 2018. – С. 3–6.
14. Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Гуменюк К.В., Радьога Я.В., Форманчук А.М., **Ляховченко Н.А.**, Собко В.С., Мосьондз В.В., Карий Я.В. Віртуальні тренажери для підготовки лікаря–ендоскопіста. Тези доповідей навчально–методичної конференції “Актуальні проблеми сучасної вищої медичної освіти: національний досвід та світовий вимір”, 7 лютого 2019 року, Україна, м. Вінниця. – Вінниця, 2018. – С. 165–166.
15. Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Гуменюк К.В., Радьога Я.В., Форманчук А.М., **Ляховченко Н.А.**, Стойка В.І., Мосьондз В.В., Карий Я.В. Особливості механічних моделей та тренажерів для підготовки лікаря–ендоскопіста. Тези доповідей навчально–методичної конференції “Актуальні проблеми сучасної вищої медичної освіти: національний досвід та світовий вимір”, 7 лютого 2019 року, Україна, м. Вінниця. – Вінниця, 2018. – С. 166–168.

## АНОТАЦІЯ

**Ляховченко Н.А. Клініко–метаболічні паралелі прогнозування хронічного панкреатиту з метаболічним синдромом– рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія» (222 – Медицина). – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 2019.

У дисертаційній роботі на підставі клінічних, лабораторних, інструментальних, функціональних, імуноферментних і математичних методів досліджень дано нове вирішення актуальної проблеми в лікуванні та прогнозуванні хронічного панкреатиту на фоні метаболічного синдрому – розкриті особливості клінічної картини, вивчена частота виникнення та перебігу хронічного панкреатиту з метаболічним синдромом.

Для підвищення ефективності діагностики й прогресування хронічного панкреатиту, поєданого з метаболічним синдромом, уточнено значення дослідження структурно–функціонального стану підшлункової залози, а саме:  $\alpha$ -амілази в сироватці крові, фекальної панкреатичної еластази–1, СРП, інструментальних досліджень (УЗД, КТ).

Дисертаційна робота виконана на кафедрі ендоскопічної та серцево–судинної хірургії на базі абдомінального та гастроентерологічного відділень Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболічний синдром, підшлункова залоза, хірургічне лікування.

## АННОТАЦІЯ

Ляховченко Н.А. Клинико–метаболические параллели прогнозирования хронического панкреатита с метаболическим синдромом – рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 «Хирургия» (222 – Медицина). – Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница, 2019.

В диссертационной работе на основании клинических, лабораторных, инструментальных, функциональных, иммуноферментных и математических методов исследований дано новое решение актуальной проблемы в лечении и прогнозировании хронического панкреатита на фоне метаболического синдрома – раскрыты особенности клинической картины, изучена частота возникновения и течения хронического панкреатита с метаболическим синдромом.

Для повышения эффективности диагностики и прогрессирования хронического панкреатита, соединенного с метаболическим синдромом, уточнено значение исследования структурно–функционального состояния поджелудочной железы, а именно:  $\alpha$ -амилазы в сыворотке крови, фекальной панкреатической эластазы–1, СРП, инструментальных исследований (УЗИ, КТ).

Медиана возраста пациентов, которым выполнялась проксимальная резекция поджелудочной железы, составила 43 года (35–50 лет), минимальный возраст – 27 лет, максимальный – 65 лет. Мужчин было 20 (80%), женщин – 5 (20%). Основную массу проксимальных резекций составила панкреатодуоденальная резекция 18 (72%), в 2 (8%) случаях была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция, и у 5 (20%) пациентов – дуоденосохраняющая резекция поджелудочной железы (операция Бегера).

Важность эндоскопического исследования эзофагогастродуоденоскопия в настоящее время трудно переоценить. В целом недостаточность кардиального сфинктера встречалась по данным эндоскопии практически с одинаковой частотой как при ХП – 23 больных (47,91%), так и при ХП с МС – 28 (58,33%). В первой группе недостаточность 1 степени – у 21 (43,75%) пациента, второй у 2 (4,16%), при ХП с МС – у 24 (50%), и 4 (8,33%) соответственно.

Наличие телелимфангиоэктазий в двенадцатиперстной кишке, их можно расценивать как признак ХП, регистрировали с одинаковой частотой в обеих группах – у 20 больных – 41,66%. Известно, что различная патология большого дуоденального сосочка (БДС), способствует возникновению и пролонгированию ХП, однако такая патология, в том числе папиллит, у наших больных не отличалась.

Для ХП с МС характерно более легкое течение, менее высокие уровни ферментемии по уровню амилазы и липазы крови, чем для изолированного ХП. Исследование портальной гемодинамики у обследуемой группы пациентов проводили путем дуплексного сканирования портальной зоны. В дооперационном периоде исследование выполнено 33 пациентам с различными формами хронического панкреатита. При этом визуализация сосудов ГПДЗ была осложнена в силу анатомических особенностей. Так ВБА была исследована у 20

(60%) наблюдениях, ПА – у 10 (30%), ВВ – в 33 (100%), СВ – в 31 (93%), ВБВ – у 29 (87%), НПВ – у 13 (39%) случаях.

В данную группу исследования были включены 22 (66%) мужчины и 11 (34%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 45 (41–48) лет.

В исследуемой группе пациентов преобладали кистозные формы панкреатита – 20 (60%) случаев, при этом в 5 (15%) случаях кисты локализовались в головке поджелудочной железы, у 1 (3%) – в теле и в 14 (42%) – в хвосте железы. Калькулезный панкреатит был представлен в 4 случаях (12%) и смешанные формы – у 9 (28%).

Таким образом, изменения портальной гемодинамики при хроническом панкреатите, характеризуются развитием гипердинамики портальной циркуляции как фазы развития СВПП, влияют на углеводный обмен при данном заболевании, снижая уровень гликемии.

Диссертационная работа выполнена на кафедре эндоскопической и сердечно-сосудистой хирургии на базе абдоминального и гастроэнтерологического отделений Винницкой областной клинической больницы им. М.И. Пирогова.

Ключевые слова: хронический панкреатит, метаболический синдром, поджелудочная железа, хирургическое лечение.

## SUMMARY

Lyakhovchenko N.A. Clinical and metabolic parallels in predicting chronic pancreatitis with metabolic syndrome. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.03 “Surgery” (222 – Medicine). – Vinnitsa National Medical University. M.I. Pirogov, Vinnitsa, 2019.

The thesis on the basis of clinical, laboratory, instrumental, functional, immunofermental and mathematical methods of research has given a new solution to an actual problem in the treatment and prognosis of chronic pancreatitis on the background of the metabolic syndrome – the clinical picture features are revealed, the incidence and course of chronic pancreatitis with metabolic syndrome are studied.

To improve the efficiency of diagnosis and progression of chronic pancreatitis associated with metabolic syndrome, the study of the structural and functional state of the pancreas, namely:  $\alpha$ -amylase in serum, fecal pancreatic elastase-1, PSA, instrumental studies (ultrasound, CT), is specified.

The dissertation was performed at the Department of Endoscopic and Cardiovascular Surgery on the basis of the abdominal and gastroenterological departments of the Vinnitsa Regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov.

Key words: chronic pancreatitis, metabolic syndrome, pancreas, surgical treatment.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія  
АМРК – АМФ–активуюча протейніназа  
АТ– артеріальний тиск  
ВДС– великий дуоденальний сосочок  
ГЕРХ– гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба  
ГКН– глюкоза сироватки крові натщесерце  
ГПДЗ– гепатопенкреатодуоденальна зона  
ГПП – головний панкреатичний проток  
ДГР – дуоденогастральний рефлюкс  
ДПК – дванадцятипала кишка  
ДСГ – доплеросонографія  
ЗЖК – запалення жирової тканини  
ЗНПЗ – зовнішньо–секреторна недостатність підшлункової залози  
ЗХС – загальний холестерин  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІР – інсулінорезистентність  
ІРІ – імунореактивний інсулін  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
КТ – комп'ютерна томографія  
МКХ – міжнародна класифікація хвороб  
МС – метаболічний синдром  
НАСГ – неалкогольний стеатогепатит  
ОС – окружність стегон  
ОТ – окружність талії  
ОТ/ОС – співвідношення окружності талії до окружності стегон  
ПДР – панкреатодуоденальна резекція  
ПЗ – підшлункова залоза  
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів  
ПТГ – порушення толерантності до глюкози  
СВПГ – синдром внутрішньопротокової гіпертензії  
СПЗ – стеатоз підшлункової залози  
ТГ – тригліцериди  
УЗД – ультразвукове дослідження  
УЗС – ультразвукова сонографія  
ХП – хронічний панкреатит  
ЦД – цукровий діабет  
ЦД–2 – цукровий діабет типу 2  
NO – оксид азоту  
PI – пульсаційний індекс  
PSCs – активовані панкреатичні зірчасті клітини  
RI – індекс резистентності  
HbA1 – глікозильований гемоглобін