

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЛЯХОВЧЕНКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК: 616.37-002-037-071

Клініко-метаболичні паралелі прогнозування хронічного панкреатиту з
метаболичним синдромом

14.01.03 – хірургія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н.А. Ляховченко

Науковий керівник: Іщайкін Костянтин Євгенович, доктор медичних
наук, професор

Вінниця – 2019

АНОТАЦІЯ

Ляховченко Н.А. Клініко-метаболичні паралелі прогнозування хронічного панкреатиту з метаболичним синдромом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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 метаболичного синдрому – розкриті особливості клінічної картини, вивчена частота виникнення та перебігу хронічного панкреатиту з метаболичним синдромом.

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.

У роботі представлені результати обстеження хворих на ХП та ХП з МС. 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 європеїдної раси).

За віком хворі були розподілені згідно з рекомендаціями ВООЗ: до 44 років, 45 років і старше. Варто відзначити, що в роботу не увійшли пацієнти старші 65 років. Для виключення впливу вікового фактору, наймолодшому

пацієнту було 32 роки, літній — 65 років. Структура за віком була однаковою в групах. У першій і другій групі було більше осіб старше 45 років - 75%, таке превалювання пояснюється характером захворювань, які ми вивчали. Оскільки, як ХП, так і МС купується з віком.

Медіана віку пацієнтів у першій і другій групах була практично однаковою: 52,00 року (від 45,00 до 59,00) і 49,00 років (від 44,50 до 53,00 ліг) відповідно, $p=0,38$.

Хірургічному лікуванню підлягало 94 пацієнта. З них 38 (40%) пацієнтам виконані дренажні операції, 25 (27%) - проксимальні резекції і 31 пацієнту (33%) - дистальні резекції підшлункової залози.

Медіана віку пацієнтів, яким виконувалася проксимальна резекція підшлункової залози, склала 43 роки (35-50 років), мінімальний вік - 27 років, максимальний - 65 років. Чоловіків було 20 (80%), жінок - 5 (20%). Основну масу проксимальних резекцій склала панкреатодуоденальні резекції 18 (72%), в 2 (8%) випадках була виконана гастропанкреатодуоденальна резекція, і у 5 (20%) пацієнтів - дуоденозберігаюча резекція підшлункової залози (операція Бегера).

Важливість ендоскопічного дослідження езофагогастродуоденального комплексу в даний час важко переоцінити. В цілому недостатність кардіального сфінктера зустрічалася за даними ендоскопії практично з однаковою частотою як при ХП - 23 хворих (47,91%), так і при ХП з МС - 28 (58,33%). У першій групі недостатність 1 ступеня - у 21 (43,75%) пацієнта, другий у 2 (4,16%), при ХП з МС - у 24 (50%), і 4 (8,33%), відповідно.

Наявність телелімфангіоектазій в дванадцятипалії кишці, а їх можна розцінювати як ознаку ХП, реєстрували з однаковою частотою в обох групах - у 20 хворих - 41,66%. Відомо, що різна патологія великого дуоденального сосочка (ВДС), сприяє виникненню і пролонгуванню ХП, однак така патологія, в тому числі папіліт, у наших хворих не визначалася.

Таким чином для ХП з МС характерно більш легкий перебіг, менш високі рівні ферментемії за рівнем амілази і ліпази крові, ніж для ізольованого ХП. Дослідження портальної гемодинаміки у обстежуваної групи пацієнтів

проводили шляхом дуплексного сканування портальної зони. В доопераційному періоді дослідження виконано 33 пацієнтам з різними формами хронічного панкреатиту. При цьому візуалізація судин ГПДЗ була ускладнена в силу анатомічних особливостей. Так ВБА була досліджена у 20 (60 %) спостереженнях, ПА - у 10 (30 %), ВВ - у 33 (100 %), СВ - в 31(93 %), ВБВ - у 29 (87 %), НПВ - у 13 (39 %) випадках.

В дану групу дослідження було включено 22 (66 %) чоловіки та 11 (34 %) жінок. Медіана віку пацієнтів становила 45 (41-48) років.

У досліджуваній групі пацієнтів переважали кістозні форми панкреатиту - 20 (60 %) випадків, при цьому в 5 (15 %) випадках 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 %).

Нормальний вміст глюкози периферичної венозної крові у хворих можна пояснити розвитком спонтанної депорталізації кровотоку на тлі синдрому внутрішньопротокової гіпертензії, 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, характеризуються розвитком гіпердинаміки портальної циркуляції як фази розвитку синдрому внутрішньопротокової гіпертензії, впливають на вуглеводний обмін при даному захворюванні, знижуючи рівень глікемії.

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

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.

The basis of the work is the results of the examination and treatment of 96 patients with CP and CP with MS, who were based on the surgical department of them. M.I. Pirogov.

The paper presents the results of the examination of patients with CP and CP with MS. Patients were selected by random sampling. The classification used is ICD-10.

The diagnosis was established on the basis of history, clinical, physical and instrumental studies. The criteria for inclusion in the study were: age 35-65 years, the presence of CP.

For the second group, an indispensable condition was the presence of MS, according to the criteria proposed by the International Diabetes Federation in April 2005

According to these recommendations, a mandatory criterion for MS is central (abdominal) obesity (waist circumference of more than 94 cm for men and more than 80 cm for women in the Caucasian race).

By age, patients were distributed according to WHO recommendations: up to 44 years, 45 years and older. It is worth noting that patients older than 65 years did not enter the work. To exclude the influence of the age factor, the youngest patient was 32 years old, and the summer one was 65 years old. As can be seen from the table, the age structure was the same in the groups. In the first and second groups there were more people over 45 years old - 75%, this prevalence is explained by the nature of the diseases that we studied. Since, both CP and MS are acquired with age.

The median age of the patients in the first and second groups was almost the same: 52.00 years (from 45.00 to 59.00) and 49.00 years (from 44.50 to 53.00 years), respectively, $p = 0.38$.

Surgical treatment was required for 94 patients. Of these, 38 (40%) patients underwent drainage operations, 25 (27%) - proximal resections, and 31 patients (33%) - distal pancreas resections.

The median age of patients who underwent proximal pancreas resection was 43 years (35–50 years), the minimum age was 27 years, and the maximum was 65 years. There were 20 men (80%), women - 5 (20%). The majority of proximal resections were pancreatoduodenal resection of 18 (72%), gastropancreatoduodenal resection was performed in 2 (8%) cases, and duodeno-pancreatic resection of the pancreas was performed in 5 (20%) patients (Beger operation).

The importance of endoscopic examination of the esophagogastroduodenal complex is currently difficult to overestimate. In general, cardiac sphincter insufficiency was found, according to endoscopy data, with almost the same frequency as for CP - 23 patients (47.91%) and for CP with MC - 28 (58.33%). In the first group, insufficiency of 1 degree - in 21 (43.75%) patients, the second in 2 (4.16%), with CP with MC - in 24 (50%), and 4 (8.33%), respectively.

The presence of telimphangoectasia in the duodenum, and can be regarded as a sign of CP, was recorded with the same frequency in both groups - in 20 patients - 41,66%.

It is known that various pathology of the large duodenal papilla (HCV), contributes to the occurrence and prolongation of CP, but such pathology, including papillitis, in our patients was not different.

Thus, CP with MS is characterized by an easier course, less high levels of fermentemia in terms of amylase and blood lipase than in isolated CP. The study of portal hemodynamics in the studied group of patients was performed by duplex scanning of the portal area. In the preoperative period, the study was performed on 33 patients with various forms of chronic pancreatitis. In this case, the visualization of the vessels of GDPZ was complicated due to anatomical features. Thus, WBA

was investigated in 20 (60%) observations, PA - in 10 (30%), BB - in 33 (100%), CB - in 31 (93%), HBV - in 29 (87%), NSA - in 13 (39%) cases.

This study group included 22 (66%) men and 11 (34%) women. The median age of the patients was 45 (41-48) years.

In the studied group of patients cystic forms of pancreatitis prevailed - 20 (60%) cases; in 5 (15%) cases cysts were localized in the pancreatic head, in 1 (3%) - in the body and in 14 (42%) - in the tail of the gland. Calculous pancreatitis was present in 4 cases (12%) and mixed forms in 9 (28%).

Thus, changes in portal hemodynamics in chronic pancreatitis are characterized by the development of portal circulation hyperdynamics as a phase of development of SVPG, affect the carbohydrate metabolism in this disease, reducing the level of glycemia.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Ляховченко Н. А., 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-a 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- α in patients with acute and chronic pancreatitis // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 529–531
4. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Ляховченко Н. А., 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. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Дорожинський Ю.А., Ляховченко Н. А., Паньків К. М., Кедик О.О., Левадний О.В. Особливості та тактика хірургічного лікування гострого панкреатиту біліарного генезу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина*. – 2018. – В. 2 (58). – С. 41–45.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

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. Petrushenk V., Grebeniuk D., Liakhovchenko N. [et al.] Correlation between the level of proinflammatory cytokines and the severity of necrotising pancreatitis // HPB. – 2018. – Volume 20, Supplement 2. – P. 517.

11. Петрушенко В.В., Гребенюк Д.И., 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. Петрушенко В.В., Столярчук О.В., Гребенюк Д.І., Ляховченко Н.А. [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.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	13
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	16
1.1. Сучасні погляди на етіологію та патогенез хронічного панкреатиту..	16
1.2. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту.....	24
1.3. Порухення вуглеводного обміну у хворих хронічним панкреатитом до і після резекції підшлункової залози.....	29
1.4. Зміна портального кровотоку при хронічному панкреатиті.....	37
1.5. Вплив портальної гіпертензії на зміну вуглеводного обміну у хворих хронічним панкреатитом з метаболічним синдромом.....	39
1.6. Морфологічні основи метаболічних порушень у хворих з хронічним панкреатитом.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	45
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	45
2.2. Методи дослідження.....	53
2.2.1. Дослідження рівня глікемії.....	53
2.2.2. Інструментальні методи дослідження.....	54
2.2.3. Морфологічне дослідження.....	57
2.2.4. Технологія виконання хірургічних втручань при хронічному панкреатиті.....	57
2.3. Статистична обробка отриманих даних.....	60
РОЗДІЛ 3. Особливості функціонування органів гепатопанкреатобіліарної зони у хворих на хронічний панкреатит та ХП з МС.....	62
3.1. Особливості ліпідних порушень у хворих з МС і ХП.....	62
3.2. Функції печінки у хворих з ХП.....	66

3.3. Функціональні зміни ПЗ у хворих з метаболічним синдромом і хронічним панкреатитом.....	74
3.4. Ендоскопічні зміни у хворих на ХП з МС.....	79
РОЗДІЛ 4. Структорно-морфологічні зміни ПЗ у хворих на ХП і ХМ з МС..	87
4.1 Закономірності порушень вуглеводного обміну, пов'язаних із змінами структури підшлункової залози при хронічному панкреатиті, оціненої при морфологічному дослідженні.....	87
4.2. Обсяг хірургічного лікування в залежності від морфологічних змін у підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті.....	95
4.3. Вплив порталної гемодинаміки на вуглеводний обмін при хронічному панкреатиті.....	97
4.4. Зміна вуглеводного обміну у ранньому і віддаленому післяопераційному періоді.....	103
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	108
ВИСНОВКИ.....	125
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	126
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	127

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

МС	– метаболічний синдром
ПЗ	- підшлункова залоза
АГ	– артеріальна гіпертензія
АМРК	- АМФ-активуюча протеїнкіназа
АТ	– артеріальний тиск
ВДС	– великий дуоденальний сосочок
ГЕРХ	– гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ГКН	– глюкоза сироватки крові натщесерце
ГПДЗ	– гепатопанкреатодуоденальна 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
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
ОС	– окружність стегон
ОТ	– окружність талії
ОТ/ОС	– співвідношення окружності талії до окружності стегон
ПДР	– панкреатодуоденальна резекція
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
HbA1c	– глікозильований гемоглобін

ВСТУП

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) [133, 166, 168, 179, 180].

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 consaltation, 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 більшості 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 [100, 116, 118, 140, 148].

Розвиток цукрового діабету більш характерний для тих форм хронічного панкреатиту, яким властива наявність найбільш грубих змін паренхіми підшлункової залози [119, 184, 183]. 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 % [5, 17, 20, 25, 29, 193].

Незважаючи на очевидні досягнення в медицині, хірургічне лікування при хронічному панкреатиті залишається основним [112, 115]. 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 [37, 155, 158, 162]. Для довгострокової оцінки якості життя прооперованих хворих велике значення має стан екзо- і ендокринної функції другої частини підшлункової залози [36, 61, 117, 165].

При хронічному панкреатиті недостатність ендокринної функції клінічно проявляється у маніфестації метаболічних порушень [109, 185, 187]. 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 глюкагона [22, 188, 192].

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 [3, 8, 18, 70, 181].

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 [16, 108, 196].

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 «Клініко-метаболічні паралелі прогнозування хронічного панкреатиту з метаболічним синдромом» виконана здобувачем, проведено аналіз сучасної літератури за темою роботи, проведено відбір та обстеження тематичних хворих в межах науково-дослідної роботи кафедри Ендоскопічної та серцево-судинної хірургії № 0117U000437 «Розробка та удосконалення нових технологій у лікуванні хірургічних хворих із шлунково-кишковими кровотечами».

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 порталльної 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 обміну, 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 порталльної 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 островців 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 гепатопанкреатобилиарних хирургів стран СНГ “Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии”, 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 - наукову працю, 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 155 сторінках комп'ютерного тексту (основна частина дисертації становить 127 сторінок машинопису), 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні погляди на етіологію та патогенез хронічного панкреатиту

Хронічний панкреатит залишається однією із складних і недостатньо вивчених медичних проблем, що підтверджується зростанням захворюваності, незадовільними результатами лікування і значним зниженням якості життя даної категорії хворих. В економічно розвинених країнах число хворих хронічним панкреатитом за останнє десятиріччя збільшилася в 1,5-2 рази (Соловйов Н.Б. [та ін], 2000), щорічно реєструється 8,5-10 нових випадків на 100 тисяч населення в усьому світі (Лопаткіна Т. Н., 1999; Кокуева О. В., 1999; Angelopoulos N. [et al.], 2005). За даними популяційних досліджень від хронічного панкреатиту частіше страждають чоловіки, ніж жінки (6,7 3,2 на 100 тисяч населення відповідно) (Helling T. S., 2003). Хронічний панкреатит є поліетіологічним захворюванням, що характеризується складним механізмом патогенезу, частим розвитком важких ускладнень і невисоким індексом виживаності (Хазанов А. В., 1999; Яковенко А. В., 2001; Пальців А. В., 2002). Існує пряма кореляція між ХП і споживанням алкоголю чоловіками у віці 20-39 років (Eisendrath P., 2000; Falconi M. [et al.], 2006). Основними факторами патогенезу алкогольного ХП є: шкідлива дія алкоголю на підшлункову залозу, порушення функції сфінктера Одді (зменшення амплітуди його скорочень і збільшення кількості ретроградних перистальтичних хвиль (дуодено-панкреатичний рефлюкс), підвищення тиску в ГПП, порушення секреторної функції ПЗ і преципітація білка в її протоках (Махов В. М., 1999; Губергриц Н.Б. [та ін], 2000; Oruc N. [et al.], 2004).

Наступним етіологічним фактором ХП є захворювання жовчовивідних шляхів і печінки. Патогенетичними механізмами розвитку біліарного

панкреатиту є: наявність конкрементів і стенозуючого процесу в загальній жовчній протоці. Це викликає утруднення відтоку панкреатичного секрету і розвиток гіпертензії в панкреатичних протоках, біліарний рефлюкс в протоки ПЗ (Данилов М. В., 2000; Хазанов А. В., 2001; Holt S., 2001; Bruno M. J., 2005).

Захворювання ДПК і ВДС. В даному випадку розвиток ХП пов'язаний з дуоденопанкреатичним рефлюксом, який виникає при наявності недостатності ВДС (гіпотонії сфінктера Одді); хронічній дуоденальній непрохідності, що викликає підвищення внутрішньодуоденального тиску або комбінації цих двох станів (Кубишкін Ст. А., 2002; Макаренко А. В., 2005; Devereaux V. M. [et al.], 2002). Також в розвитку ХП грає роль аліментарний фактор - дефіцит білка в харчуванні (Махов В.М., 2002; Пальців А. В. [та ін], 2002; Mitchell R. M. [et al.], 2003).

У ряді випадків ХП може бути обумовлений прийомом (особливо тривалим) деяких лікарських засобів (естрогенів, глюкокортикоїдів), які токсично діють на ацинарні клітини, підвищують в'язкість панкреатичного секрету (Дегтярьова В. І., 2000; Жуков Н. А. [та ін], 2003).

Встановлено, що панкреатит розвивається при ураженні ПЗ вірусами епідемічного паротиту, інфекційного мононуклеозу, Коксакі (Нестеренко Ю. А. [та ін], 2000; Пальців А. В., 2000; Mitchell R. M. [et al.], 2003; Maartense S. [et al.],

Збільшення вмісту вільного кальцію у ацинарних клітинах стимулює секрецію ферментів; високий рівень кальцію в панкреатичному секреті сприяє активізації трипсиногена і панкреатичної ліпази та аутолізу ПЗ [134, 136]. При цьому кальцій осідає в лужному середовищі і утворюються камені в протоці (Махов В. М., 2002; Stevens T. [et al.], 2004; Pap A., 2005).

Деякі автори виділяють спадковий та ідіопатичний ХП (Мінушкин О. Н., 2001; Маєв В. В., 2004; Mitchell R. M. [et al.], 2003).

Таким чином, ХП є поліетіологічним захворюванням.

Існує велика кількість визначень хронічного панкреатиту:

- запальний процес, що характеризується деструкцією і редукуванням тканини підшлункової залози (Banks P., 1988) [24, 76, 223];

- хронічний запальний процес, що супроводжується деструкцією екзокринної паренхіми, фіброзом і деструкцією ендокринного апарату підшлункової залози на пізніх стадіях захворювання (Sarles H. та співавт., 1989) [156, 198, 224];

- повторювані атаки панкреатиту, зазвичай алкогольного генезу, що ведуть до прогресуючого анатомічного і функціонального пошкодження підшлункової залози, яка ніколи повністю не відновлюється (Spiro H., 1994) [198, 206].

Незважаючи на різноманітність визначень, терміном хронічний панкреатит позначають групу хронічних захворювань підшлункової залози різної етіології, переважно запального генезу, які характеризуються незворотними змінами паренхіми органу, які зумовлюють больовий синдром та (або) прогресуюче зниження функції підшлункової залози [4, 73, 203].

В даний час у вітчизняній і закордонній літературі широко використовується Марсельсько-Римська класифікація ХП (1988) [4, 5, 29, 142], на базі якої виділяють такі форми захворювання:

- хронічний кальцифікуючий панкреатит;
- хронічний обструктивний панкреатит;
- хронічний фіброзно-індуративний панкреатит;
- хронічні кісти і псевдокісти ПЗ.

Іншою найбільш поширеною і прийнятою на сьогоднішній день є Кембриджська класифікація запальних захворювань ПЗ, яка була створена в 1984 р. на підставі результатів променевиx методів дослідження ПЗ [4, 121, 182] (ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії, комп'ютерної томографії і УЗС):

- нормальна ПЗ - нормальні розміри (30-20-10 мм), рівні контури, паренхіма гомогенна, ГПП - 2 мм;
- сумнівні структурні зміни ПЗ - розмір ГПП 2-4 мм менше 3 змінених бічних гілок ГПП, розміри ПЗ менше 2мм, неоднорідна паренхіма;
- м'які структурні зміни ПЗ - розмір ГПП - 2-4 мм більше 3 змінених

бічних гілок протоки, неоднорідна паренхіма, нечіткі контури залози;

- помірні структурні зміни ПЗ - нерівномірний ГПП і бічні гілки протоки, кісти розміром менше 10 мм, нерівні контури ПЗ, підвищення ехогенності стінки ГПП;

- значні структурні зміни ПЗ - деякі з зазначених вище + один або більше наступних ознак: кісти розміром більше 10 мм, камені, внутрішньопротокові дефекти наповнення, обструкція або стриктури ГПП, інвазія ПЗ в сусідні органи.

Кембриджська класифікація зручна для клінічного застосування, але також має недоліки: не охоплює ранні стадії ХП, для яких характерні видимі неозброєним оком структурні зміни ПЗ; дані променевих методів дослідження не можуть давати інформацію про незворотність структурних змін ПЗ, що є головною відмінністю хронічного панкреатиту від гострого [4, 81, 93].

Ідіопатичний ХП характеризується клінічними, морфологічними та гістологічними ознаками ХП, але точна ідентифікація етіологічного фактора в момент дослідження не можлива [68, 74].

Етіологічна класифікація TIGAR-O представляє чотири найбільш вивчених гена, мутації яких призводять до розвитку спадкового панкреатиту. Це ген катіонічного трипсिनогену (PRSS1); ген муко-вісцидозу (CFTR), ген панкреатичного секреторного інгібітора трипсину (SPINK) і ген поліморфізму альфа 1-антитрипсину [79, 82, 97, 219].

Аутоімунний ХП може зустрічатися ізольовано або, як синдром при багатьох аутоімунних захворюваннях (первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий холангіт, хвороба Крона тощо). Для аутоімунного ХП поряд з типовими клінічними, морфологічними та гістологічними ознаками характерна гіпергаммаглобулінемія [4, 67, 103, 131].

Обструктивний ХП розвивається при непрохідності панкреатичної протоки, причинами якої можуть бути пухлина, посттравматичні і післяопераційні стриктури протоки ПЗ, захворювання сфінктера Одді і т. д. Класифікація TIGAR-0 вперше розглядає гострий панкреатит як можливий

етіологічний фактор ХП [4, 5, 13].

Клінічні спостереження показали, що більшість етіологічних чинників виникнення ХП відповідають таким же і при гострому панкреатиті. Спірним залишається питання про частоту переходу гострого панкреатиту в хронічний. Існує думка, що гострий панкреатит в 10 % випадків переходить в хронічний у результаті приєднання ускладнень (псевдокісти, абсцеси, флегмони) [149, 150, 151]. Перехід гострого панкреатиту в хронічну форму підтверджується сучасними методами дослідження, згідно з якими через рік після перенесеного гострого панкреатиту різні зміни з боку ПЗ виявляються в 86,7 % випадків [32, 47, 152]. Аналогічні результати отримані іншими дослідниками, які у 85,6 % хворих з клінічною картиною гострого панкреатиту виявили значне підвищення ехогенності ПЗ, свідчить про наявність сполучної тканини [96]. Ці факти клінічних спостережень дозволяють зробити висновок, що у 20-30 % випадків ХП розвивається внаслідок перенесеного раніше гострого панкреатиту [71, 222].

Таким чином, була сформульована «теорія співвідношення некрозу і фіброзу», згідно з якою запальні медіатори, які утворюються при гострому панкреатиті, викликають руйнування тканини (некроз). Далі, по мірі підключення імунних механізмів, порушення окислювальних процесів, ішемії, стан стає персистуючим, тобто є хронічним, що призводить до фіброзних змін ПЗ [72, 209]. На жаль, в даний час відсутні загальнодоступні методи контролю безперервності запального процесу в ПЗ, з чим і пов'язані періодично виникають сумніви в єдності етіологічного чинника гострого та хронічного панкреатитів [120].

Незважаючи на відмінності можливих пошкоджуючих факторів, основні патофізіологічні механізми розвитку ХП досить близькі. Велике значення має розвиток дистрофічних і атрофічних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки, в результаті яких зменшується число β -клітин, що виробляють секретин, і α -клітин, які секретують холецистокінін, що призводить до зменшення їх функціональної активності [102, 189]. Це веде до підвищення тиску в

дванадцятипалій кишці і панкреатичних протоках, розвитку спазму сфінктера Одді, зниження обсягу панкреатичного соку і бікарбонатів, в результаті чого розвивається згущення панкреатичного соку і підвищення в ньому концентрації білка. Підвищення концентрації білка збільшує в'язкість і знижує швидкість відтоку панкреатичного секрету, який так само утруднений внаслідок спазму сфінктера Одді. Недостатній відтік панкреатичного соку в поєднанні з підвищенням концентрації білка і в'язкості секрету призводить до преципітації білка з утворенням «білкових пробок», які частково або повністю викликають закупорку різних відділів панкреатичних протоків [1, 19, 58].

У патогенезі ХП значну роль відводять кальцифікації ПЗ. У дослідженнях Schimiegel et al. показано, що для формування преципітатів має значення не концентрація ліпостатину в панкреатичному соці, а зменшення можливостей синтезу, тобто загального пулу ліпостатину. З патохімічної позиції патогенез преципітації протеїново-кальцієвих агрегатів розглядається як результат зниження секреції ліпостатину в умовах підвищеної потреби. Такі стани виникають при посиленні гідролізу білків в панкреатичному соці, появі великої кількості погано розчинних білків, збільшенні секреції кальцієвих солей [101, 195, 202].

В даний час широко обговорюється теорія «окислювального стресу» - накопичення в ацинарних клітинах продуктів перекисного окислення ліпідів, вільних радикалів, що викликають пошкодження клітин, запалення, синтез цитокінів [107, 132, 207, 216, 217].

У сучасній літературі з'являється все більше наукових праць, показують значні порушення в клітинній і гуморальній ланках імунітету при ХП [200, 201]. Найбільш вивчені при ХП клітинні імунологічні реакції до тканини ПЗ. У більш ніж у половини хворих на ХП відзначається позитивна реакція бластформації лімфоцитів на тканину ПЗ [23, 189, 221]. У той же час, не існує єдиної думки щодо клітинних імунологічних реакцій до тканини ПЗ в стадії загострення і ремісії. У хворих на ХП відзначена позитивна реакція гальмування міграції лейкоцитів з антигеном з тканини ПЗ, виявлена клітинна сенсibilізація до

трипсину та інсуліну з найбільшими змінами у період загострення [157]. Таким чином, цілком обґрунтованим виглядає думка про провідну роль клітинної ланки імунітету у хронізації і прогресуванні ХП, у той час як при гострому панкреатиті переважно відзначаються зрушення факторів гуморального імунітету.

В останні роки увагу багатьох дослідників привертає вивчення патогенетичної ролі цитокінів у розвитку ХП. Цитокіни регулюють ріст і диференціацію різних клітинних ліній, їх метаболічну і функціональну активність, в тому числі і клітин екзо - та ендокринної частини ПЗ [7, 23, 35]. Всі цитокіни діляться на кілька сімейств різних регуляторів: інтерлейкіни, які здійснюють гуморальний зв'язок між лейкоцитами, інтерферони, що володіють противірусною і антипроліферативною активністю, фактори некрозу пухлин (TNF), фактори, що трансформують ріст клітин, ростові і колонієстимулюючі фактори [66]. Існує думка, що загострення ХП відбувається внаслідок активації (самоактивації) мононуклеарних фагоцитів з вивільненням ІЛ-8, із залученням вогнища запалення нейтрофілів. Даний механізм загострення (цитокіновий) розглядається різними авторами як альтернативний механізму інтраацинарної активації трипсину з трипсиногену [38, 70, 78]. Відзначено достовірне збільшення рівня фактора некрозу пухлини альфа (TNF-альфа) у крові хворих з рецидивуючим ХП, причому більш високі значення спостерігаються у хворих з алкогольним генезом захворювання [85, 87]. Існують дані про підвищення рівня TNF-альфа не тільки в період загострення, але і у фазу ремісії, що свідчить про продовження запального процесу в ПЗ [88]. Доведено наявність великих концентрацій трансформуючого фактора росту (TGF - бета) в панкреатичному соці у хворих на ХП, у той час як ІЛ-10, ІЛ-6 і TNF - альфа були збільшені в меншій мірі [39, 40, 171].

На підставі отриманих даних був зроблений висновок про те, що TGF-бета відіграє велику роль у прогресуванні ХП за рахунок посилення місцевої запальної реакції, стимуляції фібробластів і секреції колагену, тим самим спричинюючи фіброз залози [66, 194].

Проблема *метаболического синдрома* при патології ШКТ, зокрема при ХП, в літературі представлена недостатньо [91, 105, 204]. Однією з причин цього факту є те, що ця патологія традиційно не входить до складу МС. Лише в деяких літературних джерелах зустрічається опис дослідження змін у ШКТ у поєднанні з метаболічним синдромом (Зімін Ю. В., 1998). Проблема коморбідності захворювань, дискутується досить активно (Мараховський Ю. Г., 1996р). Так, в даний час, практично не зустрічається ізольованої патології окремого органу або навіть системи, причин даного факту безліч. Необхідно зауважити, що участь ШКТ у патогенезі ожиріння обговорюється досить часто у сучасній літературі [33, 64, 178, 211].

Найбільш часто у зв'язку з МС згадується неалкогольна жирова хвороба печінки, яка включає в себе неалкогольний стеатогепатоз та стеатогепатит (НАСГ), як два послідовних стани. Інтенсивне вивчення НАСГ дало передумови вважати його обов'язковим компонентом смертельного квартету [14, 218]. Цей стан розцінюється як печінковий прояв метаболічного синдрому (Kang H. et al., 2006.) Одним з головних механізмів розвитку і прогресування ожиріння печінки може бути інсулінорезистентність (Nahum Mendez-Sanchez et al., 2007).

При вивченні зв'язку резистину з розвитком жирової дистрофії печінки, його рівень був статично значимо вище в групі з НАСГ (5.87 ± 0.49 проти 4.30 ± 0.20 нг/мл; $p = 0.002$), крім цього знайдено зв'язок між рівнем пептиду та індексом запалення в печінці при гістологічній оцінці (Pagano C. et al., 2006), при цьому автори заперечують взаємовідношення пептиду з ІМТ, інсуліном, глюкозою, трансаміазами і ліпідами (Pagano C. et al., 2006). В іншому дослідженні, навпаки, в групі з жировим гепатозом, визначеного методом магнітного резонансу, резистин був нижче 3.4 ± 0.8 проти 3.9 ± 1.0 нг/мл; $p < 0.02$, і обернено пропорційно корелював з вмістом жиру в печінці (Perseghin G. et al., 2006) [21, 34, 42, 75].

Також, можна відзначити, що рівень резистину був значно вищим у хворих з цирозом печінки порівняно зі здоровими з контрольної групи ($p < 0.001$), і зростав зі стадією цирозу за Pugh, був прямий зв'язок з рівнем СРБ і

зворотній з чутливістю до інсуліну (НОМА, $p=0.008$), а також з такими клінічними ускладненнями, як портална гіпертензія (Yagmur E. et al., 2006). Необхідно зауважити, що у хворих з гострим панкреатитом резистин виявився маркером, що вказував на перипанкреатичний некроз (позитивна прогноуюча цінність 93.3 %) (Schaffler A. et al., 2007).

У деяких публікаціях гіпертригліцеридемія розглядається як фактор ризику панкреатиту (Hexeberg S. et al., 2004). Є роботи, які вказують на можливість прямої пошкоджуючої дії панкреатичних ферментів на ендотелій, рівень яких значно підвищується при загостренні ХП і розвитку так званого «феномену ухилення».

1.2. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту

Говорячи про хірургічне лікування, необхідно зазначити, що в даний час спрямовано на: 1) усунення больового синдрому; 2) лікування ускладнень панкреатиту; 3) можливе збереження функції ПЗ та її острівкового апарату. Завдяки підбору адекватних оперативних методів подальше прогресування захворювання може бути призупинено [5, 37, 44, 83]. Вибір операції при ХП відносно простий, коли патологічний процес обмежений головкою або хвостом залози, або головний панкреатичний протік розширено. У цих ситуаціях, ПДР, дистальна резекція ПЗ або бічній панкреатоєюноанастомоз, відповідно, є операціями вибору [30, 88].

Не відкидаючи завдання можливого оперативного усунення етіологічних і патогенетичних факторів розвитку ХП, найчастіше основною метою хірургічного лікування ХП є ліквідація, або частіше, пом'якшення симптомів, а також ускладнень даного захворювання [137, 155].

Серед симптомів і синдромів, властивих ХП, основним і провідним є постійні або рецидивуючі болі в животі, які і складають основні покази до хірургічного лікування хронічного панкреатиту. Приблизно у 1/3 хворих показання до хірургічного втручання пов'язані з клінічними ознаками

панкреатогенного стенозу загальної жовчної протоки або дванадцятипалої кишки, які зазвичай комбінують з больовим синдромом [5, 15, 28, 31, 110].

Необхідно підкреслити, що при хірургічному лікуванні ХП далеко не завжди вдається обмежитися лише одним з методів хірургічного лікування. Часто виникає необхідність використання комбінованих втручань як на самій ПЗ, наприклад, поєднання внутрішнього дренивання проток і кіст залози, комбінації дистальної резекції ПЗ з накладанням панкреатоєюноанастомоз, так і доповнення втручань на залозі операціями на жовчних шляхах і ВДС [37, 154, 155].

РЕЗЕКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Для лікування ХП запропоновані і можуть застосовуватися такі варіанти резекцій ПЗ: 1) дистальна або каудальна; 2) субтотальна, при якій зберігається лише невелика частина залози, безпосередньо прилегла до ДПК; 3) секторальна (ізолювана) резекція головки ПЗ із збереженням ДПК, загальної жовчної протоки і тіла ПЗ; 4) панкреатодуоденальна; 5) тотальна дуодено-панкреатектомія [29, 138].

Дистальна резекція підшлункової залози

Резекція дистального відділу ПЗ є найбільш поширеним видом так званих радикальних операцій на цьому органі. Необхідно розрізняти два різновиди даної операції: дистальну резекцію як самостійне або основне, втручання на ПЗ і як перший етап накладення панкреатодигестивного анастомозу [98, 213].

Дистальна резекція ПЗ найкращим чином підходить для хворих з псевдокістами тіла і хвоста залози; важким панкреатитом, супроводжується обструкцією головної протоки на рівні перешийка залози, його посттравматичним стенозом на цьому рівні; з норицями після травматичного розриву міхура в області перешийка залози [48, 214].

На думку М. В. Данилова, В. Д. Федорова (1995), дистальну резекцію підшлункової залози в якості самостійної операції доцільно застосовувати лише

в тих рідкісних випадках хронічного панкреатиту і його ускладнень, коли патологічний процес обмежується виключно дистальною половиною залози, в той час як її голівка представлена нормальною тканиною за даними зовнішнього інтраопераційного огляду і пальпації, а також панкреатикографії [4, 5, 111].

Необхідно підкреслити, що спроби застосування дистальної резекції ПЗ при дифузному панкреатиті з розрахунком на подальше поліпшення перебігу патологічного процесу у ПЗ під впливом видалення «основного патологічного вогнища», як правило, не закінчуються успішно. Видалення зміненої частини ПЗ у хворих на ХП не запобігає прогресуванню запально-дистрофічних змін в культурі резектованого органу. У той же час видалення острівкового апарату створює небезпеку розвитку або прогресування вже наявного цукрового діабету при збереженні або посиленні симптомів панкреатиту [4, 5, 48]. Обсяг дистальної резекції, виконуваної в якості єдиного (основного) оперативного втручання на ПЗ, визначається поширеністю ураження ПЗ та її протокової системи. При цьому однаково важливо уникати надмірного видалення малозміненої залозистої тканини, так і залишення ураженої частини залози, що може призвести до виникнення (рецидиву) гіпертензії в блокованій ділянці протоки решти органу.

За даними Е. А. Іллічової (2005), найбільш ефективним методом лікування ХП є дистальна резекція ПЗ. Операція виконується при розмірі головки ПЗ не більше 3,3 см, розмір тіла ПЗ не більше 2,5 см, діаметрі Вірсунгової протоки більше 5 мм. Прогнозована 5-річна виживаність при хірургічному втручанні, виконаному за вказаними критеріями, становить 92 % [12, 46].

Субтотальна резекція ПЗ

При виконанні субтотальної резекції ПЗ одним блоком видаляють селезінку, хвіст, тіло і більшу частину головки залози разом з її гачкоподібним відростком, залишаючи лише невеликий обідок залозистої тканини, що безпосередньо прилягає до медіальної стінки ДПК.

Оскільки субтотальна резекція ПЗ закономірно призводить до майже

повної втрати зовнішньо - і внутрішньосекреторної функції цього органу, наближаючись по своєму ефекту до тотальної панкреатектомії, видалення 95 % тканини ПЗ виправдано лише при її тотальному ураженні, зазвичай в тій практично фінальній стадії ХП, при якій розвиток захворювання призвів до повної або майже повної втрати зовнішньосекреторної функції органу та важкого цукрового діабету [26, 54].

Багато авторів зазначають про незадовільні віддалені результати при тотальній панкреатектомії. Більшість пацієнтів мають низьку якість життя через розвиток екзокринної і ендокринної недостатності, хоча ці операції можуть бути виконані з низькою летальністю і ефективним усуненням болю. Однак повне видалення ПЗ не гарантує позбавлення больового синдрому. Ефективна хірургічна корекція наслідків великих резекцій підшлункової залози можлива з застосуванням трансплантаційних технологій [113, 174, 175].

Панкреатодуоденальна резекція

Переважає ураження головки ПЗ із залученням у патологічний процес загальної жовчної протоки та ДПК при значно меншому ступені ураження корпорокаудального відділу залози, повне або часткове збереження її функції інсулярного апарату повинні розглядатися як аргумент на користь саме панкреатодуоденальної резекції (ПДР). Незважаючи на значний обсяг видалення тканини ПЗ і суміжних з нею органів, ПДР, при якій зберігається багатий острівцевих тканиною дистальний відділ залози, є функціонально більш обґрунтованою операцією, ніж субтотальна резекція. Нарешті, в ході операції нерідко з'ясовується, що діагностований при обстеженні ХП має вторинний характер і обумовлений злоякісної або доброякісної пухлини ВДС чи устя головної панкреатичної протоки, що також, безумовно, вимагає виконання ПДР [71, 99, 125, 126].

Доцільність виконання ПДР при ХП визначено ще W. Longmire (1978): причина хвороби, так званий «crucial triangle» («критичний трикутник»), локалізована в межах головки ПЗ і включає дистальну частину загальної жовчної протоки, дванадцятипалої кишки, ворітної і верхньої брижової вени

[190]. Ця концепція заснована на спостереженні, що у більшості пацієнтів, які потребують хірургічного лікування, запальний процес локалізується в головці ПЗ та ініціює усі наступні проблеми: стеноз панкреатичної та жовчної протоки, компресію і навіть обструкцію дванадцятипалої кишки і верхньої брижової судини. Найбільш поширеним показанням до ПДР при ХП залишається стійкий больовий синдром при неефективності методів консервативного та хірургічного лікування при відсутності дилатації панкреатичної протоки (більше 7 мм) і підозра на пухлину головки ПЗ на тлі ХП. ПДР можна вважати операцією, що застосовується найбільш широко і забезпечує ефект відносно болю у 75-80 % пацієнтів [7, 129, 137, 145]. Пилорозберігаючу - системоутворюючу ПДР вперше широко застосували, як альтернативу класичної операції Уіппла для лікування ХП [9, 126, 139, 169, 170]. Ідея органозберігаючої ПДР при ХП отримала подальший розвиток. Н. G. Beger, С. F. Frey, розробили методику дуоденозберігаючої резекції головки ПЗ [86, 153, 205, 212]. За результатами довгострокових досліджень, 5-річна «безбольова» виживаність при ХП, після операції Бегера склала 90 % — результат перевершив всі очікування. Дуоденозберігаюча резекція головки ПЗ досі не знайшла широкого застосування, однак істотно розширила арсенал резекційних методів лікування ХП [51, 52, 55, 114].

За даними Е. А. Іллічової (2005), ефективність ПДР при збільшенні головки ПЗ понад 3,8 см порівняно з консервативною терапією дозволяє підтвердити доцільність втручання, при уточненні показання до його виконання - збільшення головки ПЗ понад 3,8 см. Менший розмір головки ПЗ при відсутності змін у тілі та протокової гіпертензії не супроводжується поліпшенням трирічної виживаності в порівнянні з консервативною терапією [7, 92].

Внутрішнє дренивання протокової системи підшлункової залози

Операції цього типу є найбільш поширеним патогенетично обґрунтованим способом хірургічного лікування ХП та його ускладнень [5,84, 164].

При визначенні показань до внутрішнього дренивання повинен бути

прийнятий до уваги його органозберігаючий характер. У зв'язку з цим, аргументами на користь застосування таких операцій можуть бути: 1) збереження у хворих на ХП, в тій чи іншій мірі, функції інсулярного апарату; 2) неповна втрата зовнішньосекреторної функції залози, про що можуть свідчити відсутність значного зниження маси тіла хворого, помірний ступінь стеато - і креатореї за даними функціонального дослідження [3, 29].

Разом з тим доцільність, а також технічна можливість виконання внутрішнього дренивання визначається рядом умов, головною з яких є наявність доведеної перешкоди відтоку панкреатичного секрету на тому чи іншому рівні і викликаній цим панкреатичної гіпертензії. Ефект ліквідації останньої з допомогою дренируючих операцій виявляється тим повніше, чим більш повноцінно здійснено розвантаження системи проток підшлункової залози [124, 144].

При ХП, що супроводжується формуванням множинних стриктур і лакуноподібних розширень панкреатичних проток, патогенетично найбільш обґрунтованим виявляється метод поздовжньої панкреатоеюностомії (операція Пестова). Суттєва особливість цієї операції, за описом її автора, полягає в тому, що з тонкою кишкою анастомозує головна протока на всю розсічену ПЗ [177]. Дотримання цього основного принципу забезпечує вільний відтік в кишку панкреатичного секрету з дрібних проток, створює умови для стихання патологічного процесу в ПЗ, забезпечує припинення або суттєве зменшення інтенсивності болю і запобігає загрозі загострення панкреатиту після операції. Перевагою операції є також максимальне збереження функціонуючої тканини ПЗ, як інсулярної, так і ацинарної, запобігання розвитку цукрового діабету і певною мірою створення умов для поліпшення перетравлення їжі за рахунок підвищення викиду панкреатичного секрету в кишечник [3, 29, 50, 158].

1.3. Порушення вуглеводного обміну у хворих хронічним панкреатитом до і після резекції підшлункової залози

Підшлункова залоза виробляє велику кількість гормонів, що мають діаметрально протилежний вплив і одночасно можуть взаємодіяти між собою і з іншими гормонами, утримуючи ендокринну систему в стані динамічної рівноваги. Недостатність ендокринної функції клінічно проявляється у маніфестації метаболічних порушень. Як правило, ці порушення розвиваються в результаті розвитку дисгормоноза, тобто недостатності вироблення або функціонування цілого ряду гормонів. При хронічному панкреатиті, за даними літератури, порушення вуглеводного обміну, які проявляються розвитком порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або цукровим діабетом, можуть розвиватися на тлі як абсолютної недостатності інсуліну, так званої вторинної або панкреатогенної форми цукрового діабету, так і на тлі інсулінорезистентності, що супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією. В літературі широко обговорюється роль підшлункової залози у розвитку метаболічного синдрому, для якого характерно розвиток інсулінорезистентності і, як наслідок компенсаторної гіперінсулінемії [57, 135].

В патогенез розвитку метаболічного синдрому включені порушення імунної системи, дисфункції ендотеліальних клітин, підвищення активності вільнорадикального окислення, що призводять до розвитку інсулінорезистентності. Дані патогенетичні механізми характерні і для розвитку хронічного панкреатиту [10, 77, 163].

Порушення імунної системи при хронічному панкреатиті характеризуються підвищеною експресією протизапального цитокіну TNF - альфа, асоційованого з імунним запаленням і фіброзом ПЗ. Підвищена продукція даного медіатора призводить до зниження активності slapshot-кинази інсулінового рецептора і фосфорилуванню тирозину — субстрату інсулінового рецептора, що призводить до розвитку інсулінорезистентності та гіперглікемії. При розвитку гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активізується фермент протеїнкіназа-3, який збільшує проникливу здатність ендотелію, що тягне за собою прогресування хронічного панкреатиту. Гіперглікемія так само посилює активність вільнорадикального окислювання, накопичення в ацинарних

клітинах продуктів перекисного окислення ліпідів, що також погіршує розвиток хронічного панкреатиту [49, 208].

Цукровий діабет при хронічному панкреатиті вважають унікальним клінічними та метаболічним станом. Панкреатогенний діабет має багато відмінностей від цукрового діабету типу I, для якого характерні глікемічна нестійкість, більш часті епізоди гіперглікемії і частий кетоацидоз, підвищена потреба в екзогенному і ендогенному інсуліні та слабка відповідь периферичних тканин на екзогенний інсулін порівняно з таким при панкреатогенному цукровому діабеті. Ці відмінності є наслідком зменшеної, але завжди збереженої секреції інсуліну, зниженою виробленням глюкагону [106, 220].

За даними P. Fekete et al. (1989), що досліджував перебіг хронічного панкреатиту, головним чином алкогольного, у 240 хворих протягом 15 років порушення вуглеводного обміну виявлялися у всі терміни спостереження з поступово наростаючою частотою; після 15 років ці порушення були зафіксовані у 80% хворих [3, 17, 29, 140].

За твердженням доктора Дж. Матіаса ЛТехра (1976), існує взаємодія між ендокринною та екзокринною панкреатичними дисфункціями. Починаючи з 70-х років ХХ століття, проведено кілька дуже цікавих досліджень, присвячених «ендо-екзо осі» і підтверджують взаємозв'язок між цими факторами. Якщо острівцеві клітини виробляють мало інсуліну, екзокринні клітини не стимулюються. Це встановлений факт і в цьому причина того, що людина з діабетом (навіть при відсутності панкреатиту) може страждати від панкреатичної секреторної недостатності. І навпаки, у пацієнтів з хронічним панкреатитом поступово розвивається діабет: загибель екзокринної тканини зачіпає ендокринну тканину [19, 45, 58, 61, 164].

Твердження про тісний взаємозв'язок ендокринної та екзокринної частин підшлункової залози через острівцево-ацинарну вісь морфологічно підтверджується і тим фактом, що найближчі до острівців (перинсулярні) ацинуси мають клітини більшого розміру і володіють великим числом зимогенних гранул, у порівнянні з більш віддаленими ацинусами. Ці зміни

приписуються посиленому впливу на ацинуси інсуліну або глюкагону. Отже, інсулінопенія при інсулінозалежному цукровому діабеті призводить до зменшення об'єму підшлункової залози і пригніченні її екзокринної функції, що відображається в зниженні сироваткових рівнів амілази, ліпази та трипсину [36, 58, 165, 167].

Вважається, що порушення інкреторної функції підшлункової залози відноситься до пізніх проявів хронічного панкреатиту і виявляється в середньому у 18-25 % хворих. При цьому екзокринні порушення, як правило, передують її інкреторним розладам [22, 65, 199].

В цілому при хронічному панкреатиті порушення вуглеводного обміну наголошується в 40-79 % випадків, іноді вони протікають без симптомів діабету, тому хворим виконують діагностичний тест на толерантність до глюкози. Дослідження показали, що цукровий діабет виявляється лише у 20-30 % обстежуваних хворих з хронічним панкреатитом, порушення толерантності до глюкози - у 20-38 %, незмінна цукрова крива - у 32-60 %. При цьому у 80 % випадків цукровий діабет діагностується в осіб старше 45 років [90, 100, 148].

Відзначено, що цукровий діабет частіше виявляється у пацієнтів з хронічним калькульозним панкреатитом. Частота інсулярної недостатності, включаючи спостереження безсимптомного діабету, але з порушенням толерантності до глюкози, у хворих з некалькульозним панкреатитом сягає 50 %, у тому числі цукровий діабет розвивається у 30 %. При калькульозному панкреатиті ці показники дорівнюють 90 і 61 % відповідно [62, 69, 141].

Клінічний перебіг діабету у пацієнтів з хронічним панкреатитом має свої особливості. Він проявляється, як правило, через кілька років після больових нападів. Його клінічний прояв спочатку буває легше «есенціального» діабету, потреба в інсуліні не перевищує 1045 ОД/добу. Діабетична кома і кетонурія рідкісні. Часто вдається виявити залежність інсулярної недостатності від загострення або стихання запального процесу в підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті. У зв'язку з цим, відповідне консервативне лікування і правильно вибраний вид оперативного втручання при ХП можуть призвести до

зникнення симптомів діабету, а в ряді спостережень - до зменшення дози інсуліну або повної відмови від нього [43, 94, 128, 130].

Приблизно 50 % всіх пацієнтів з хронічним панкреатитом потребують хірургічного лікування. Показаннями до хірургічного лікування є стійкий больовий синдром, ускладнення, підозра на рак підшлункової залози. Основні принципи хірургічного лікування — резекція і дренування. Вибір хірургічного лікування залежить від морфологічних змін і локалізації патологічного процесу [103, 116].

D. Malka et al. (1995) було проведено ретроспективне дослідження (з 1973 по 1996 г.) 500 пацієнтів з хронічним панкреатитом (85% алкогольної етіології), який розвивався протягом 7 років ($\pm 6,8$ року). У дослідженні були обстеженні пацієнти, яким проводилося різного роду хірургічне лікування з приводу хронічного панкреатиту (51% - хірургічна група), і пацієнти, яким не виконувалася резекція підшлункової залози (49%). Поширеність діабету до операції в групі пацієнтів, які зазнали хірургічного лікування, не перевищувала поширеності діабету у порівнянні з групою пацієнтів, що не піддавалися надалі хірургічному лікуванню, але збільшувалася через 5 років після дистальної резекції на 57% ($\pm 8\%$) і була більше, ніж при панкреатодуоденальній резекції (36% $\pm 18\%$), при операціях дренуючих панкреатичний протік (24% $\pm 7\%$) і після дренування кістозного панкреатиту (36% $\pm 13\%$). Ендокринні порушення після резекції підшлункової залози залежали від обсягу і типу резекції [59].

Форму глікемічних порушень, які слідують за резекцією ПЗ, називають післярезекційним діабетом. Це пов'язано з особливостями та відмінностями від цукрового діабету I і II типів. На додаток до дефіциту інсуліну, ендокринні порушення, які супроводжують резекцію підшлункової залози, можуть включати дефіцит глюкагону, РР-пептиду, особливо при проксимальній резекції. Дуоденозберігаючі резекції підшлункової залози, операція Бегера або панкреатоеюностомії з мобілізацією головки підшлункової залози (операція Фрея) пов'язані з більш низьким розвитком ендокринних порушень, ніж стандартні дистальні резекції підшлункової залози [60, 143, 197].

За даними М. Buchler і Н. Beger (2008), основним фактором, що обмежує застосування дистальної резекції підшлункової залози при хронізації процесу, є виникнення після цієї операції майже у кожного другого хворого цукрового діабету, викликаного видаленням ділянки інсулярної частини залози, що в пізні терміни може призводити до летального результату. За даними R. Rossi (1985), обмежена (до 60 %) дистальна резекція підшлункової залози супроводжується ліквідацією больового синдрому лише у 20 % хворих з хронічним панкреатитом; тільки значне розширення обсягу резекції дозволяє досягти анальгетичного ефекту приблизно у 2/3 оперованих, що, однак, супроводжується значним підвищенням частоти і тяжкості метаболічних розладів [53, 72, 139].

Таким чином, дистальна резекція підшлункової залози як самостійна операція займає незначне місце в хірургічному лікуванні ХП і має більш важливе значення як один з етапів втручань, що дренують потокову систему підшлункової залози [100].

Мета дослідження V. Bartos et al. (2004) полягала у визначенні показань до дистальної резекції підшлункової залози при хронічному панкреатиті та оцінки ризику та результатів операції. Автори повідомляють про хороші результати ПДР при хронічному панкреатиті, але дистальні резекції підшлункової залози є менш популярні. Основним показанням до дистальної резекції залишається переважна лівобічна локалізація процесу. Науковці обстежили 90 пацієнтів, яким була виконана дистальна резекція підшлункової залози (ретроспективне дослідження протягом 20 років). Порухення функції підшлункової залози було виявлені як в до-, так і в післяопераційному періоді. У 48 з 84 пацієнтів спостерігали позитивний результат (повне купування больового синдрому). Екзокринні порушення відзначалися у 2/3 пацієнтів до операції. Цукровий діабет після резекції підшлункової залози виявлявся у 23% хворих, у 10% з них у доопераційному періоді виявлялося порушення толерантності до глюкози. На початок діабету впливав обсяг видаленої паренхіми, а не етіологія хронічного панкреатиту або зв'язок з спленектомією.

Виявлено, що ризик розвитку цукрового діабету становить 46 % протягом 2 років [176, 215].

R. Rossi (1990) приводить збірну статистику результатів ПДР у 130 хворих з хронічним панкреатитом: безпосередня післяопераційна летальність склала від 0 до 5 %, анальгетичного ефекту вдалося досягти у 60-90 % оперованих. Інсулінозалежний цукровий діабет виник у віддалені терміни після ПДР у 40 % пацієнтів, однак він, як правило, носив стабільний характер і без праці піддавався корекції [191].

Секторальна резекція підшлункової залози із збереженням дванадцятипалої кишки є найбільш сучасною органозберігаючим різновидом проксимальної резекції підшлункової залози. Спроби виконання схожого по ідеї оперативного втручання зробила З. Т. Сенчило-Явербаум (1963). Передумовами для розробки даного методу операції стали також дослідження С. Frey et al. (1976), в яких була показана можливість технічного виконання субтотальної резекції підшлункової залози при збереженні ДПК разом з невеликою ділянкою прилеглої до неї тканини залози. Найбільшим досвідом застосування «дуоденозберігаючих резекцій головки підшлункової залози» володіє Н. Beger (2015), який повідомив про виконання за період з 1987 по 2015 р. 420 подібних операцій при так званому головчатому панкреатиті з безпосередньою летальністю 0,8 %. З 541 операції, виконаної автором на підшлунковій залозі з приводу хронічного панкреатиту і його ускладнень, частка цього втручання склала 23,6 % [17].

Попередні дослідження, що стосуються резекції головки підшлункової залози, демонстрували перевагу операції Бегера (зберігають ДПК) над операцією Уіпла. Дренувальні операції, як правило, призводили до рецидиву у 20-40 % у віддаленому післяопераційному періоді. Дистальні (ліві) резекції підшлункової залози в 45 % спостережень спричиняли розвиток цукрового діабету. P. Pessaux et al. у період з 1994 по 2000 р. було проведено ретроспективне дослідження 117 пацієнтів, яким проведено хірургічне лікування [124]. Резекція була виконана у 68% пацієнтів, дренувальні операції -

у 20 %. Летальних випадків не було. За ці роки кількість операцій Бегера зросла порівняно з операцією Уїпла, і зменшилася кількість дренуючих операцій. Після операції Бегера число глікемічних порушень було значно менше, ніж після операції Уїпла, що суттєво впливає на якість життя. У спектрі хірургічних операцій операція Бегера представляє сучасну органозберігаючу процедуру для пацієнтів з локалізацією процесу в голівці підшлункової залози при хронічному панкреатиті.

Складніше йде справа з оцінкою впливу оперативної декомпресії протокової системи підшлункової залози на патогенетичні механізми та перебіг хронічного панкреатиту. Зокрема, в літературі суперечливо оцінюється можливість хоча б часткової оборотності атрофічного і фіброзного процесів в залозі. За даними Н. Greenlee (1990), «первісна надія на те, що дренаж панкреатичних протоків поліпшить або стабілізує екзокринну та ендокринну функцію підшлункової залози, не була підтверджена проведеними дослідженнями» [210]. Існують дані (Nealon W.), що свідчать про можливість хоча б часткової стабілізації функції підшлункової залози та перебігу панкреатиту, про зменшення небезпеки його ускладнень після дренуючих операцій, що повністю виправдовує доцільність їх виконання [172].

P. Pessaux et al. так само займалися ретроспективним дослідженням, мета якого полягала в оцінці безпосередніх і довгострокових результатів панкреатикоєюностомій в хірургічному лікуванні хронічного панкреатиту. Обстежено 140 пацієнтів з хронічним панкреатитом та протоковою гіпертензією, яким виконали панкреатикоєюностомій в період з 2000 по 2015 рр. Середній вік пацієнтів склав 46 років (18-79 років), Серед хворих чоловіків було 123, жінок - 17. Зловживання алкоголем виявлено у 116 пацієнтів (83%). Основним показанням до панкреатикоєюностомій в 90 % (126 пацієнтів) був хронічний больовий синдром. Післяопераційна летальність становила 1,4 % , відновлення больового синдрому відмічено у 11 % . Середня тривалість перебування в стаціонарі склала 16 днів (8-25 днів), середня тривалість життя 94 пацієнтів після операції склала 7,4 року (від 2 до 15 років). Функціональні результати були

позитивними в 93 % випадків . У 7 % хворих результати виявилися негативними з явищами постійного болю, що вимагало постійного прийому анальгетиків. Маса тіла збільшилася на 5,8 кг (у 79 %). У 13 % пацієнтів розвинувся метаболічний синдром та цукровий діабет. Автори вважають, що розширення Вірсунгової протоки є показанням до панкреатоеюностомії у зв'язку з позитивними результатами і низькою летальністю [124].

Таким чином, на розвиток післярезекційного діабету більшою мірою впливають дистальні резекції підшлункової залози та метаболічний синдром в анамнезі, що необхідно враховувати в виборі об'єму резекції при хронічному панкреатиті.

1.4. Зміна портального кровотоку при хронічному панкреатиті

Перебіг ХП, за різними даними, від 25 до 80 % випадків супроводжується розвитком синдрому позапечінкової портальної гіпертензії. Вперше термін СВПГ або «вторинної позапечінкової портальної гіпертензії» запропонував М. Д. Паціора з співавт. (1982) з метою виділення в особливу групу пацієнтів з різною патологією черевної порожнини, ускладненої порушенням портальної гемодинаміки [3, 8].

Різні автори відзначають розвиток СВПГ при хронічному кістозному панкреатиті у 25-47 % пацієнтів (Т. А. Кадошук, Е. А. Авдей). Перебіг хронічного калькульозного панкреатиту, за даними Н. Н. Артем'єва та співавт., у 79 % ускладнювався портальною гіпертензією [7].

Причиною виникнення СВПГ при хронічному панкреатиті є звуження просвіту ворітної вени при здавленні останньої патологічним процесом ззовні або розвитку тромбозу, а також здавлення або тромбоз селезінкової вени та верхньої брижової вени. Близьке розташування портальної венозної системи від підшлункової залози роблять судини вразливими до впливу запального процесу при хронічному панкреатиті.

Запальний процес здатний ініціювати пошкодження венозної стінки,

генералізований венозний спазм, стаз та тромбоз. Ряд авторів відзначили, що єдиного нападу панкреатиту достатньо для розвитку тромбозу селезінкової вени [78, 146]. Так само однією з причин розвитку СВПГ є стенозування портальної венозної системи в результаті прогресивного фіброзу підшлункової залози, що характеризує хронічний панкреатит. Це доводить той факт, що підпечінкова портальна гіпертензія у ряді випадків поєднується з ускладненнями хронічного панкреатиту в суміжних органах - дуоденальним стенозом або механічною жовтяницею. Таким чином, СВПГ поділяють на тотальну форму (порушення прохідності стовбура ВВ) та сегментарну (порушення прохідності селезінкової або верхньої брижової вен) [7, 8, 70].

У механізмі розвитку СВПГ основну роль грає зниження портального притоку до печінки. Функція печінки залишається нормальною або пошкоджується незначно. Редукція порто-венозного кровотоку супроводжується збільшенням артеріального кровотоку. У відповідь на збільшення артеріальної перфузії печінки зростає периферичний портальний венозний опір, і відбувається розкриття артеріо-венулярних анастомозів. Крім того, є розвиток колатералей вісцеральних гілок ворітної вени, що забезпечують часткову компенсацію зниженого порто-венозного кровотоку. В даний час розрізняють два основних патофізіологічних компонента в розвитку підпечінкової портальної гіпертензії - збільшення периферичного портального венозного опору і зниження артеріального судинного опору (артеріальна вазодилатація). У літературі ці теорії позначаються відповідно, як «backward» і «forward» [70]. Дослідження показують, що обидві теорії вносять розуміння у патогенез портальної гіпертензії. Розрізняють кілька стадій у розвитку портальної гіпертензії:

1. збільшення портального венозного опору;
2. збільшення вісцерального кровообігу (артеріальна вазодилатація);
3. збільшення внутрішньосудинного плазмового об'єму;
4. розвиток гіпердинаміки системної циркуляції;
5. формування порто-системних колатералей.

Зниження судинного опору (артеріальна вазодилатація) є результатом підйому концентрації циркулюючих вазодилатуючих субстанцій. Збільшення портального тиску, розвиток порто-системних колатералей, зниження судинного опору призводить до прогресування так званої вісцеральної гіперемії, яка також стимулює вивільнення вазодилатуючих факторів. Периферійна та вісцеральна вазодилатація викликає активацію контррегуляторних активних нейрогуморальних механізмів. Відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до затримки води, наслідком чого є збільшення внутрішньосудинного об'єму крові. Ці зміни призводять до розвитку феномену гіпердинаміки системної циркуляції, що проявляється збільшенням серцевого викиду і зниженням периферичного опору [41, 56, 70].

Аналіз гемодинаміки у пацієнтів, які страждають хронічним панкреатитом при відсутності доплеросонографічних ознак локального здавлення магістральних вен характеризується порушенням портального відтоку, що свідчить про початкові ознаки застою в портальному руслі. Це підтверджується більш низькими характеристиками кровотоку по стовбуру ворітної вени та гілок, на тлі значного збільшення кровотоку по селезінковій вені [2].

При проведенні ДСГ портальної зони при хронічному панкреатиті у 79 % випадків в паренхімі залози візуалізується артеріальний кровотік магістрального типу і венозний кровотік. Такий тип васкуляризації підшлункової залози при хронічному панкреатиті позначена в літературі як псевдонормальний тип [4, 41].

1.5. Вплив портальної гіпертензії на зміну вуглеводного обміну у хворих хронічним панкреатитом з метаболічним синдромом

Вміст глюкози в сироватці крові є відображенням стану двох безперервно мінливих процесів, що перебувають під постійним контролем

інсуліну: утилізація глюкози тканинами і надходження глюкози в кровотік з печінки. Рівень інсуліну у портальній вені в 3 рази вище в порівнянні з його рівнем в артеріальній крові. Велика частина інсуліну метаболізується в печінці, причому за один пасаж в ній затримується 40-60 % гормону, що надходить з системи портальної вени [1,6, 15].

Вуглеводні порушення, що розвиваються при різних захворюваннях органів гепатобіліарної зони, по-різному змінюють свій плин при розвитку портальної гіпертензії. Розвиток портальної гіпертензії, незалежно від рівня блоку (під - або позапечінкового), призводить до депорталізації підшлункового кровотоку. Кров, минаючи портальне русло, з підшлункової залози через систему порто-кавальних анастомозів потрапляє у великий кровотік. Залежно від причини, що викликає розвиток порушень вуглеводного обміну, ефект від зміни портального кровотоку буде різним.

В роботах багатьох авторів, що вивчали порушення вуглеводного обміну у хворих з цирозом печінки, зазначено, що у даної групи пацієнтів достатньо часто розвивається цукровий діабет в результаті так званої периферійної інсулінорезистентності [13]. Досліджувався рівень різних гормонів (інсуліну, глюкагону), а також рівень глюкози в периферійній крові до і після портокавального шунтування. До проведення портокавального шунтування у пацієнтів спостерігалася гіперглюкагонемія, гіперінсулінемія, яка переважала у хворих з наявністю цукрового діабету. В післяопераційному періоді дослідники не відзначили настання компенсації цукрового діабету, як втім і не помітили погіршення його перебігу, але зафіксували підвищення рівня гормонів одночасно в групі з діабетом і без нього, що найімовірніше пов'язано зі збереженою функцією підшлункової залози [18].

Клінічні спостереження початку ХХ століття показали, що розвиток цирозу печінки у хворих на цукровий діабет призводить до більш легкого перебігу основного захворювання. Т. Старлз, вивчаючи портальний кровотік при підготовці до трансплантації печінки, звернув увагу на те, що портокавальне шунтування помітно впливає на вуглеводний обмін [122].

Роботи гепатолога

Е. Гальперіна, який вивчав на моделі цукрового діабету у собак вплив портокавального шунтування, показав, що дана операція призводить до одужання тварин. Автори пояснили це винятковим впливом інсулінази в печінці тварин на залишкову інсулярну функцію. Механізми операції депорталізації підшлункового кровотоку пояснили бігормональною теорією цукрового діабету, згідно з якою тяжкість перебігу діабету та його ускладнення залежать від взаємовідношення гормонів інсулін-глюкогон [18].

У здорової людини пара інсулін-глюкогон працює злагоджено: надходячи з підшлункової залози у печінку, обидва цих гормону активно беруть участь в обмінних процесах, забезпечуючи метаболічний гомеостаз організму. У хворих на цукровий діабет власного інсуліну мало або його взагалі немає, а глюкагон, як раз із-за відсутності його антагоніста, виробляється навіть більше звичайного [2, 11, 13].

1.6. Морфологічні основи метаболічних порушень у хворих з хронічним панкреатитом

Макроскопічно залоза при хронічному панкреатиті частіше збільшена в розмірах; фіброзна капсула склерозована, місцями під капсулою можна бачити старі фокуси некрозів. На розрізі паренхіма з рясними розростаннями фіброзної тканини світло-сірого кольору, підкресленим комірчатим рисунком. При розкритті головної панкреатичної протоки, а також проток першого порядку звертають на себе увагу нерівномірне звуження і розширення їх просвітів в зоні основного патологічного процесу [6, 29].

Гістологічне дослідження підшлункової залози при хронічному панкреатиті виявило, що екзокринна паренхіма представлена часточками неоднакової величини, є багато сформованих помилкових часточок за рахунок дифузного розростання сполучної тканини. Просвіти деяких ацинусів і дрібних протоків містять клітинний детрит, подекуди з домішками сегментоядерних

лейкоцитів. Строма залози представлена розростаннями широких пластів сполучної тканини різного ступеня зрілості, місцями молодого, набряклою, розташованою в зонах некрозу паренхіми, місцями грубоволокнистої, інфільтрованою лімфоцитами, гістіоцитами, плазмоцитами та сегментоядерних лейкоцитами [6,7, 29].

Розвиток цукрового діабету більш характерний для тих форм хронічного панкреатиту, яким властивий розвиток грубих змін паренхіми підшлункової залози. Якщо на початку захворювання відзначається новоутворення острівців, як з проліферуєчих дрібних прострумів, так і шляхом ацинарно-острівцевих трансформацій, то з часом їх кількість у більшості випадків зменшується, що проявляється клінікою ендокринної недостатності, але розміри клітин, що збереглися (паренхіматозних) острівців і їх ядер при цьому збільшуються, що слід розцінювати як прояв компенсаторної гіпертрофії [36, 80, 104]. Деструкція і атрофія інсулярного апарату при хронічному панкреатиті призводить не тільки до дефіциту інсуліну, але і до зниження секреції глюкагона. У зв'язку з цією особливістю діабету при хронічному панкреатиті його характерними рисами є відносно частий розвиток гіпоглікемічних станів, менша потреба в інсуліні, в більшості випадків відсутність судинних уражень, зокрема мікроангіопатій. Разом з тим розвиток діабетичних невропатій залишається достатньо частим [25, 62, 140].

Регенераторні і гіперпластичні можливості в цьому органі слід розглядати диференційовано по відношенню до кожного з двох видів її паренхіми - ендокринної та екзокринної. Клітини острівців Лангерганса мають високу здатність до проліферації і значно меншу — до гіпертрофії. Це доводять численні спостереження, в яких встановлено, що після резекції залози у іншій її частині відбувається достатнє збільшення розмірів острівців за рахунок гіперплазії складових їх клітин. Нерідко гіперплазія інсулярного апарату буває настільки значною, що він займає майже всю частину органу. Ці дані однаковою мірою впливають як з експериментальних, так і клінічних спостережень [23]. Крім гіперплазії острівцевих клітин, можливе і їх утворення з протокового

епітелію і ацинарних клітин шляхом своєрідної трансформації останніх (новостворений тип острівців). Зворотня трансформація, тобто перетворення острівцевих клітин в екзокринні, більшістю сучасних авторів заперечується. Відновлення будови і функції острівців відбувається також на основі внутрішньоклітинних регенераторних процесів шляхом нормалізації числа і структур органел у дистрофічно змінених клітинах після усунення причини патологічного процесу [122, 173].

Цікаві дослідження були проведені Т. Miyahara et al. (1999), що вивчали зміни ендокринної та екзокринної частини підшлункової залози у собак з експериментально викликаним панкреатитом шляхом перев'язки головного панкреатичного протоку [104]. В різні строки від моменту початку експерименту досліджувалася залишкова інсулярна функція за допомогою проведення внутрішньовенного і орального глюкозотолерантного тесту. Разом з цим на різних етапах дослідження у тварин забирався гістологічний матеріал з підшлункової залози. При цьому оцінювалося співвідношення морфологічних змін в острівцях Лангерганса та їх функціональні можливості. На початкових етапах розвитку панкреатиту, від 1 тижня до 1 місяця, автори відзначали зміни в підшлунковій залозі, характерні для гострого панкреатиту. У клітинах острівців Лангерганса спостерігалось зменшення числа зимогенних гранул. При цьому зміна вуглеводного обміну характеризувалась збільшенням толерантності до глюкози. Через 6 тижнів після початку експерименту було відмічено утворення нових острівців, в той час як острівці, що залишилися вміщували гранули з інсуліном. Через 4 місяці у паренхімі підшлункової залози відзначалася втрата більшої частини ацинарної тканини з вираженим розвитком колагену і фіброзу, з збереженими і новоутвореними острівцями між фіброзною тканиною. При цьому інсулярна відповідь на навантаження глюкозою залишалася зниженою. Автори припускають наявність невідповідності морфологічних і функціональних змін у підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті, що може бути пов'язано, на їх думку, з додатковими факторами регуляції інсулярного відповіді.

Важливу роль у порушенні ендокринної функції підшлункової залози та її компенсаторно-приспосувальних реакціях відіграють зміни нормальних кількісних співвідношень між числом різних клітин острівців, зокрема α і β - клітин. Наприклад, вікові зміни клітинних співвідношень в острівцях підшлункової залози, призводять у більшості людей в літньому і старечому віці до переважання в них α -клітин над інсулінпродукуючими β -клітинами, пояснюють зниження у людей з віком толерантності до глюкози і переважний розвиток цукрового діабету в похилому і старечому віці (Агєєв А. К., 1984 р.). Значення цих спостережень полягає в тому, що вони звертають увагу на можливість виникнення функціональних порушень внаслідок зміни кількісних співвідношень між різними типами антагоністично працюючих клітинних елементів [2, 12].

Таким чином, недивлячись на значні успіхи у вивченні етіологічних та патогенетичних чинників ХП, МС, а також інсулінорезистентності наші знання залишаються достатньо мозаїчними, що не дозволяє визначити чітку концепцію етіопатогенетичного лікування як консервативного, так і хірургічного. Тому поглиблення вивчення даної наукової проблеми залишається актуальною.

ГЛАВА 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

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.

У роботі представлені результати обстеження хворих на ХП та ХП з МС. 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 расі), у поєднанні принаймні 2 з таких 4 факторів:

- підвищення тригліцеридів понад 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії;
- зниження ліпопротеїдів високої щільності нижче 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 (СД2).

З дослідження виключалися хворі з гострими формами ІХС (гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда), стенокардією вище 2 функціонального класу (ФК), серцевої недостатності вище 3 ФК (НА стадії), перенесеним інсультом, транзиторними ішемічними атаками, порушенням обміну сечової кислоти, вторинними формами артеріальної гіпертензії, обструктивними захворюваннями органів дихання, брадикардією менше 52 ударів в хвилину, нирковою та печінковою недостатністю, порушеннями атріо-вентрикулярної провідності, а також супутніми запальними, алергічними, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом 1 типу і будь-яким ожирінням, крім аліментарно-конституціонального.

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 $p=0,22$ (табл. 2.1). Таким чином, виявлені далі відмінності не залежали від статі учасників дослідження.

Таблиця 2.1 - Розподіл обстежених хворих за статтю і віком

Групи	ХП		ХПМС,		P=
	1 група, n = 48		2 група, n = 48		
	абс.	%	абс.	%	
чоловіки	24	50	31	64,58	0,22
жінки	24	50	17	35,42	0,14
До 44 років	12	25	12	25	1
Після 44 років	36	75	36	75	1

За віком хворі були розподілені згідно з рекомендаціями ВООЗ: до 44 років, 45 років і старше. Варто відзначити, що в роботу не увійшли пацієнти старші 65 років. Для виключення впливу вікового фактору, наймолодшому пацієнту було 32 роки, літній — 65 років. Як видно з таблиці, структура за віком була однаковою в групах. У першій і другій групі було більше осіб старше 45

років - 75%, таке превалювання пояснюється характером захворювань, які ми вивчали. Оскільки, як ХП, так і МС купується з віком.

Медіана віку пацієнтів у першій і другій групах була практично однаковою: 52,00 року (від 45,00 до 59,00) і 49,00 років (від 44,50 до 53,00 ліг) відповідно, $p=0,38$ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 - Характеристика пацієнтів за віком

	Mean	Me	25-й %	75-й %	Std.Dev.	p*
ХП, 1 група, n = 48						
Вік, роки	51,18	52,00	45,00	59,00	9,58	0,38
ХПМС, 2 група, n = 48						
Вік, років	48,92	49,00	44,50	53,00	8,81	

Примітка. * - Критерій Mann-Whitney.

З'ясування тривалості анамнезу є досить складним завданням, так як хворі часто не звертаються за медичною допомогою при першому дебюті захворювання, внаслідок чого відомості, відображені в медичній документації, часто носять формальний характер, фіксуючи захворюваність за зверненнями. Нерідко має місце маскування проявів захворювання іншим, як у випадку з хронічним панкреатитом та виразковою хворобою (Кумар С., 1999).

Тривалість анамнезу МС у другій групі оцінити не було можливим, оскільки це цілий комплекс синдромів, про існування яких пацієнти часом не здогадуються. Виявлення за допомогою лабораторних методів таких критеріїв МС, як гіперліпідемія і підвищення глюкози крові, стають новиною для хворих. Це обумовлено тим, що пацієнти звертають увагу тільки на симптоми, які проявляються больовими відчуттями, в нашому випадку це ХП, а інші вважають незначними і не вимагають лікування.

При аналізі тривалості ХП виявлено, що в першій групі найбільш часто, у 31 пацієнта (64,58% хворих), захворювання тривало до 5 років.

У групі поєднання ХП з МС, найбільш часто анамнез, що реєструвався

був від 5 до 10 років - 20 осіб (41,67%). Дещо менше пацієнтів мали захворювання менше 5 років - 16 (33,33%). Більше 10 років захворювання тривало у 12 хворих (25%).

Приблизно рівне число пацієнтів першої та другої групи мали анамнез ХП більше 10 років, однак у першій групі були і ті, у яких захворювання тривало понад 20 років - 5 осіб (10,42 %) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 - Розподіл хворих за тривалістю анамнезу хронічного панкреатиту

Тривалість анамнезу	ХП, 1 група, n=48		ХП с МС, 2 група, n=48		P=
	абс.	%	абс	%	
До 5 років	31	64,58	16	33,33	0,02
5-10 років	6	12,50	20	41,67	0,02
10-15 років	3	6,25	8	16,67	0,09
15 років і більше	3	6,25	4	8,33	0,7
Більше 20 років	5	10,42	0	0	0,06
Тривалість анамнезу ХП	Меap	Ме	25-й %	75-й %	Mann-Whitney
ХП, 1 група, n = 48	6,29	3,00	2,00	9,00	0,22
ХП с МС, 2 група, n = 48	7,00	7,00	2,50	9,00	

Згідно з критеріями включення в дослідження хворі 2 групи з МС мали, підвищення систолічного АТ понад 130 мм рт. ст. або діастолічного АТ більше 85 мм рт. ст.

При порівняльному аналізі рівня артеріальної гіпертензії тиску можна відзначити, що у більшості хворих в обох групах не досягало цифр встановлених для артеріальної гіпертензії. Хворі з 1 ступенем АГ переважали в 2 групі -12 осіб (25%), у першій групі таких було лише 6 пацієнтів (12,5%). Особи, які страждали на другий ступінь АГ, практично з однаковою частотою фіксувалися в обох групах, тобто 6 чоловік (12,5%) у першій та 8 (16,7%) у

другій, без статистично значимої різниці, $p=0,5$. Таким чином, за структурою підвищення артеріального тиску пацієнти в групах не розрізнялися. Нами враховувалася саме ступінь підвищення артеріального тиску, оскільки пацієнти, включені в дослідження на момент обстеження, не отримували антигіпертензивну терапію (рис. 2.1).

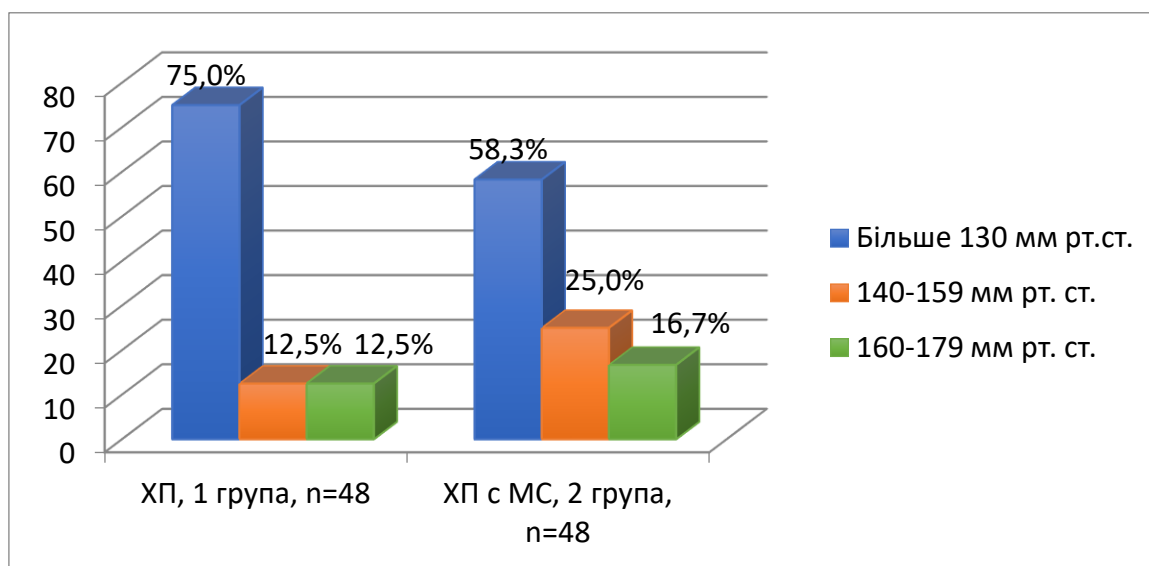


Рисунок 2.1 - Порівняльна характеристика рівню артеріального тиску за ступенем.

Оцінка клінічно значущих скарг пацієнтів є важливим компонентом правильної діагностики. Незважаючи на наявність безлічі нових методів оцінки стану ПЗ, саме скарги відображають значною мірою реальний стан пацієнта і, на думку деяких авторів, досі можуть залишатися основою діагностики загострення хронічного панкреатиту. Симулювати або агравувати свої страждання схильні не більше 5% хворих, що потрапили в соматичний стаціонар (Дзюба К. В., Ардашев Ст. Н. та співавт., 2002).

Більшість хворих обох груп скаржилися на больовий синдром 95,83% у першій (46 хворих) - 89,58% (43 хворих) в другій.

На «оперізуючий» характер болю акцентували увагу 50% і 41,66% хворих першої і другої груп, відповідно. Печія різного ступеня частіше турбувала хворих на ХП з МС - 54,16% (26 хворих), дещо рідше при

ізолюваному від МС ХП - 33,33% (16 осіб), $p=0,04$. Крім того, хворих турбувала тяжкість в епігастральній області пов'язана з прийомом їжі, в першій групі такі скарги пред'являли 54,16% (26 хворих), у другій дещо рідше - 35,42% (17 хворих).

Симптоми так званої кишкової диспепсії, серед яких провідне місце мав нестійкий, більш схильний до послаблення стілець, частіше турбували хворих в 1 групі 83,3% (40 хворих), у 2 групі такі скарги пред'являли - 64,6% хворих (31), $p=0,047$.

У першій групі на цукровий діабет 2 типу, легкого ступеня страждали троє хворих (6,25%), у другій - 8 пацієнтів, половина з яких перебували на інсулінотерапії - 4 людини (8,33%), у наших пацієнтів не було зафіксовано важких ускладнень цукрового діабету.

У решти хворих другої групи з МС, виявлені в процесі обстеження порушення вуглеводного обміну не досягали ступеня, необхідного для постановки діагнозу цукрового діабету. Характерні скарги на сухість у роті були у пацієнтів 2 групи — 31,25% (15 хворих) і дещо рідше в першій - 22,92 (11 осіб), без статистично значимої різниці $p=0,38$.

Таким чином, хворі обох груп включені в дослідження були порівнянні, тобто не мали статистично значущих відмінностей за статтю, віком, тривалістю анамнезу хронічного панкреатиту, $p=0,22$, а також за ступенем підвищення артеріального тиску.

Хірургічному лікуванню підлягало 94 пацієнта. З них 38 (40%) пацієнтам виконані дренуючі операції, 25 (27%) - проксимальні резекції і 31 пацієнту (33%) - дистальні резекції підшлункової залози (рис. 2.2).

Медіана віку пацієнтів, яким виконувалася проксимальна резекція підшлункової залози, склала 43 року (35-50 років), мінімальний вік - 27 років, максимальний - 65 років. Чоловіків було 20 (80%), жінок - 5 (20%). Основну масу проксимальних резекцій склала панкреатодуоденальні резекції 18 (72%), в 2 (8%) випадках була виконана гастропанкреатодуоденальна резекція, і у 5 (20%) пацієнтів - дуоденозберігаюча резекція підшлункової залози (операція Бегера).

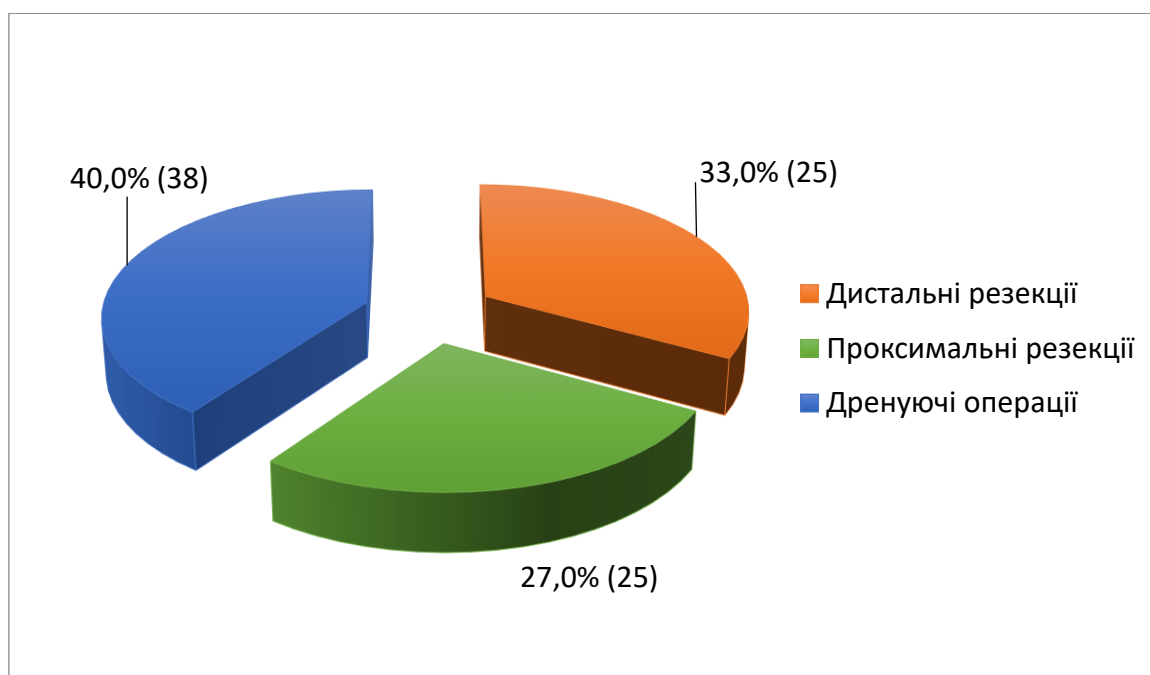


Рисунок 2.2 - Характер оперативних втручань при хронічному панкреатиті.

Максимальну кількість проксимальних резекцій виконано з приводу хронічного кістозного панкреатиту - 11 (44%), 9 (36%) випадків склали змішані форми хронічного панкреатиту, 3 (12%) - резекції у пацієнтів, які страждають на псевдотуморозний панкреатит і 2 (8%) - на хронічний калькульозний панкреатит. Розміри анатомічних структур, з приводу яких виконувалися проксимальні резекції, відображені в таблицях 2.4 і 2.5.

Таблиця 2.4 - Розміри анатомічних структур підшлункової залози (за даними КТ), з приводу яких виконана проксимальна резекція

Показник	n	медіана	Нижній кuartиль	Верхній кuartиль	min	max
Вірсунгова протока, мм	25	5	4	5	3	9
Голівка, см	25	4,8	3,6	5	2,6	6,2
Тіло, см	25	1,4	1,3	2,5	1	3,1
Хвіст, см	25	1,6	1,4	3	0,8	3,1

Таблиця 2.5 - Розміри анатомічних структур підшлункової залози (за даними УЗД, з приводу яких виконана проксимальна резекція)

Показник	n	медіана	Нижній квартиль	Верхній квартиль	min	max
Вірсунгова протока, мм	16	5	3	7	3	12
Голівка, см	22	4,7	3,8	5,6	2,5	8,2
Тіло, см	24	1,5	1,4	1,8	1,2	5
Хвіст, см	18	2,1	1,8	2,5	1	5,7

Медіана віку пацієнтів, які зазнали дистальної резекції, склала 44 (34-48) року, мінімальний вік - 23 роки, максимальний — 65 років. Чоловіків було 21 (68 %), жінок - 10 (32 %). Більшу частину дистальних резекцій склала корпорокаудальна резекція підшлункової залози — 30 (96 %) випадків, і тільки у 1 (4 %) випадку виконана субтотальна резекція.

Значна кількість дистальних резекцій виконана з приводу хронічного кістозного панкреатиту - 26 (83 %), 4 (13 %) випадку склали змішані форми панкреатиту та 1 — резекція (4 %) у пацієнта, що страждає на хронічний псевдотуморозний панкреатит.

Розміри анатомічних структур, з приводу яких виконувалися дистальні резекції, відображені в таблицях 2.6 і 2.7.

Дренувальні операції з приводу хронічного панкреатиту виконувалися 38 пацієнтам. Медіана віку склала 42,5 року (40-51 рік), мінімальний вік - 19 років, максимальний - 66 років. Чоловіків було 29 (76 %), жінок - 9 (24 %).

Більшу частину дренуючих операцій склала поздовжня панкреатоєюностомія (операція Пестова) - 21 (55 %), зовнішнє дронування виконане 11 (29 %) пацієнтам, внутрішнє дронування виконано у 1 (3 %) хворого, та інші види дронування - у 5 (13 %) пацієнтів.

Таблиця 2.6 - Розміри анатомічних структур підшлункової залози (за

даними УЗД, з приводу яких виконана дистальна резекція

Показник	n	медіана	Нижній квартиль	Верхній квартиль	min	max
Вірсунгова протока, мм	31	3,5	3	7,5	3	11
Голівка, см	31	2,2	2,1	2,8	1,6	3,6
Тіло, см	31	2,2	1,6	2,5	1,5	3,5
Хвіст, см	31	1,8	1,6	2,7	0,8	7

Таблиця 2.7 - Розміри анатомічних структур підшлункової залози (за даними УЗД) при ХП, з приводу яких була виконана дистальна резекція

Показник	n	медіана	Нижній квартиль	Верхній квартиль	min	max
Вірсунгова протока, мм	21	5,5	4	8	2	13
Голівка, см	24	3,5	2,6	4,7	1,6	9
Тіло, см	21	1,7	1,4	2	1	5
Хвіст, см	29	2,2	1,9	2,6	0,3	6,1

Найбільшу кількість дренуючих операцій виконано з приводу хронічного кістозного панкреатиту - 16 (42,5 %) випадків, 7 (18 %) випадків склали змішані форми панкреатиту, у 1 (2,5 %) пацієнта, страждаючого хронічним псевдотуморозним панкреатитом, і у 14 (37%) - хронічний калькульозний панкреатит.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Дослідження рівня глікемії

Дослідження рівня глікемії проводили шляхом визначення концентрації

глюкози в плазмі венозної та капілярної крові, з використанням глюкозооксидазного методу. Дослідження концентрації глюкози капілярної крові проводили на аналізаторі «Сінхрон-4» (Вектап, Німеччина), з використанням реагенту для автоматичного аналізатора.

Характер порушень вуглеводного обміну оцінювали на підставі діагностичних критеріїв цукрового діабету та інших порушень вуглеводного обміну (ВООЗ, 1999).

Оральний глюкозотолерантний тест (тест толерантності до глюкози). В останні 3 дні до дослідження хворі перебували на вільній дієті (вміст вуглеводів у їжі більш як 150 г в день) і зберігали звичайну фізичну активність. Пробу проводили натщесерце, за умови відсутності прийому їжі протягом 8-14 ч. Під час проведення проби обстежуваним не дозволяли курити. Після взяття зразків капілярної крові для визначення вмісту глюкози обстежуваний брав 75 г глюкози, розчиненої в 250-300 мл води, яку він випивав протягом 5 хвилин. Через 2 години повторно бралася капілярна кров. Отримані результати оцінювали за допомогою діагностичних критеріїв, наведених вище.

Дослідження глікемічного профілю у хворих на цукровий діабет проводили з метою контролю компенсації цукрового діабету. Протягом доби рівень глюкози капілярної крові заміряли 6 разів, в тому числі до і через 120 хвилин після сніданку, до і через 120 хв після обіду, до і через 120 хвилин після вечері.

Дослідження рівня С-пептида виконували за допомогою твердофазного імуноаналізатора із застосуванням тест-системи 3 - PEPTIDE IRMA KIT виробництва IMMUNOTECH (Чехія). Референтні величини: 0,16—1,1 пмоль/мл

2.2.2. Інструментальні методи дослідження

Основні інструментальні методи обстеження хворих з хронічним панкреатитом включали УЗД, КТ органів біліопанкреатодуоденальної зони, дуплексне сканування порталльної зони, ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту.

Дуплексне сканування портальної зони виконували на ультразвукових діагностичних комплексах Toshiba Aplia 300, що працюють в режимі сірої шкали, доплерівських: спектральному, кольорового картування потоку, енергетичного доплерівського картування, з використанням трансдюсерів 3,5-5 МГц.

Кількісна характеристика спектру доплерівського зсуву частот. Важливими кількісними характеристиками доплерівського спектра є: пікова систолічна швидкість (V_{max}), кінцева діастолічна швидкість (V_{min}), середня швидкість кровотоку (V_{mean}), індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI).

Пікова систолічна швидкість кровотоку - максимальна величина швидкості руху частинок потоку у фазі систоли, відображена у найбільшому за величиною відхиленні доплерівської кривої. Зміна пікової систолічної швидкості має важливе практичне значення, тому що цей показник істотно змінюється особливо при стенозах. Крім того, для багатьох судин встановлені значення цього параметра, що дозволяють відрізнити нормальний і патологічний кровотік і навіть визначити орієнтовну ступінь стенозу.

Кінцева діастолічна швидкість кровотоку. Мінімальна величина швидкості кровотоку у фазі діастоли. Кінцева діастолічна швидкість також змінюється при стенозах та порушеннях периферичного опору.

Середня швидкість кровотоку. Вимірювання здійснювалося автоматично. Вимірювання середньої швидкості, як правило, не має самостійного значення і використовується для розрахунку індексів.

Резистивний індекс (L. Pourcelot) (RI, індекс резистентності). Розраховується як співвідношення різниці пікової систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей до пікової систолічної:

$$RI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{max}}.$$

Пульсаційний індекс. (R. G. Gosling) (PI). Розраховується як відношення різниці між пікової систолічної швидкості та кінцевою діастолічною швидкістю

кровотоку до середньої швидкості кровотоку:

$$RI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{max}}.$$

Основне значення індексів полягає в кількісній оцінці периферичного судинного опору.

Об'ємна швидкість кровотоку. Знання величини об'ємної швидкості кровотоку дозволяє оцінити справжнє кровопостачання того чи іншого органу.

У дослідження артерій входило вимірювання діаметру, пікової систолічної і кінцевої діастолічної швидкостей, середньої лінійної швидкості кровотоку, об'ємної швидкості кровотоку.

Стан дистального судинного русла оцінювали за допомогою індексу резистентності (RI) та пульсаційного індексу (PI).

Реєстрацію спектру доплерівського зсуву частот по венах портальної системи проводили за такими сегментами: стовбур ворітної вени, селезінкова вена в проекції хвоста підшлункової залози або воріт селезінки, верхня брижова вена.

Венозні показники гемодинаміки вивчали за допомогою визначення характеру кровотоку, його напрямки, діаметра судини і середньої лінійної швидкості кровотоку.

Кількісна оцінка кровотоку магістральних судин портальної зони проводилася за стандартною схемою:

1. Обчислення максимальної, середньої та мінімальної лінійної швидкості кровотоку (V_{max} , V_{mean} , V_{min}), індексу резистентності (RI), пульсаційного індексу (PI) в печінковій артерії та її пайових гілках, верхньої брижової, черевної артерії.

2. Визначення об'ємної швидкості кровотоку по печінковій артерії, гілкам селезінкової та верхньої брижової, ворітної вен, нижньої порожнистої і печінковим венах.

Ультразвукові дослідження органів живота проводилися на ультразвуковому скануючому комплексі Toshiba Aplio 300.

Аксіальна рентгенівська комп'ютерна томографія (КТ) виконувалася на томографі «Somatom DRH» фірми Siemens (Німеччина)

Ендоскопічне дослідження виконували з використанням дуоденофіброскопа фірми Pentax EPK 3000, Pentax 7010.

2.2.3. Морфологічне дослідження

Морфологічне дослідження оперативного матеріалу проводили спільно з лікарями лабораторії патоморфології.

Гістологічний матеріал фіксували в 10% забуференому формаліні протягом 12-24 годин і після стандартного зневоднення в спиртах заливали в парафін.

Для гістологічного дослідження зрізи після депарафінування в ксилолі фарбували гематоксилін-еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном, імпрегнували сріблом за Гімеліусом .

Для оптичного дослідження використовували мікроскоп Olympus BX50.

Морфометричні дослідження проводили за допомогою комп'ютерної мікроскопічної відеосистеми «ВідеоТест - Морфо 4,0». Кількісні виміри проводилися в трьох репрезентативних полях зору зі стандартною вимірювальною рамкою при збільшенні x10, x20.

Морфологічні зміни оцінювали по якісним ознакам. Кількісну характеристику ознаки визначали за допомогою морфометрії. При дослідженні мікропрепаратів оцінювали відносну площу ацинусів, острівців і стромы (включаючи протоку), склерозованих і новоутворених острівців.

2.2.4. Технологія виконання хірургічних втручань при хронічному панкреатиті

Проксимальні резекції підшлункової залози

Застосовували верхньосерединну лапаротомію з обходом пупкового кільця справа. Використовували двухпідреберно-епігастральний розріз передньої черевної стінки при плануванні комбінованого втручання.

Основні етапи мобілізації: мобілізація дванадцятипалої кишки по Кохеру - Сенчілло-Явербаум, верхньої брижової вени, елементів гепатодуоденальної зв'язки. Після розрізу парієтальної очеревини над нижньою порожнистою веною, продовженого до верхнього краю гепатодуоденальної зв'язки, дванадцятипалу кишку разом головкою підшлункової залози відшаровували вперед. Мобілізацію продовжували до власної зв'язки гачкоподібного відростка.

Мобілізацію кореня брижі попереково-ободової кишки продовжували до повного звільнення нижньої горизонтальної частини ДПК, до місця пересічення її з ВБВ.

Далі виділяли елементи гепатодуоденальної зв'язки. Розсікали очеревину на передній поверхні гепатодуоденальної зв'язки на рівні воріт печінки. Дисекція клітковини виконувалася у напрямку до панкреатодуоденального комплексу із звільненням передньої стінки загальної жовчної протоки.

Під жовчний протік проводилася лігатура, дисекцію проводили до гирла гастродуоденальної артерії і далі - по загальній печінковій артерії.

Резекційний етап операції починали з перетину дистального відділу дванадцятипалої кишки. Дистальний відділ перетинали на рівні зв'язки Трейца.

Проксимальний відрізок кишки перетинали на 2-3 см нижче пілоричного жому. Підшлункову залозу перетинали на рівні її перешийка над верхньої брижової вени. Холедох перетинали в супрадуоденальній частини. Перетин зв'язки гачкоподібного відростка завершував резекційний етап операції. Після перетину зв'язки гачкоподібного відростка панкреатодуоденальний комплекс видаляли

Реконструктивний етап операції включав у себе послідовне накладання панкреатичного, жовчного і дуоденального анастомозів з тонкою кишкою .

Відстань між панкреатичним і жовчним анастомозом в середньому складала 10-15 см. Завершували реконструктивний етап операції накладенням дуоденоентероанастомозу. Анастомоз накладали на відстані 25-30 см від

жовчного.

Дистальна резекція підшлункової залози.

Виконували верхньосерединну лапаротомію. Операцію починали з виділення передньої поверхні залози на всьому її протязі шляхом порційного поділу шлунково-ободової зв'язки, перев'язуючи сальникові гілки правої і лівої шлунково-сальникової артерії. При виконанні дистальної резекції ПЗ мобілізацію починали з виділення селезінки. Для цього розсічення шлунково-ободової зв'язки продовжували ліворуч, переходячи до розтину шлунко-селезінкової зв'язки, лігуючи і перев'язуючи при цьому короткі шлункові судини.

Мобілізацію нижнього полюса селезінки проводили, розділяючи селезінково-ободову зв'язку. Далі відтягуючи селезінку вправо і вниз, розсікаючи діафрагмально-селезінкову зв'язку, перев'язували судини, що в ній проходять. Закінчивши поділ зв'язок і зрощень селезінки, відтягували її вправо так, що у полі зору хірурга виявлялося місце переходу очеревини з задньою поверхнею селезінки на передню поверхню лівої нирки. Скальпелем або ножицями розсікали очеревину, відступаючи 1-2 см від краю селезінки паралельно її кривизні, після чого пальцем тупо відсепарували хвіст підшлункової залози разом з селезінкою і її судинами.

Рухаючись вправо, виділяли спочатку нижній край підшлункової залози, обережно розсікаючи верхній листок брижі попереково-ободової кишки до рівня перетину залози. Далі розсікали очеревину паралельно верхньому краю залози на відстані приблизно 1 см від неї. Попередньо необхідно було виявити селезінкову артерію за її пульсацією. Розширюючи розріз очеревини над підшлунковою залозою, тупо виділяли її з заочеревинної клітковини і відводили вперед разом з селезінковою веною. Завершивши мобілізацію залози, перев'язували селезінкові судини.

Резекційний етап. Центральним моментом дистальної резекції підшлункової залози є обробка її проксимальної кукси. Куксу ПЗ прошивали апаратним швом з додатковими П-подібними швами кукси панкреатичної

протоки проксимальніше скобкових швів. Операцію закінчували дрениванням лівого піддіафрагмального простору.

Дренувальні операції. Поздовжня панкреатоєюностомія

Доступ у черевну порожнину здійснювали, виконуючи верхню серединну лапаротомію. Операцію починали з широкого розтину сальникової сумки і виділення передньої поверхні підшлункової залози зазвичай на всьому протязі від воріт селезінки до підкови дванадцятипалої кишки.

Наступним завданням було виявлення головної панкреатичної протоки. Головну протока, зазвичай, вдається виявити шляхом ретельної пальпації залози, частіше всього в області перешийка або проксимальної частини тіла, ближче до верхнього краю залози. Підтвердити виявлення протоки допомагає пункція його тонкою голкою. Слідом за пункцією головного панкреатичного протоку приступали до розкриття його просвіту. Після поздовжнього розтину підшлункової залози по ходу її головної протоки, видалення каменів, розкриття лакун, гемостазу накладали анастомоз.

Панкреатоєюноанастомоз накладали ізоперестальтично, так щоб ушитий сліпий кінець кишкової петлі був спрямований у бік хвоста залози. Перший ряд задніх вузлових швів захоплював серозно - м'язову оболонку кишки і тканину підшлункової залози разом з очеревиною. Наклавши задній ряд швів панкреатикоєюноанастомозу, поздовжньо розсікали кишку протягом, відповідної довжини розрізу залози. Другий ряд задніх вузлових швів проводили через всі шари тонкої кишки, не прагнучи захопити в шов слизову оболонку міхура. Далі накладали два ряди вузлових швів па передню губу анастомозу.

2.3. Статистична обробка отриманих даних

Математико-статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакетів прикладних програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, належить НДЦ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний номер

BXXR901E246022FA).

РОЗДІЛ 3

Особливості функціонування органів гепатопанкреатобіліарної зони у хворих на хронічний панкреатит та ХП з МС

3.1. Особливості ліпідних порушень у хворих з МС і ХП

Практично у всіх визначеннях МС традиційно є підвищення рівня глікемії натще більше 5.6 ммоль/л. Аналізуючи рівень глікемії натще ми не знайшли статистично значущих відмінностей між групами, глюкоза 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), дані представлені в таблиці 3.1. У всіх хворих в аналізі сечі глюкозурії і кетонів не відзначалося.

Таблиця 3.1 - Результати визначення рівня глюкози натще

Ознака	Me	25-й %	75-й %	P=
	1 група, ХП, n =48			
Глюкоза, ммоль/л	5,35	4,50	6,16	0,69
Лімфоцити, 10*9/л	1,88	1,41	3,00	0,23
ШОЕ, мм	17,50	10,00	23,00	0,19
С пептид, 1,1-4,4 нг/мл	3,80	3,65	3,85	0,04
	2 група, ХП+МС, n =48			
Глюкоза, ммоль/л	5,03	4,87	5,34	
Лімфоцити, 10*9/л	2,30	2,04	2,53	
ШОЕ, мм	11,00	6,00	24,00	
С пептид, 1,1-4,4, нг/мл	5,90	4,30	6,0	

Відомо, що при різних запальних процесах, будь-то банальна застуда або флегмона, потреба в інсуліні зростає, що може відобразитися на рівні глікемії. Кількість лімфоцитів крові служить не тільки показником імунологічного статусу організму, але і використовується для оцінки порушень харчування.

У таблиці 3.1 наведено, що число лімфоцитів було менше в першій групі

- 1,88 (від 1,41 до 3,0), ніж у другій - 2,30 (від 2,04 до 2,53), однак розходження не досягали статистично значущої різниці $p=0,23$. Таким чином, можливі запальні зміни не впливали на рівень глюкози крові в цьому випадку.

При аналізі кількості С пептиду виявлено, що рівень дослідженого гормону був статистично достовірно вищий в групі поєднання ХП і МС, що побічно підтверджує наявність інсулінорезистентності у таких пацієнтів. 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.

Рівень ліпідів крові так чи інакше завжди згадується у всіх редакціях критеріїв МС. Не є винятком і критерії International Diabetes Federation (2005), де критичним вважається підвищення тригліцеридів (ТГ) більше 1,7 ммоль / л або специфічне лікування дисліпідемії.

Рівень загального холестерину крові, а також ТГ, як і слід було очікувати, був статистично достовірно вищий 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 в разі ізольованого ХП - 4,0 ммоль / л (від 3,8 до 4,67 ммоль / л), $p = 0,0001$. Другий аналізований показник ліпідного профілю, тобто рівень ТГ теж був вищим у 2 групі - 2,06 ммоль / л (від 1,73 до 3,04 ммоль / л), в порівнянні 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 виконанні кореляційного аналізу були виявлені наступні кореляційні зв'язки в першій групі, рівень ТГ з окружністю талії $r = 0,62$, $p = 0,006$, така ж тенденція для загального холестерину $r = 0,43$, $p = 0,048$.

Таблиця 3.2 - Показники ліпідного профілю у обстежених хворих.
Кореляційний аналіз ліпідного обміну

Показники	Mean	Me	25-й %	75-й %		P=
-----------	------	----	--------	--------	--	----

1 група, ХП, n =48						
Загальний холестерин, ммоль/л	4,11	4,00	3,80	4,67	1,19	
Тригліцериди, ммоль/л	1,09	1,12	0,99	1,27	0,30	
2 група, ХП+МС, n =48						
Загальний холестерин, ммоль/л	6,03	5,61	5,20	7,05	0,95	0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	2,48	2,06	1,73	3,04	1,10	0,0001

У другій групі на показники ліпідного обміну надали за даними коефіцієнта кореляції вплив наступні маркери: на ТГ позитивне - окружність талії $r = 0,44$, $p = 0,03$, відношення ОТ / ОС $r = 0,45$, $p = 0,04$, виходячи з цього, ожиріння по абдомінальному типу більшою мірою сприяє зростанню рівня атерогенних фракцій ліпідів. α -амілаза крові, «знижувала» рівень ТГ, кореляція негативна, $r = -0,54$, $p = 0,0058$. Тому при дуже важкому ХП, коли амілаза може досягати 1000, ТГ знаходяться в межах норми. Рівень ТГ і глюкоза крові підвищувалися разом $r = 0,42$, $p = 0,04$, як і підвищений рівень С пептиду, який теж відповідав гіпертригліцеридемії $r = 0,86$, $p = 0,025$.

Пацієнти з надлишковою вагою обох груп як і раніше статистично значимо розрізнялися за кількістю тригліцеридів, 1,24 ммоль / л (від 1,12 до 1,35 ммоль / л) в першій групі, показник в межах референтного інтервалу, і гіпертригліцеридемія в другій - 2,08 ммоль / л (від 1,69 до 3,81 ммоль / л), $p = 0,0002$, загальний холестерин також був дещо вищим у 2 групі, але без статистично значущої відмінності, $p = 0,24$. За абсолютною кількістю лімфоцитів лідирувала 1 група - 3,0 (від 3,0 до 3,2) проти 2,2 (від 1,8 до 2,63) у другій групі зі статистично значущим відмінністю, $p = 0,01$, число лейкоцитів, ШОЕ, загальний білок сироватки крові, а також глікемія натще були однаковими у огрядних хворих в обох групах.

Таблиця 3.4 - Показники вуглеводного та ліпідного статусу у хворих з

надлищковою масою тіла, ІМТ більше 26

Показники	Mean	Me	25-й %	75-й %		P=
1 група, ХП, n =48						
Загальний холестерин, ммоль/л	5,53	5,53	4,67	6,39	0,99	
Тригліцериди, ммоль/л	1,24	1,24	1,12	1,35	0,13	
Глюкоза, ммоль/л	5,28	5,35	4,75	5,80	0,60	
Лімфоцити, 10*9/л	3,07	3,00	3,00	3,20	0,10	
2 група, ХП+МС, n =48						
Загальний холестерин, ммоль/л	6,22	5,95	5,26	7,10	0,93	0,241
Тригліцериди, ммоль/л	2,60	2,08	1,69	3,81	1,17	0,0002
Глюкоза, ммоль/л	5,71	4,97	4,83	5,43	2,27	0,63
Лімфоцити, 10*9/л	2,40	2,20	1,80	2,63	0,72	0,012

Таким чином, аналіз показників вуглеводного і ліпідного профілю виявив, що для ХП з МС у порівнянні з ізольованим ХП більш характерно підвищення рівня С пептиду, рівнів загального холестерину і тригліцеридів. Кількість амілази крові за нашими даними мала з кількістю ТГ негативний кореляційний зв'язок.

Отримані дані свідчать, на нашу думку, про необхідність більш ретельного обстеження вуглеводного обміну, зокрема, включення в діагностику визначення С пептиду у хворих з підозрою на МС. При виявленні порушень необхідно завчасне проведення профілактичних, лікувальних і дієтичних заходів, які запобігли б порушення ліпідного спектра і розвиток важких ускладнень, таких як ЦД, інфаркт, інсульт.

3.2. Функціональні зміни печінки у хворих на ХП з МС

Термін "неалкогольний стеатогепатит" (НАСГ) вперше застосували

Ludwig et al. у 1980 р., описуючи клінічні особливості захворювання печінки неалкогольною етіологією, при якому були виявлені ключові патоморфологічні ознаки, властиві алкогольній хворобі печінки. Перший опис цього стану і сьогодні залишається актуальним і доречним, оскільки неалкогольне, але схоже з алкогольним ураженням печінки проходить ряд стадій: від простого стеатозу до стеатогепатиту, фіброзу та результату в цироз. Враховуючи можливість прогресування НАСГ до стадії декомпенсованого цирозу печінки, стеатогепатит необхідно розглядати в якості ймовірної причини порушення функції печінки нез'ясованої етіології [63, 89].

Підвищена маса тіла і цукровий діабет, який неминуче виникає при тривалому перебігу ХП, часто можуть провокувати розвиток стеатозу печінки, так при ожирінні 2-3 ступеня неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) виявляється у 95%, а стеатогепатит у 20-47%) (Jounossi Z., 1999). Оскільки в основі патогенезу ожиріння та порушення вуглеводного обміну, як правило, в тій чи іншій мірі лежить ІР, а печінкова ІР є одним з основних факторів формування стеатозу печінки. Таким чином, поєднання МС та стеатозу печінки може вважатися патогенетично обґрунтованим, однак як буде проявляти себе дане поєднання при ХП не вивчалось.

Різні біохімічні показники крові, що відображають діяльність органів ШКТ вивчалися в багатьох роботах, однак дослідження, що стосуються поєднання ХП з МС в доступній нам літературі відсутні. Тому ми хочемо уточнити, як могло вплинути це поєднання на діяльність такого важливого органу як печінка.

Відомо, що збільшення АЛТ, АСТ, загального білірубину в крові виникає при різній патології і не має суворої специфічності. У нашому дослідженні всім хворим стандартно визначався HBsAg, антитіла до HCV, які були негативні.

При аналізі показників функціональних печінкових тестів виявлено статистично значущі відмінності між 1 і 2 групами за рівнем АЛТ ($p=0,02$), цей показник був вище у хворих з МС, відмінності за іншими аналізованими маркерами функції печінки не досягали статистичної значущості.

Підвищення рівня лужної фосфатази і гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) - традиційно вважається маркером холестазу, останній не характерний для НАСГ і ХП, що і підтверджує наше дослідження, відмінностей за даними параметрами в групах не виявлено, хоча при ХП лужна фосфатаза була все ж вища.

За даними канадських вчених (Lee D. et al., 2007, Університет Торонто, Онтаріо) високий сироватковий рівень ГГТ може передбачати розвиток МС. Висновок зроблено за результатами аналізу факторів серцево-судинного ризику у 3451 учасника Фремінгемського дослідження. У осіб з максимальними значеннями ГГТ, ризик розвитку МС був максимальний (збільшення ризику на 76-134%, при порівнянні четвертого та першого кuartилів). Потенційно ГГТ впливає на редокс-статус протеїнтиолів на поверхні клітин, що призводить до збільшення продукції активних форм кисню. В нашому дослідженні показник ГГТ був вище в 2 групі при МС, Ме 40 Од/л (від 19 до 65 Од/л), однак не досягав рівня статистичної значущості $p=0,15$.

Для ГГТ в таблиці спеціально наведені значення медіани (19 Од/л) і середнього (50,07 Од/л), щоб показати неоднозначність статистичної обробки даних в залежності від обраного статистичного критерію.

Таблиця 3.5 - Дослідження рівня АЛТ, АСТ, загального білірубину і лужної фосфатази в крові

Ознака	1 група	2 група	P=
АЛТ, Од/л			0,021
Mean	27,50	36,36	
Me (от 25 процентиля до 75 процентиля)	18,0 (от 13 до 29)	26,0 (от 19 до 52)	
АСТ, Од/л			0,07
Mean	23,38	27,73	

Ме (от 25 процентиля до 75 процентиля)	19,0 (от 17 до 20)	24,0 (от 16 до 43)	
Лужна фосфатаза, (45-132) Од/л			0,41
Mean	120,7	102,86	
Ме (от 25 процентиля до 75 процентиля)	114,5 (от 80,0 до 150)	100 (от 83,0 до 118,0)	
Гамма-глутамілтрансфераза, Од/л (до 50)			0,15
Mean	50,07	48,11	
Ме (от 25 процентиля до 75 процентиля)	19,0 (от 11,8 до 59,0)	40 (от 19 до 65)	
Загальний білірубін, мкмоль/л (5-21)			0,41
Mean	19,13	15,5	
Ме (от 25 процентиля до 75 процентиля)	13 (от 9,5 до 16,5)	13,0 (от 12 до 15)	

Хочеться відзначити, що в деяких дослідженнях перевищення ГГТ вказується як маркер вживання алкоголю. Ми не включали в дослідження хворих, у яких можна запідозрити зловживання алкоголем при ретельному зборі анамнезу. Кількість алкоголю, здатне викликати розвиток патології печінки, до сих пір є предметом дискусії, більшість авторів сходиться на цифрі в 40 г етанолу на тиждень. Однак велике дослідження «Діоніс», проведене в Італії (1997) показало, що ризик розвитку алкогольної хвороби печінки зростає при вживанні більше 30 г етанолу в день.

При проведенні аналізу виявлялися такі кореляційні зв'язки.

Таблиця 3.6 - Коефіцієнти кореляції рівня ГГТ з іншими досліджуваними показниками обстежених хворих

Показники	Spearman r=	p-level
1 група		
ГГТ та ІМТ	-0,56	0,0074
ГГТ та глюкоза	0,745	0,00016
ГГТ та АЛТ	0,655	0,00095
ГГТ та загальний білірубін	-0,69	0,00035
ГГТ та число лейкоцитів	0,83	0,00002
ГГТ та число антитіл до <i>H.pylori</i>	-0,90	0,0004
2 група		
ГГТ загальний холестерин	0,47	0,047
ГГТ та амилаза	-0,54	0,022
ГГТ лужна фосфатаза	0,76	0,02
ГГТ та загальний білірубін	0,54	0,032
ГГТ та ШОЄ	0,63	0,015

У всіх випадках застосовувався метод рангової кореляції Спірмена.

З представленого матеріалу можна зробити висновок, що зростання ГГТ йде паралельно з іншими маркерами ураження печінки такими, як АЛТ, ЛФ, показниками запалення - числом лейкоцитів, ШОЄ, а з рівнем амілази крові він пов'язаний негативно. Підвищення ГГТ, мабуть, сприяло зростанню загального холестерину крові, так при ХП з МС виявлено їх позитивна кореляція $r = 0,47$, $p = 0,047$, це вказує на те, що поєднання ХП, високого ГГТ і МС підвищує ризик розвитку дисліпідемій .

УЗ дослідження є стандартом діагностики багатьох захворювань, воно неінвазивне, безболісне.

При відсутності у пацієнта вираженої клінічної симптоматики та наявності факторів ризику розвитку НАСГ (ожиріння, цукровий діабет, гіперліпідемія і МС) УЗД може служити провідним методом, навіть якщо немає відхилень функціональних печінкових тестів, необхідним для розпізнавання

стеатозу печінки без гістологічного дослідження. Деяка схожість сонографічної картини цирозу і жирового гепатозу, так звана «біла» печінка послужила для цілого ряду досліджень у даній області. Критеріями жирового гепатозу при УЗД можуть вважатися збільшення розмірів органу, підвищення ехогенності, а також зерниста структура і збіднений судинний малюнок.

При аналізі сонографічної картини печінки групи сильно відрізнялися, оскільки при ХП із МС переважали підвищена ехогенність у 39 (81,25%) хворих, зерниста і дрібнозерниста ехоструктура - 20 (41,67%) та збіднений судинний малюнок - 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 важливо відзначити тенденцію до своєрідної патології печінки при МС, асоційованим з ХП.

Таблиця 3.7 - Стан печінки за даними ультразвукового сканування

Ознака	1 група		2 група		P=
	n	%	n	%	
Ехогенність					
Зниження ехогенності	2	4,17	0	0	0,39
Підвищення ехогенності	15	31,25	39	81,25	0,0001
Змішана ехогенність	4	8,33	0	0	0,13
Нормальна ехогенність	27	56,25	9	18,75	0,009
Ехоструктура					
Звичайна ехоструктура	18	37,50	8	16,67	0,036
Дифузно-неоднорідна ехоструктура	21	43,75	20	41,67	0,85
Зерниста и дрібнозерниста ехоструктура	9	18,75	20	41,67	0,03
Судинний малюнок					
Збережений	39	81,25	19	39,85	0,0003

Збіднений	9	18,75	29	60,42	0,0003
УЗ ознаки жирового гепатозу	9	18,75	20	41,67	0,03

В цілому проведені УЗ дослідження, 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 $p=0,03$. Розміри печінки так само побічно підтверджували попередній висновок, так величина лівої частки печінки у хворих з МС була статистично значимо більша - 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.

Таблиця 3.8 - Досліджувані розміри печінки за даними ультразвукового сканування

Розміри печінки	1 група	2 група	P=
Права доля, мм, медіана	142,5	152	0,45
25 центиль	129	143	
75 центиль	163,5	156	
Ліва доля, мм, медіана	58,5	68	0,012
25 центиль	47,0	57	
75 центиль	66,5	74	

При виконанні кореляційного аналізу розмірів печінки і інших маркерів в обох групах виявилось, що на розміри (саме на розміри, а не на функціональну здатність) цього важливого органу потенційно могли впливати в 1 групі на розмір правої частки позитивно: глюкоза крові, ГГТ, ШОЕ, ІМТ, і негативно загальний холестерин, білірубін, розмір лівої частки .

При ХП з МС профіль був дещо інший, для правої частки збільшення розмірів по УЗД потенційно сприяв загальний холестерин сироватки крові $r=0,56$, $p=0,038$, білірубін $r=0,64$, $p=0,026$. Всі ці показники ми можемо

розглядати як потенційні фактори ураження печінки при ХП, асоційовану з МС. Отримані дані представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 - Коефіцієнти кореляції Спірмена між розмірами печінки та іншими показниками

Показники	Spearman $r=$	p-level
1 група		
Розміри правої долі печінки та ІМТ	-0,62	0,001
Розміри правої долі печінки та загальний холестерин, ммоль/л	-0,61	0,012
Розміри правої долі печінки та глюкоза	0,51	0,016
Розміри правої долі печінки та ГГТ	0,62	0,006
Розміри правої долі печінки та загальний білірубін	-0,45	0,027
Розміри правої долі печінки та ШОЕ	0,65	0,004
Розміри лівої долі печінки та ІМТ	-0,64	0,0007
Розміри лівої долі печінки та загальний білірубін	-0,45	0,026
2 група		
Розміри правої долі печінки та ІМТ	0,87	0,0001
Розміри правої долі печінки та загальний холестерин, ммоль/л	0,56	0,04
Розміри правої долі печінки і тригліцериди	-0,61	0,021
Розміри правої долі печінки та глюкоза	-0,57	0,033
Розміри правої долі печінки та загальний білірубін	0,64	0,026
Розміри лівої долі печінки та ІМТ	-0,63	0,016
Розміри лівої долі печінки та загальний білірубін	-0,31	0,33

З метою оцінки впливу підвищеної маси тіла на наявність характерної

патології печінки за даними УЗД для аналізу були відібрані тільки пацієнти з ІМТ більше 31 кг/м². Можливо, ожиріння стало головним патогенетичним фактором, що забезпечує жировий гепатоз при МС.

Таблиця 3.10 - Стан печінки за даними УЗД, у пацієнтів з ІМТ більше 31

Ознака	1 група		2 група		P=
	9	%	32	%	
ІМТ 31 та більше	9	%	32	%	
Ехогенність					
Зниження ехогенності	0	0	0	0	-
Підвищення ехогенності	6	66,67	32	100	0,003
Змішана ехогенність	3	33,33	0	0	0,003
Нормальна ехогенність	0	0	0	0	-
Ехоструктура					
Звичайна ехоструктура	0	0	0	0	-
Дифузно-неоднорідна ехоструктура	3	33,33	24	75	0,02
Зерниста та дрібнозерниста ехоструктура	6	66,67	8	25	0,02
Судинний малюнок					
Збережений	6	66,67	16	50	0,37
Збіднений	3	33,33	16	50	0,37

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 дифузно-ехоструктура 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 висновок, що саме МС як цілий комплекс патологічних змін, а не

тільки підвищена маса тіла зумовлюють більш часту патологію печінки у другій групі.

Таким чином, у хворих на ХП з МС за даними сонографії печінки статистично значимо частіше виявлялася її підвищена ехогенність у 39 (81,25%) хворих і зерниста і дрібнозерниста ехоструктура - 20 (41,67%) та судинний малюнок збіднений - 29 (60,42%) хворих. У цілому висновок про наявність ознак жирового гепатозу лікарі за даними УЗ діагностики, в групі ХП з МС діагностували статистично значимо частіше - 20 (41,67%) пацієнтам, ніж у групі ХП - 9 (18,75%) хворим. Розміри печінки мали точно таку ж тенденцію, розміри лівої частки печінки з МС статистично значимо відрізнялися з 1 групою, 68 мм (від 57 до 74 мм) проти 58,5 мм (ог 47 до 66,5 мм), $p=0,01$. У хворих 2 групи з МС також зафіксовано статистично значимо більш високий рівень АЛТ ($p=0,02$), відмінності з іншими маркерами функцій печінки не досягали статистичної значущості. *Враховуючи все вище перераховане можна зробити висновок, що для хворих на ХП з МС у порівнянні з його ізольованим від МС варіантом, характерне ураження печінки за типом жирового гепатозу, що призводить до розвитку якісно нового симптомокомплексу, який вимагає нових підходів до діагностики та лікування панкреатобіліарного комплексу.*

3.3. Функціональні зміни ПЗ у хворих з метаболічним синдромом і хронічним панкреатитом

Продовжуючи тему ультразвукової діагностики, розглянемо наявні відмінності в сонографічній картині підшлункової залози та жовчного міхура їх можливий зв'язок з ІМТ.

Таблиця 3.11 - Результати УЗ сканування підшлункової залози та жовчного міхура

Ознака	1 група		2 група		p=
	n	%	n	%	

Нерівність контурів ПЗ	39	81,25	28	58,34	0,03
Контури рівні та чіткі	9	18,75	20	41,66	0,02
Зниження ехогенності	12	25,0	0	0	0,002
Підвищення ехогенності ПЗ	30	62,5	44	91,67	0,001
Змішана ехогенність	3	6,25	0	0	0,18
Дифузно-неоднорідна ехоструктура ПЗ	42	87,5	36	75,0	0,19
Зерниста та дрібнозерниста структура ПЗ	6	12,5	8	16,67	0,77
Однорідна ехоструктура	0	0	4	8,33	0,1
Зміна форми ЖМ	0	0	4	8,33	од
Конкременти ЖМ	6	12,5	4	8,33	0,74
ЖМ видалений	15	31,25	8	16,67	0,15
Сладж в желчному пузыре	9	18,75	0	0	0,004
ЖМ без патології	18	37,5	32	66,67	0,008
Кісти ПЗ	3	6,25	0	0	0,18
Кальцинати в ПЗ та протоках	15	31,25	0	0	0,0001

Нерівність і нечіткість контурів ПЗ, один з диференційних ознак ХП, частіше виявлявся у 1 групі - у 39 (81,25%) пацієнтів. Дифузно неоднорідна структура, як відображення запального процесу в нашому випадку ХП зустрічалася практично з однаковою частотою в групах, в 1 - у 42 (87,5%) пацієнтів, другий - у 36 (75%), $p=0,19$, без статистично значущих відмінностей. Зерниста і дрібнозерниста структура за даними сонографії виявлялася з майже однаковою частотою, $p=0,77$. Підвищення ехогенності тканини також виявляється у більшості пацієнтів в обох групах, відповідно, у 62,5% в першій та у 91,61% у другій. Зниження ехогенності побічно вказує на наявність активного кровопостачання або набухання, оскільки ехогенність рідини нижче,

ніж, сполучної тканини. Серед хворих першої групи таких пацієнтів було 12 (25%), у другій не було. Незважаючи на наявність статистично значущої різниці між групами за частотою зустрічності підвищеної ехогенності $p=0,001$, за сукупністю УЗ патології, що стосується ехогенності тканини ПЗ (зниження, підвищення та змішана) групи не розрізняються, 45 (93,75%), хворих при ізольованому ХП проти 44 (91,67%) при МС. Таким чином, для ХП з МС більш характерно підвищення ехогенності тканини ПЗ.

Наявність кальцинатів в паренхімі ПЗ і вірсунговій протоці вказує на важкий перебіг ХП, так як порушення відтоку панкреатичного соку є одним з головних патогенетичних механізмів формування, а потім і постійного пролонгування панкреатиту, більше однієї третини пацієнтів першої групи мали таку патологію — 15 (31,25%). У хворих другої групи з МС панкреато - вірсунголітіаз не виявлявся. За Марсельсько-римської класифікацією такий ХП відноситься до кальцифікуючого, а класифікації за P. Layer і U. Melle до обструктивного, за ознакою обструкції панкреатичної протоки. У трьох пацієнтів (6,25%) першої групи виявлялися кісти головки підшлункової залози, які надалі лікувалися в одному випадку дренуванням під УЗ контролем, у двох інших здійснювалася часткова резекція pancreas. Цікаво, що одного нашого пацієнта практично нічого не турбувало і кіста головки ПЗ розмірами 20x20x18 мм була виявлена випадково при обстеженні, в минулому хворий працював на підприємстві, у виробничому циклі якого, використовувалися радіоактивні речовини.

Виправити таку ситуацію тільки терапевтичними заходами не вдається, тому частини наших пацієнтів згодом було виконано оперативне втручання - резекція частини ПЗ. Ускладненням таких операції традиційно є зниження ендокринної функції ПЗ і далі розвиток цукрового діабету, однак наявність МС у післяопераційному періоді ми не зустрічали, всі хворі були помірного харчування.

Патологія жовчного міхура при ХП, що виявляється за допомогою УЗ дослідження - це окремий аспект. Групи статистично значимо не відрізнялися

за кількістю пацієнтів, у яких жовчний міхур був видалений, у зв'язку з жовчно-кам'яною хворобою, у першій групі таких хворих було 15 (31,25%), другий 8 (16,67%), $p=0,15$, числа хворих з наявними конкрементами, у 6 (12,5% $>$) та 8 (16,67% $>$), відповідно, $p=0,74$. У пацієнтів, які страждають лише ХП, при сонографії значимо частіше виявлявся слядж жовчі в жовчному міхурі - 9 (18,75%) хворих, тобто осад, не сягаючого ступеня конкременту, але вже і не нормальна жовч. Зміна форми жовчного міхура, наявність в ньому перегинів і перетяжок зустрічалася лише у 2 групі, що можна пояснити схильністю цих пацієнтів на ЦД 2 типу. З літератури відомо, що такі анатомічні зміни частіше зустрічаються у людей, чії прями родичі страждали на цукровий діабет в літньому віці, тобто другого типу. Для ХП з МС при виконань УЗД було більш характерно відсутність змін у жовчному міхурі, серед наших хворих у 32 (66,67%), $p=0,008$.

Таблиця 3.12 - Розміри ПЗ за даними ультразвукового сканування

Показник	Mean	Me	25-й %	75-й %	Std.Dev.	P=
1 група						
Розмір головки ПЗ, мм	31,00	26,50	24,00	37,00	9,67	
Розмір тела ПЗ, мм	17,36	14,00	9,00	20,00	11,13	
Розмір хвоста ПЗ, мм	27,00	25,00	20,00	29,00	10,94	
2 група						
Розмір голівки ПЗ, мм	28,00	27,00	25,00	32,00	3,57	0,95
Розмір тіла ПЗ, мм	18,67	18,50	17,00	20,00	1,56	0,02
Розмір хвоста ПЗ, мм	25,17	25,50	20,00	29,00	4,80	0,83

Таким чином, враховуючи наявність у хворих першої групи панкреато - вірсунголітіазу і кіст ПЗ можна зробити висновок, що ХП в 1 групі протікав більш важко, ніж у другій при наявності метаболічного синдрому.

Статистично значимо серед розмірів відрізнялися тільки величина тіла ПЗ, при чому у другій групі вона була трохи більше 18,5 мм (від 17,0 до 20 мм),

як можна зрозуміти з таблиці відмінність виникла за рахунок того, що в 1 групі були хворі, які мали малий розмір — близько 9 мм, інші розміри ПЗ не відрізнялися.

При проведенні кореляційного аналізу розмірів ПЗ, були отримані наступні результати: розмір головки *pancreas* позитивно залежав від тривалості анамнезу ХП $r=0,39$, $p=0,026$, маси тіла $m=0,40$, $p=0,025$, розміру талії $r=0,43$, $p=0,014$. Пояснення цього факту може бути досить банальним, чим більше індивідуум, тим більш ймовірна інсулінорезистентність, більше необхідно ферментів для перетравлення і, відповідно, більше розмір органу - ПЗ. Відомо, що атрофічні процеси в ПЗ приводять у мальабсорбції і, відповідно, зниженню ваги.

Відзначено, що чим вище систолічний артеріальний тиск, тим розміри ПЗ більше, для головки $r=0,64$, $p=0,001$, а для тіла $m=0,75$, $p=0,0001$.

Отже, можна зазначити, що для хронічного панкреатиту з МС більш характерно менш тяжкий перебіг, великі розміри тіла підшлункової залози і жовчний міхур без патології або з мінімальними патологічними змінами.

Сонографічна картина біліарної системи при ХП з МС у другій групі характеризувалася інтактним жовчним міхуром у 32 (66,67%) пацієнтів, проти 18 (37,5%), $p=0,008$.

Таблиця 3.13 - Коефіцієнти кореляції розмірів ПЗ за даними УЗ сканування з іншими показниками, що досліджувалися

Показники	Spearman $r=$	p-level
1 група		
Розмір голівки ПЗ та тривалість анамнезу	0,39	0,026
Розмір голівки ПЗ та маса тіла	0,40	0,025
Розмір тіла ПЗ та тривалість анамнезу	0,45	0,008
Розмір тіла ПЗ та маса тіла	0,63	0,0001
Розмір тіла ПЗ та ІМТ	0,54	0,001

Розмір тіла ПЗ та тригліцериди	0,44	0,042
Розмір хвоста ПЗ та глюкоза, ммоль/л	-0,68	0,0001
Розмір хвоста ПЗ і амілаза крові	0,53	0,003
2 група		
Розмір голівки ПЗ та ліпаза	-0,61	0,036
Розмір голівки ПЗ та АСТ	0,41	0,020
Розмір голівки ПЗ та загальний білірубін	0,43	0,014
Розмір голівки ПЗ та кількість лейкоцитів	0,78	0,0001
Розмір голівки ПЗ та кількість лімфоцитів	0,41	0,044
Розмір тіла ПЗ та АТ	0,64	0,001
Розмір тіла ПЗ та АСТ	0,36	0,039
Розмір тіла ПЗ та загальний білірубін	0,41	0,017
Розмір тіла ПЗ та кількість лейкоцитів	0,73	0,0001
Розмір хвоста ПЗ та АТ	0,75	0,0001
Розмір хвоста ПЗ та АЛТ	-0,45	0,010
Розмір хвоста ПЗ та ЛФ	-0,44	0,018

3.4. Ендоскопічні зміни у хворих на ХП з МС

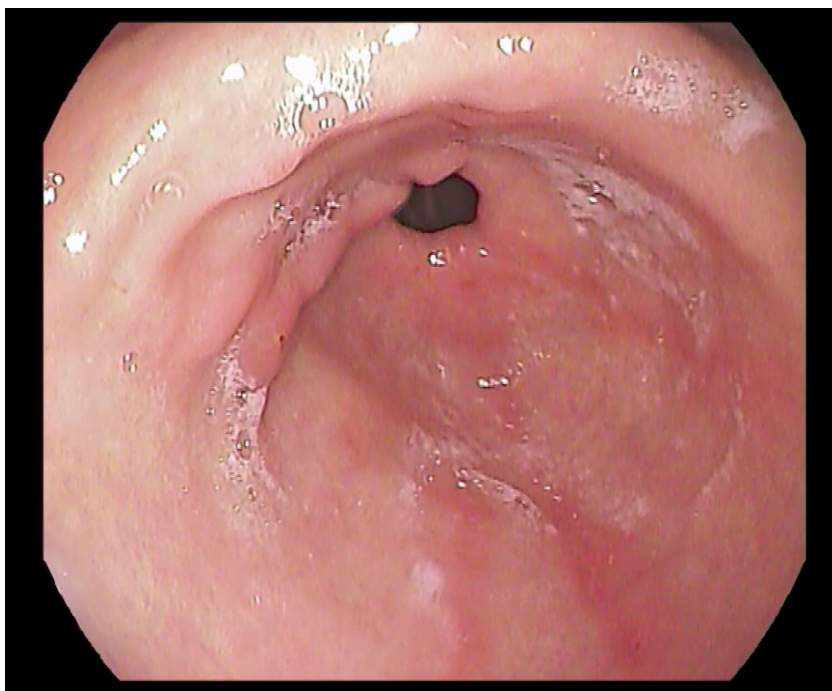
Важливість ендоскопічного дослідження езофагогастродуоденального комплексу в даний час важко переоцінити. В цілому недостатність кардіального сфінктера зустрічалася за даними ендоскопії практично з однаковою частотою як при ХП - 23 хворих (47,91%), так і при ХП з МС - 28 (58,33%). У першій групі недостатність 1 ступеня - у 21 (43,75%) пацієнта, другий у 2 (4,16%), при ХП з МС - у 24 (50%), і 4 (8,33%), відповідно.

Останнім часом за даними епідеміологічних досліджень збільшується поширеність рефлюкс езофагіту. Так, захворюваність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) в Україні серед дорослого населення складає 40-60% і у 45-80% осіб з ГЕРХ виявляється езофагіт. Теорій виникнення висувається безліч, однією з них є зниження функції антирефлюксного бар'єру

за рахунок недостатності кардії, порушення моторики травного конвеєра, серед інших можливих факторів фігурує огрядність. Абдомінальне ожиріння сприяє підвищенню внутрішньочеревного тиску, високого підняття діафрагми, а значить потенційному розвитку грижі стравохідного отвору діафрагми. Необхідно зауважити, що ГЕРХ розвивався у 18 %> пацієнтів протягом 3 років після успішної ерадикації НР; без терапії тільки у 0,3% (Tamada H. et al., 2000). Поширеність інфекції Нр при ГЕРХ значно нижче, ніж без ГЕРХ (Raghunath A. et al., 2003).

За нашими даними езофагіт частіше виявлявся у групі поєднання МС з ХП всього у 28 обстежених, що становить 58,33%, в порівнянні з ізольованим ХП - у 17 хворих, 35,42%), $p=0,04$. В обох групах переважав катаральний езофагіт, правда в 1 групі з менш значною перевагою - 22,92 %, ніж у другій - 50%, а ерозивного, тобто більш важкого, було дещо більше в першій групі — 12,5% (6 хворих), проти 8,33%) (4 пацієнта), без статистично значимої різниці.

Вважають, що виражений антральний гастрит, у тому числі навіть атрофічний, виступає прогностичною ознакою виразкоутворення при збереженій функції фундального відділу. У зв'язку з цим цікаво відзначити, що антрум гастрит майже однаково часто діагностувався у обстежених хворих: у 25 (52,1%) хворих при ХП і 20 (31,67%) при ХП, поєднаним з МС, $p=0,05$. В обох групах у більшій частині пацієнтів він був катаральний, ерозивний дещо частіше зустрічався при ізольованому ХП в першій групі у 22,93% (1 хворих), проти 16,67%) (8 хворих) у другій, але без статистично значущих відмінностей $p=0,61$ (Рис.4.1).



Дата: Фев/28/2019 08:15:41 Доктор: Dr.
 Эндоскоп: EG-2990K (K120368)
 ID: ID ФИО: Name
 Комментарий: Comment Возраст: Age Пол: Sex
 Дата рождения: D.O.Birth
 Информация об обработке изображения
 Улучшение=+4, Яркость=+3, ДИАФРАГМА=Авто/Среднее, Красный=0, Синий=0,
 Увеличение D-дигал.=Средний, Контраст=Средний, УШ=Средний, Цифровое увеличение=Выкл

Наявність телелімфангіоектазій в дванадцятипалії кишці, а їх можна розцінювати як ознаку ХП, реєстрували з однаковою частотою в обох групах - у 20 хворих - 41,66%. Відомо, що різна патологія великого дуоденального сосочка (ВДС), сприяє виникненню і пролонгуванню ХП (Губергріц Н.Б. та співавт., 2000), однак така патологія, в тому числі папіліт, у наших хворих не відзначалася (Рис. 4.2).



Дата: Апр/02/2019 07:02:48 Доктор: Dr.
 ID: ID Эндоскоп: EG-2990K (K120368)
 ФИО: Name
 Комментарий: Comment
 Возр.: Age Пол: Sex
 Дата рождения: D.O.Birth
 Информация об обработке изображения
 Улучшение=+4, Яркость=+1, ДИАФРАГМА=Авто/Среднее, Красный=0, Синий=0,
 Увеличение D-диап.=Средний, Контраст=Средний, УШ=Средний, Цифровое увеличение=Выкл

Рисунок 4.1. Геморагічні ерозії при ГП

Дуоденогастральний рефлюкс за патогенезом, відображає наявні момент — жовч в суміші з панкреатичним соком негативно діє на епітелій шлунку, крім цього змінюється рН антральної області, що «дезінформує» рецепторні клітини і порушує сполучення процесів нейтралізації кислоти в шлунку та ДПК

Таблиця 3.14 - Ендоскопічні ознаки хворих на ХП

Ендоскопічні ознаки	1 група		2 група		P=
	абс.	%	абс.	%	
Недостатність кардії 1 ст.	21	43,75	24	50	0,68
Недостатність кардії 2 ст.	2	4,16	4	8,33	0,68
Езофагіт катаральний	11	22,92	24	50	0,01
Ерозивний Езофагіт	6	12,5	4	8,33	0,74

Всього езофагіт	17	35,42	28	58,33	0,04
Антрум гастрит катаральний	14	29,17	12	25,0	0,82
Ерозивний антрум гастрит	11	22,93	8	16,67	0,61
Дуоденогастральний рефлюкс	15	31,25	16	33,33	1,0
Патологія воротаря	2	4,16	8	16,67	0,09
Патологія ВДС	0	0	0	0	-
Телелімфангіоектазії	20	41,67	20	41,67	1
Відсутність стенозу	48	100	48	100	-
Деформована рубцями бульба ДПК	2	4,16	4	8,33	0,68
Катаральний бульбіт	20	41,66	8	16,67	0,013
Ерозивний бульбіт	3	6,25	12	25,0	0,02

Дуоденогастральний рефлюкс виявлявся у наших хворих майже з однаковою частотою, тобто у 15 (31,25 %) і 16 (33,33%) пацієнтів у першій і другій групах. З наявністю закидання в шлунок вмісту ДПК тісно пов'язана патологія воротаря. Ця патологія частіше виявлялася у 2 групі, проте статистично значущої відмінності немає, $p=0,09$.

Як вже зазначалося раніше, однією з причин виникнення ХП може бути виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, тому у певній частині наших хворих - 2 (4,16 %) в 1 групі і 4 другий (8,33%) відповідно, виявляли рубцеві зміни згаданого відділу тонкого кишечника, без статистично значущих відмінностей, $p=0,68$. Бульбіт різного ступеня тяжкості досить часто зустрічався у наших хворих, всього у 1 групі таких було 23 (47,91%), а при наявності МС - 20 (41,67%), без статистично значимої різниці. Проте, в першій групі переважав катаральний 20 (41,66%), а другий - ерозивний 12 (25,0%) дуоденіт, $p=0,02$ статистично значимо.

Необхідно відзначити, що для пацієнтів, що страждають на ХП з МС, більш характерним було 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 пацієнти), без статистично значимої різниці. Майже у половини обстежених з будь-якої групи виявлявся бульбіт 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 ізольованому ХП переважав катаральний 20 (41,66%), а при поєднанні з МС - ерозивний 12 (25,0%) дуоденіт, $p=0,02$ статистично значимо. Виявлення телелімфангіоектазій в ДПК було типовим для ХП взагалі і не було пов'язано з МС, також як, наприклад, ДГР і катаральний антрум-гастрит.

Дослідженню ролі *Helicobacter pylori* (Hр) при самих різних захворюваннях, в тому числі і серцево-судинної системи, присвячено величезну кількість статей і наукових праць

Рівень антитіл IgG до H. pylori у обстежених хворих

В результаті дослідження кількості антитіл до Hр за допомогою ІФА виявлено, що більшість наших пацієнтів були інфіковані, оскільки мали рівень IgG вище норми (позитивний результат >20 Е/мл). У нашому дослідженні не виявлялося значущих відмінностей за кількістю антитіл до Hр у хворих різних груп, $p=0,57$.

Таблиця 3.15 - Кількість *H.pylori* у досліджуваних груп хворих

Показатель	Mean	Me	25-й %	75-й %	Std.Dev.	P=
1 група						
H. pylori, Од/мл	67,49	65,67	24,31	100,84	39,24	
2 група						
H. pylori, Од/мл	73,69	66,38	44,21	102,10	32,59	0,57

При проведенні кореляційного аналізу виявлено, що з віком кількість антитіл до Hр зменшувалася. Це помітно за результатами дослідження у 2 групі,

$p = -0,48$, $p = 0,044$, можливо це відображає природний перебіг інфекції, оскільки при розвитку атрофічного гастриту Нр самостійно елімінується з організму. Серед наших пацієнтів результат визначення антитіл нижче 20 Од/мл і, таким чином, відсутність Нр, було встановлено у 5 осіб у групі ХП та у 4 при ХП з МС, без статистично значимої відмінності.

Діагностична цінність визначення ліпази крові при ХП визнається більшістю авторів, чутливість такого тесту може досягати 99-100%.

Таблиця 3.16 - Кореляційні коефіцієнти амілази та ліпази у досліджуваних хворих

Ознака	1 група	2 група	P=
Амілаза, Од/л	74,0	47,5	0,012
Mean	2351,3	56,98	
медіана	74,00	47,50	
25 центиль	132,0	40,5	
75 центиль	181,0	63	
a	2187,90	29,96	
Ліпаза, ум.од	75	39,2	0,026
Mean	152,6	43,71	
Медіана	75	39,20	
25 центиль	60	25,00	
75 центиль	112,88	70	
a	30,9	23,07	

В результаті дослідження феномену ухилення ферментів по амілазі та ліпазі виявлені статистично значущі відмінності між групами. Рівень як амілази, так і ліпази був вище в першій групі, для амілази 1 групи 74,0 (від 45 до 181 Од / л) проти 47,5 (від 40,5 до 63,0 Од / л) при поєднанні ХП і МС ($p = 0,012$), для ліпази співвідношення майже таке ж - 75 Од / л (від 60 до 112,0) в 1 групі, проти 39,2 Од / л (від 25 до 70) у другий, $p = 0,026$.

У першій групі хронічний панкреатит протікав з більш високою гіперамілаземією, а значить більш важко, при МС протягом панкреатиту було латентним.

Таким чином для ХП з МС характерно більш легкий перебіг, менш високі рівні ферментемії за рівнем амілази і ліпази крові, ніж для ізольованого ХП.

РОЗДІЛ 4

Структорно-морфологічні зміни ПЗ у хворих на ХП і ХП з МС

4.1 Закономірності порушень вуглеводного обміну, пов'язаних із змінами структури підшлункової залози при хронічному панкреатиті, оціненої при морфологічному дослідженні

При гістологічному дослідженні підшлункової залози були виявлені морфологічні зміни, характерні для хронічного панкреатиту. Спостерігалось дифузне розростання сполучної тканини, як поза (міжчасточковий склероз) так і всередині часточок (внутрішньочасточковий склероз). В ацинусах виявляється поєднання дистрофічних процесів, дегенеративних і некротичних. Між волокнами фіброзної тканини збереглися острівці Лангерганса, місцями збільшені з ознаками гіпертрофії, а також виявляються склерозовані та новостворені острівці (рис. 4.1).

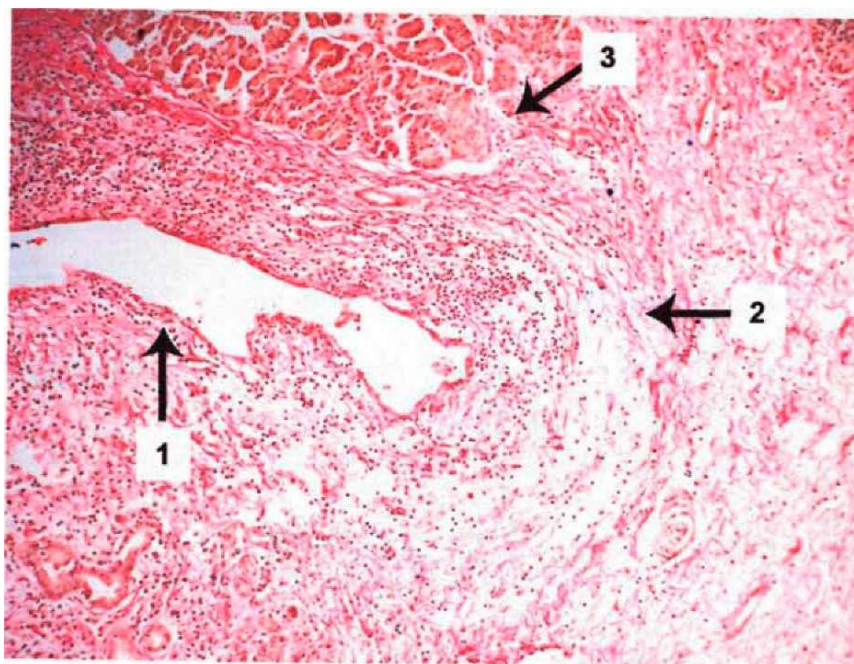


Рисунок 4.1 - Хронічний панкреатит. Розширений великий проток (1), зі злуцтеним епітелієм. Великі поля фіброзу (2). Проникнення колагенових волокон всередину часточки (3). Забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізону. Збільшення x200.

Відносна площа ацинусів, острівців і строми (%).

Кількісну характеристику ознак визначали за допомогою морфометрії.

При дослідженні мікропрепаратів оцінювали відносну площу ацинусів, острівців і строми (включаючи протоки) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 - Відносна площа ацинусів, острівців і строми

Структурні елементи	Медіана	Нижній кuartиль	Верхній кuartиль	min	max
острівки	1,08	0,51	1,68	0	13,13
ацинуси	75,33	15,05	91,15	0	95,83
строма	24,05	8,03	76,88	4,03	98,8

В літературі ми не зустріли кількісної характеристики співвідношення відносної площі структурних елементів підшлункової залози при хронічному панкреатиті.

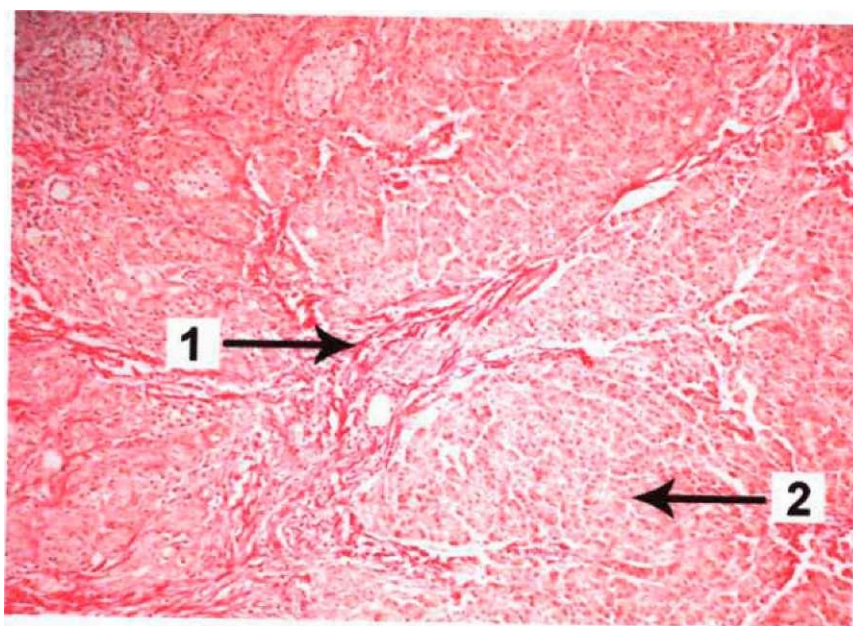


Рисунок 4.2 - Хронічний панкреатит. Ділянки переважання стромальної тканини (1), за рахунок розвитку фіброзу та ділянки переважання ацинарної тканини (2). Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном. Збільшення x200.

Співвідношення стромального та ацинарного компонента в зрізі має тісну негативну кореляцію ($R = -0,99$, $p < 0,0000001$, $n = 24$), представлену на графіку (рис. 20). Ця залежність відповідає визначенню терміна «хронічний

панкреатит» і підтверджує мінімальне значення відносної площі островців Лангерганса, що становлять в середньому лише 1,08 % від загальної площі зрізу, для оцінки морфологічних змін, характерних для хронічного панкреатиту.

При цьому співвідношення ацинарної і стромальної тканини в зрізі можна вважати величиною, що відображає вираженість морфологічних змін при хронічному панкреатиті у кількісному еквіваленті (ацинарно-стромальне співвідношення). Цей показник в наших спостереженнях склав 3,1 (0,2—11,4), $n = 24$. Чим нижче ацинарно-стромальне співвідношення, тим більш виразні морфологічні ознаки ХП.

Таким чином, ацинарно-стромальне співвідношення можна вважати об'єктивним кількісним критерієм тяжкості морфологічних змін при хронічному панкреатиті.

Таблиця 4.2 - Кореляція між ацинарно-стромальним співвідношенням і морфологічними показниками

Показатель	n	K	P
ацин/строма і площа островців	24	-0,432021	0,035013
ацин/строма і міжчасточковий склероз	21	-0,766175	0,000051
ацин/строма і внутрішньочасточковий склероз склероз	21	-0,829490	0,000003
ацин/строма і площа паренхіматозних островців	23	0,725388	0,000090
ацин/строма і паренх/склероз	16	0,693124	0,002911

Аналіз кореляційних коефіцієнтів ацинарно-стромального співвідношення та інших морфологічних характеристик патологічного процесу (табл. 17) показує, що при наростанні внутрішньочасточкового ($R = -0,8$, $p = 0,000003$, $n = 21$) і міжчасточкового ($R = -0,76$, $p = 0,000051$, $n = 21$) склерозу зменшується ацинарно-стромальне співвідношення, що супроводжується зниженням відносної площі паренхіматозних островців ($R = +0,7$, $p = 0,00009$, n

= 23), а також збільшенням відносної площі склерозованих острівців ($R = +0,69$, $p = 0,0029$, $n = 16$) при деякому збільшенні загальної площі острівців у зрізі ($R = -0,4$, $p = 0,03$, $n = 24$);

При цьому нами не виявлено залежності між значенням ацинарно - стромального співвідношення і тяжкістю порушень вуглеводного обміну в до - операційному та ранньому післяопераційному періоді.

Ми провели аналіз морфологічних змін острівців Лангерганса підшлункової залози при хронічному панкреатиті.

Кількісне співвідношення відносної площі різних видів острівців (від загальної кількості всіх острівців у зрізі) представлено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 - Відносна площа паренхіматозних, склерозованих та утворених острівців (% від відносної площі всіх острівців у розрізі)

Структурні елементи	Медіана	Нижній квартиль	Верхній квартиль	min	max
паренхіматозні	72,33	12,76	88,1	0	100
склерозовані	11,86	1,73	29,6	0	100
новоутворенні	0	0	17,33	0	59,8

З представленої таблиці видно, що в тканині підшлункової залози у досліджуваної групи хворих хронічним панкреатитом, паренхіматозний тип острівців переважав над склерозованим і новоутвореними. Раніше ми не зустрічали в літературі опису співвідношення різних видів острівців Лангерганса при хронічному панкреатиті.

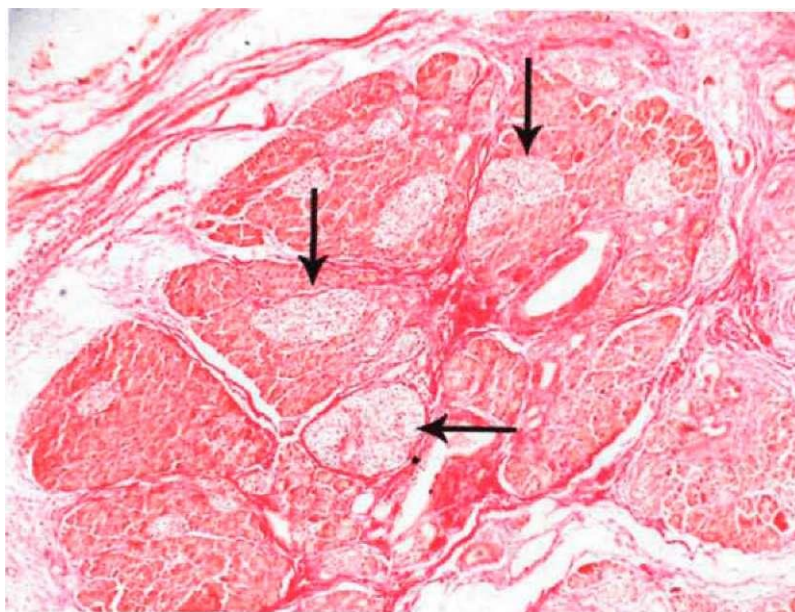


Рисунок 4.5 - Хронічний панкреатит. Паренхіматозний тип острівців, з ознаками гіпертрофії. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном. Збільшення x50.

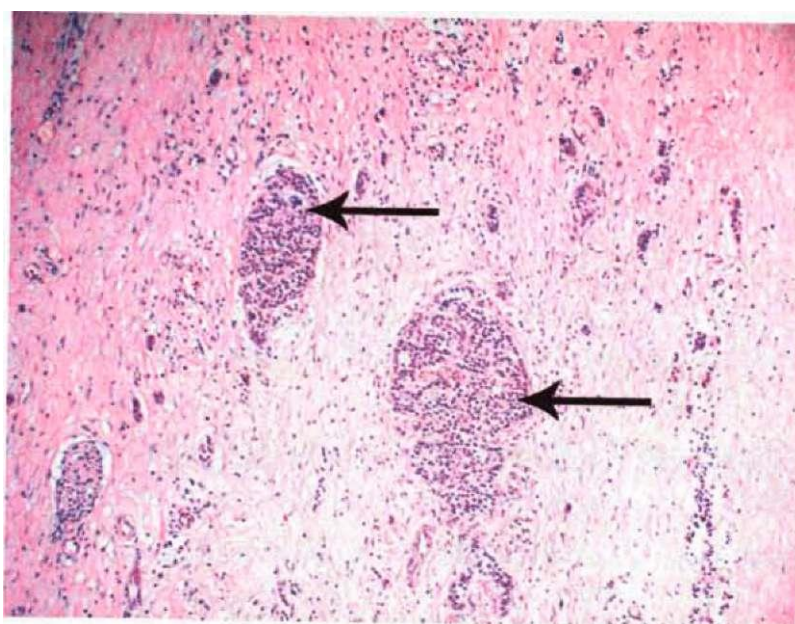


Рисунок 4.6 - Хронічний панкреатит. Склерозований тип острівців. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном. Збільшення x200.

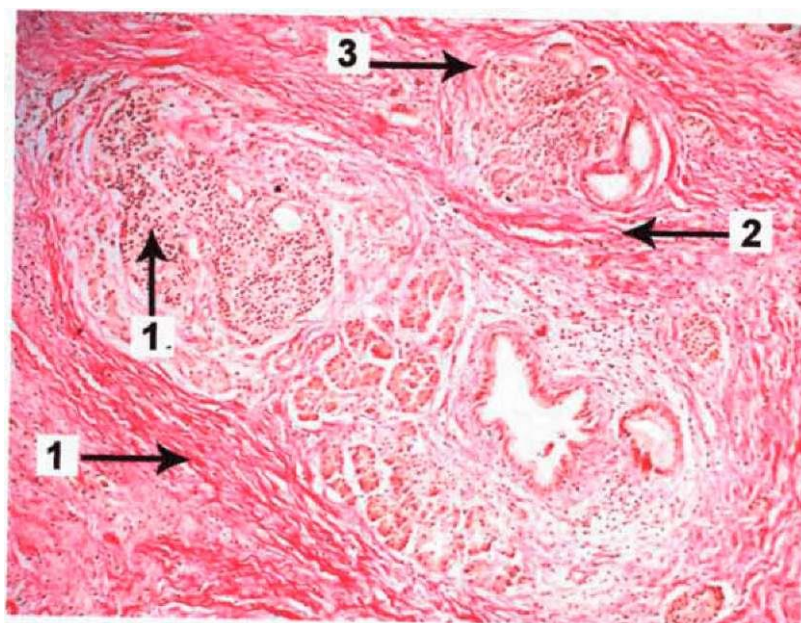


Рисунок 4.7 - Хронічний панкреатит. Новостворений тип острівців.
Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x100.

Нами виявлені залежності між ступенем виразності міжчасточкового і внутрішньочасточкового склерозу (як якісної ознаки прояву хронічного панкреатиту) і відносною площею різних видів острівців підшлункової залози (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 - Кореляція між виразністю міжчасточкового та внутрішньочасточкового склерозу та відносною площею (Б) паренхіматозних, склерозованих та утворених острівців

Показник	n	(Б, площа)	P
Б Паренхиматозні та міжчасточкові острівці	20	-0,7	< 0,0003
Б Паренхиматозні та внутрішньочасточкові острівці	20	-0,6	< 0,0007
Б Склерозовані та міжчасточкові острівці	20	+0,45	< 0,0045
Б Склерозовані та внутрішньочасточкові острівці	20	+0,44	< 0,05

Як видно з представленої таблиці, прогресування ступеня виразності як

міжчасточкового, так і внутрішньочасточкового фіброзу супроводжується зменшенням відносної площі паренхіматозного типу острівців і збільшенням площі склерозованих острівців.

При цьому ми не виявили кореляційних залежностей між ступенем виразності всіх видів склерозу і відотною площею новоствореного типу острівців.

При проведенні порівняльного аналізу відносної площі новоутвореного типу острівців в залежності від ступеня виразності 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 острівців значно зменшується.

Для виявлення причинно-наслідкових зв'язків, які впливають на кількісне співвідношення всіх видів острівців у підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті, ми використовували нелінійний багатофакторний аналіз з включенням в аналіз незалежних змінних (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 - Регресія відносної площі паренхіматозних острівців в залежності від відносної площі (Е) строми, склерозованих та утворених острівців

Показник	бета	Ст. похибка	В	Ст. похибка В	Р
Константа			95,81750	7,889526	0,000000
Е строми	-0,598611	0,141496	-0,67609	0,159809	0,028163
Е склер.ост	-0,309445	0,130227	-0,45388	0,191009	0,003440
Е нов.остр.	-0,238448	0,136992	-0,53584	0,307848	0,097926

Примітка. n = 23, R = 0,84; RI = 0,70; p < 0,00002, ст. похибка - 23,83.

Таким чином, при збільшенні відносної площі стромальної тканини (за рахунок прогресування фіброзу) в підшлунковій залозі збільшується відносна площа склерозованих острівців і в меншому ступені - новостворених, що на 70

% визначає зменшення відносної площі паренхіматозного типу острівців.

Підводячи підсумок, можна сказати, що прогресування всіх видів фіброзу при хронічному панкреатиті супроводжується збільшенням відносної площі склерозованого типу острівців і зменшенням відносної площі паренхіматозного типу острівців.

Враховуючи отримані дані кореляційного аналізу ацинарно - стромального відношення і ступеню виразності фіброзу з відотною площею всіх видів острівців, говорити про компенсаторне збільшення відносної площі острівців при хронічному панкреатиті не доцільно, так як збільшення острівцевого апарату відбувається переважно за рахунок склерозованих структур.

При проведенні кореляційного аналізу впливу морфологічних змін у підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті на вуглеводний обмін ми виявили залежності, що представлені в таблиці 4.6.

Збільшення відносної площі склерозованих острівців корелює з рівнем глікемії у даної групи хворих. Раніше нами виявлено, що збільшення відносної площі склерозованих острівців супроводжується зменшенням відносної площі паренхіматозних, що і є, на нашу думку, причиною наростання глікемії у хворих на цукровий діабет.

При проведенні багатофакторного аналізу з метою виявлення виду острівців, що впливають на рівень глікемії у хворих на цукровий діабет, ми отримали результати, які представлені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 - Регресія рівня глікемія у хворих на цукровий діабет залежності від площі паренхіматозних острівціві прогресуванні міждолькового склерозу

Показники	бета	ст. похибка	B	Ст. похибка B	P
Константа			11,94678	1,229895	0,002
Наявність острівців паренхіматозного типу	-1,13312	0,257631	-3,31288	0,753230	0,02

Міжчасточковий склероз	1,255665	0,2257631	-1,98988	0,408277	0,01
---------------------------	----------	-----------	----------	----------	------

Примітка. $n = 6$, $R = 0,94$; $RI = 0,89$; $p < 0,03$, ст. похибка - 0,72341.

Зниження рівня глікемії у хворих на цукровий діабет на 89 % залежить від наявності збережених (паренхіматозних) островців при збільшенні міжчасточкового фіброзу. Це свідчить про те, що основне функціональне навантаження несуть островці саме цього виду.

Виходячи з отриманих результатів, можна стверджувати, що основне функціональне навантаження несуть збережені (паренхіматозні) островці. При цьому відсутність впливу інших видів островців на рівень глікемії не дозволяє вважати інсулін-продукуючу функцію новоутворених і склерозованих островців функціонально значущою.

4.2. Обсяг хірургічного лікування в залежності від морфологічних змін у підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті

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

Значення ацинарно-стромального співвідношення при дренуючих 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). Значення ацинарно-стромального співвідношення при дренуючих втручаннях, проксимальних і дистальних резекціях.

Ацинарно-стромальне співвідношення в біоптатах, отриманих при дренуючих операціях, було значно нижче, ніж при дистальних і проксимальних резекціях ($p = 0,01$). При цьому значення ацинарно-стромального співвідношення в препаратах, отриманих при дистальних і проксимальних резекціях, значимо не відрізнявся ($p = 0,3$).

Отримані дані дозволяють нам зробити висновок, що проксимальні та

дистальні резекції виконувалися при менших морфологічних змінах, ніж дренальні операції. Знайдена закономірність дозволяє вважати недоцільним порівняння віддалених результатів резекційних і дренальних хірургічних втручань, так як доведені початкові відмінності в тяжкості морфологічних змін.

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

Також знайдено значимі відмінності обсягу хірургічного втручання в залежності від відносної площі паренхіматозного типу острівців.

Найменші значення відносної площі паренхіматозного типу острівців спостерігалися при дренальних операціях. При даному виді хірургічного лікування відносна площа паренхіматозного типу острівців була значимо нижче, ніж при проксимальних резекціями ($p = 0,02$), а також спостерігалася тенденція до зниження цього показника в порівнянні з дистальними резекціями ($p = 0,07$), що можна пояснити значимо нижчим значенням ацинарно-стромального співвідношення при дренальних операціях, що впливає на зниження відносної площі паренхіматозного типу острівців.

Але при цьому встановлено, що рівень С-пептиду, досліджений на доопераційному етапі, при дистальних резекціях підшлункової залози склав 0,14 (0,09-0,42) ммоль/мл був значно нижче, ніж при проксимальних резекціях ($p = 0,04$, $n = 10$) і дренальних операціях ($p = 0,04$, $n = 18$), при яких він склав, відповідно 0,35 (0,24-0,76) і 0,41 (0,15-0,76) ммоль/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 вихідні розлади вуглеводного обміну (ЦД, ПТГ), діагностовані на етапі доопераційного обстеження, частіше спостерігаються при дренальних операціях ($p = 0,04$), ніж при проксимальних резекціях. Також 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 операцій ($p = 0,91$).

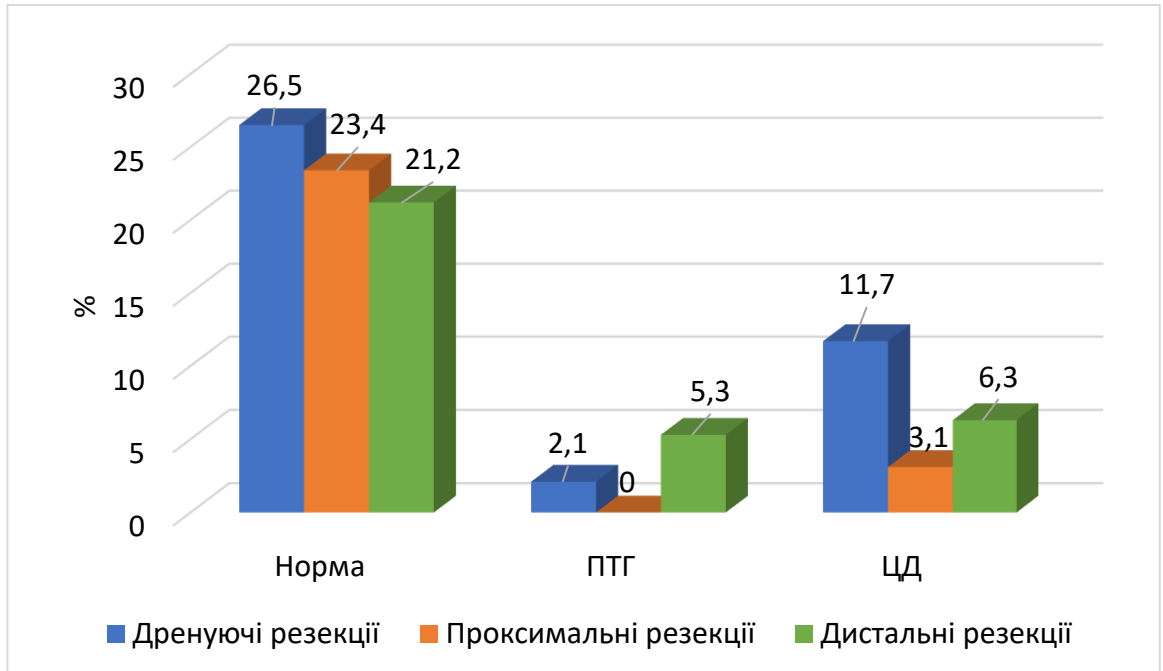


Рисунок 4.7 - Розлади вуглеводного обміну, виявлені на різних етапах доопераційного обстеження

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

4.3. Вплив портальної гемодинаміки на вуглеводний обмін при хронічному панкреатиті

Дослідження портальної гемодинаміки у обстежуваної групи пацієнтів проводили шляхом дуплексного сканування портальної зони (табл. 4.7). В доопераційному періоді дослідження виконано 33 пацієнтам з різними формами

хронічного панкреатиту. При цьому візуалізація судин ГПДЗ була ускладнена в силу анатомічних особливостей. Так ВБА була досліджена у 20 (60 %) спостереженнях, ПА - у 10 (30 %), ВВ - у 33 (100 %), СВ - в 31(93 %), ВБВ - у 29 (87 %), НПВ - у 13 (39 %) випадках.

В дану групу дослідження було включено 22 (66 %) чоловіки та 11 (34 %) жінок. Медіана віку пацієнтів становила 45 (41-48) років.

У досліджуваній групі пацієнтів переважали кістозні форми панкреатиту - 20 (60 %) випадків, при цьому в 5 (15 %) випадках 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 %).

Таблиця 4.7 - Показники портальної гемодинаміки у хворих з ХП, за даними доопераційного обстеження

Судина	Е (мм)	/mean (см/с)	/max (см/с)	/тг (см/с)	Чоб (мл/хв)		PI
Печінкова артерія	4,5 (4-4,7)	32 (25-43)	8 (14-20)	4 (49-69)	331 (204-414)	0,7 (0,6-0,72)	1,4 (1,1- 1,7)
Верхня брижова артерія	6,8 (6,27,1)	57,5 (28-70)	2 (10-16)	6 (85- 105)	1366 (969-1546)	0,85 (0,83-0,89)	1,6 (1,2- 1,5)
Воротна вена	11 (8-15)	20 (18-27)	-	-	1136 (805-1527)	-	-
Селезін- кова вена	6,5 (5 8- 7,2)	12 (9,6-13)	-	-	203 (106-370)	-	-
Верхня брижова вена	6,5 (5,3- 7,2)	15 (9,5-21)	-	-	239 (192-339)	-	-
Нижня	15	23	-	-	2526	-	-

пола вена	(14-16)	(19-34)			(1815-2902)		
-----------	---------	---------	--	--	-------------	--	--

Примітка. * - для опису показників, що наведені в таблиці, використовували значення медіани 25- го та 75-го квантилів (в дужках).

У відповідності з даними, представленими в таблиці 4.7, встановлено, що у досліджуваної групи пацієнтів, що страждають хронічним панкреатитом, спостерігається зниження швидкісних та об'ємних показників портального кровотоку, на відміну від нормальних величин.

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, що впливають на рівень глікемії при хронічному панкреатиті, ми використовували багатофакторний аналіз. Отримана модель, що описує регресію рівня глюкози в плазмі венозної крові від пульсаційного індексу та діаметра верхньої брижової артерії, яка відображена в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 - Регресія рівня глюкози в плазмі венозної крові в залежності від пульсаційного індексу ВБА та діаметру ВБА

Показник	бета	Ст. похибка	В	Ст. похибка В	Р
Константа			-29,95448	2,750293	0,0001656
Діаметр ВБА	0,732939	0,067937	4,1067	0,380663	0,001703
РІ ВБА	0,576286	0,67937	4,5200	0,532853	0,003440

Примітка. n = 6, R = 0,99; RI = 0,99; p < 0,001, ст. ошибка - 0,71213.

Таким чином, зменшення РІ ВБА і зменшення діаметра ВБА на 99 % впливають на рівень глюкози в плазмі венозної крові, в бік зниження її концентрації.

Зменшення РІ 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.

При цьому медіана діаметра верхньої брижової артерії у обстежуваної групи пацієнтів знаходилася в межах норми - 6,8 (6,1-7,1), але у 6 (30 %) з 20 обстежуваних спостерігалось зниження цього показника < 6,5 мм. Одночасно з цим реєструвалось збільшення ЛШК верхньої брижової артерії до 15 (9,5-21) см/с, при нормі 11-13 см/с. Цей показник є найбільш чутливим параметром і змінюється вже при слабо вираженій артеріальній патології.

Таким чином, зміни портальної гемодинаміки при хронічному панкреатиті, 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 лівої 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 припливу.

При відсутності колатерального кровотоку (відсутності спонтанної депорталізації) наявність цукрового діабету пов'язана зі зниженням рівня C -пептиду в периферичній веноній крові, що підтверджується непараметричної негативною кореляцією Спірмена між рівнем C - пептиду та наявністю («так - ні») цукрового діабету ($R = -0,54$, $p = 0,04$, $n = 14$). Виявлена залежність відображає розвиток справжнього панкреатогенного цукрового діабету з абсолютною недостатністю продукції інсуліну.

Наявність цукрового діабету у залежності від форми ХП, при документованому відсутності спонтанної депорталізації кровотоку.

У цій групі хворих наявність цукрового діабету пов'язана зі збільшенням розмірів хвоста ПЗ залози ($R = 0,68$, $p = 0,004$, $n = 15$) і формою хронічного панкреатиту (від кістозного до псевдотуморозного, калькульозного і змішаними формами) ($R = 0,4$, $p = 0,04$, $n = 27$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 -

Вид панкреатита	ЦД	
	Так	НІ
Кіста голівки ПЗ	0	6
Кіста тіла ПЗ	0	0
Кіста хвоста ПЗ	2	7
Хронічний калькульозний панкреатит	1	3

Змішаний панкреатит	4	4
---------------------	---	---

Частота розвитку цукрового діабету при змішаному панкреатиті склала 50 %, що достовірно вище (за критерієм хі-квадрат) порівняно з кістами головки і тіла ПЗ.

Розмір хвоста ПЗ при наявності і відсутності ЦД $p < 0,05$.

Отримані залежності дозволяють припустити, що панкреатогенний цукровий діабет при відсутності спонтанної депорталізації кровотоку розвивається у хворих з некістозними формами панкреатиту при збільшенні хвоста ПЗ від 3 см і більше ($p = 0,002$).

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 наявності колатерального кровотоку ЦД виявлено у 1 з 8 спостережень (12,5 %). У 16 (43 %) пацієнтів без клінічно виявленого цукрового діабету медіана рівня С-пептиду склала 0,38 (0,22-0,76) ммоль/мл, що вкладається в межі референтних значень. При цьому в даній групі були виявлені 3 (18,7%) пацієнта з рівнем С-пептида значно нижче норми, але без прояви цукрового діабету, що може говорити про існування додаткових компенсаторних механізмів регуляції-вуглеводного обміну, пов'язаних з перебігом основного захворювання. У цих хворих на фоні ХП був СВПГ: у одного хворого визначали зниження об'ємного кровотоку по воротній вені, у одного хворого при обсязі селезінки 68 см³, у третього хворого - на тлі тотального ураження підшлункової залози. 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 глюкозону в печінку, а також надходження інсуліну в периферичний кровообіг минаючи печінку.

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

Розвиток спонтанної депорталізації ПЗ не дозволяє виявити структурні особливості ПЗ, пов'язані з розвитком ЦД.

4.4. Зміна вуглеводного обміну у ранньому і віддаленому післяопераційному періоді

Рівень глюкози капілярної крові з 1-ї по 5-ту добу післяопераційного періоду в залежності від часу доби

Дослідження глікемічного статусу хворих проводили за допомогою добового моніторингу Цукрів з 1-ї по 5-ту добу післяопераційного періоду (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 - Рівень глюкози на 1-5 добу в залежності від часу

Години	Медіана рівня глюкози ммоль/л (25-й та 75-й квартилі)				
	1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба
8	6,2 (4,8-7,6) n = 75	5,7 (4,6-7,1) n = 63	6,3(4,8-7,9) n = 49	6,3(5,2-9,3) n = 43	6 (4,7-8) n = 26
11	7,2 (6,1-9,9) n = 29	6,5(5,4-9,1) n = 33	7,3(5,4-8,2) n = 19	6,1(4,8-7,5) n = 16	8,5(5,9-6,8) n = 26
13	7,1 (5,5-7,8) n = 26	6,5 (5,7-8,5) n = 16	7,8(5,5-9,1) n = 14	9,3(7,8-10) n = 12	5,5(4,6-8,8) n = 14
15	5,7 (5,1-6,1) n = 15	8,2 (6,2-9,5) n = 13	8 (5,8-10,6) n = 8	8,9(4,7-10) n = 9	6,6(5,6-8) n = 16

18	6,3 (4,5-8) n = 29	7,5 (6,3-9,2) n = 19	6,8(5,2-8,9) n = 13	6,9(5,2-9,2) n = 16	7,2(6,1-10) n = 9
21	6,5 (5-8,5) n = 22	7,8 (5,5-8,5) n = 16	6,1(5,4-7,6) n = 14	6,2(5,2-7,7) n = 9	7,9(7,3-9,4) n = 8

У першу добу післяопераційного періоду медіани рівня глюкози склали від 5,7 до 7,2 ммоль/л. надалі рівень глікемії мав тенденцію до збільшення на другу добу 5,7-8,2 ммоль/л і зберігався протягом третьої 6,1-8 ммоль/л, четвертої 6,1-8,9 і п'ятої 5,5-8,5 ммоль/л діб.

Встановлено, що при вихідній концентрації глюкози в капілярній крові 5,2 (4,7-6,2) ммоль/л, у 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 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 дренажних втручань рівень глюкози на 1-шу, 3-тю і 5-ту добу після операції виявився достовірно вище, ніж після резекційних втручань.

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, 2, та 14-ту добу післяопераційного періоду в порівнянні з тими ж показниками при наявності СВГТГ.

При цьому, за даними доопераційного обстеження при наявності СВГТГ

рівень глюкози склав 4,9 (4,5-5,6) ммоль/л, при його відсутності - 5,1 (4,66,3) ммоль/л.

Маніфестація прихованих глікемічних порушень в першу добу післяопераційного періоду пов'язана з функціональною недостатністю колатерального 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 становив від 1 до 3 років, було обстежено 13 пацієнтів. У пацієнтів даної групи дистальні та проксимальні резекції були виконані в рівних кількостях по 5 (38,5 %) і 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, і 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.

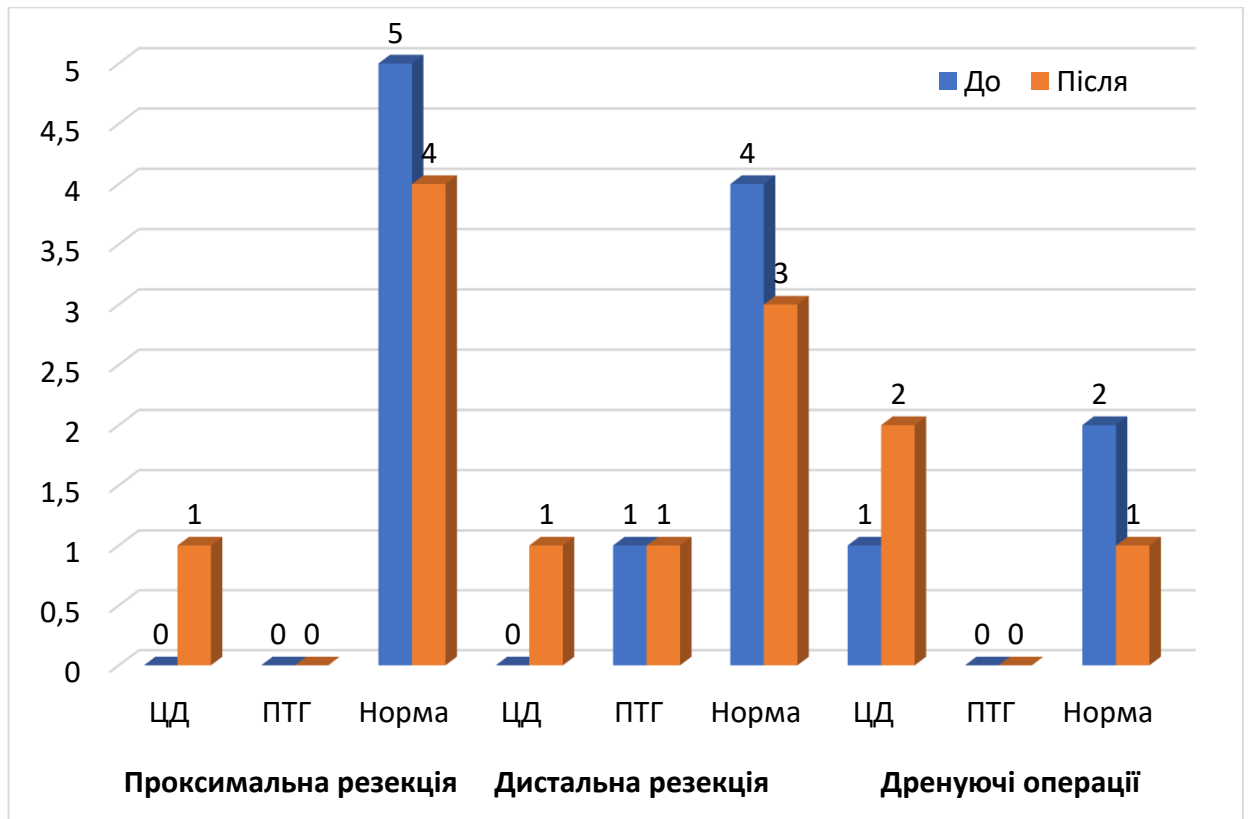
У більшості пацієнтів 7 (87,5 %) з незмінним вуглеводним обміном, всі оперативні втручання виконувалися з приводу хронічного кістозного панкреатиту і в 1 (12,5 %) з приводу хронічного калькульозного панкреатиту.

У хворих з хронічним панкреатитом з МС з 4 (31 %) у 2 пацієнтів (50 %) виконувалися дренажні операції і у одного (25 %) проксимальна і дистальна резекція підшлункової залози. У 3 випадках операції виконувались з приводу змішаних форм панкреатиту та у 1 (25 %) - з приводу хронічного калькульозного панкреатиту.

У пацієнта з порушеною толерантністю до глюкози 1 (7,6 %)

виконувалася дистальна резекція підшлункової залози з приводу кісти хвоста підшлункової залози.

Ми виявили значущі відмінності в характері порушень вуглеводного обміну залежно від виду хронічного панкреатиту ($p = 0,01$).



Примітка. До – зміни вуглеводного обміну, виявлені на етапі доопераційного обстеження; після - зміни вуглеводного обміну, виявлені у віддалений післяопераційний період.

Значимо частіше цукровий діабет у віддаленому періоді розвивався при змішаних формах і хронічному калькульозному панкреатиті. При цьому у віддалений післяопераційний період не були включені пацієнти з хронічним псевдотуморозним панкреатитом.

Виявлені значущі 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 ураженням підшлункової залози.

Характер порушення вуглеводного обміну в залежності від переважної

локалізації патологічного процесу (на етапі доопераційного обстеження)

Рівень глікемії у віддалений післяопераційний період мав тісну позитивну непараметричну кореляцію з рівнем глікемії на 1-е і 4-е добу післяопераційного періоду ($R = +0,9$, $p = 0,03$).

Виявлена залежність підтверджує отримані результати про маніфестацію 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. Критерієм прогнозу розвитку стійких порушень вуглеводного обміну у хворих хронічним панкреатитом з МС у віддаленому післяопераційному періоді є підвищення рівня глюкози капілярної крові понад 7,8 ммоль/л.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Захворюваність хронічним панкреатитом становить 4-8 випадків на 100 тисяч населення в рік (Лохр Д. М., 1998), а поширеність захворювання в Європі — 25 випадків на 100 тисяч населення. У Німеччині хронічним панкреатитом страждають більше 20 тисяч, а в Україні рівень захворюваності патологією ПЗ в 2002 р. склав 149,8, а поширеність – 2400–2760 на 100 тисяч хворих . За останні 30 років в світі зазначено двократне зростання числа хворих гострим і хронічним панкреатитом (Хазанов А. В. і співавт., 1999), первинна інвалідизація таких хворих досягає 15%.

Уражена при ХП зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, незмінно втягує в патологічний процес і внутрішньосекреторний відділ, виникає інсулінорезистентність, цукровий діабет, які є незмінними супутниками метаболічного синдрому (МС). Поширення МС у популяції може досягати 20% . Показано, що метаболічний синдром може бути діагностований у 64% хворих з артеріальною гіпертонією, 90% пацієнтів з порушенням толерантності до вуглеводів або діабет 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 consaltation, 2000). Страждання підвищеною масою 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 (Seidell С. J., 1999)

Фармако-економічні розрахунки показують, що річна вартість лікування хворих з надлишковою масою тіла або ожирінням на 25%-44% вище, ніж лікування хворих з нормальною вагою (Bray G. A.,1998; Wolf A., 2002), що визначає соціальне значення будь-яких досліджень, що стосуються метаболічного синдрому.

До теперішнього часу залишаються не ідентифікованими фактори, що об'єднують МС в єдине ціле. Якщо основною ланкою його патогенезу більшістю авторів визнається інсулінорезистентність, те, що є причиною її виникнення - залишається загадкою. До кінця точно не визначено склад компонентів, що входять до метаболічного синдрому, їх список постійно вдосконалюється і змінюється. Незважаючи на очевидну взаємозв'язок патології ендокринного відділів ПЗ, а отже інсулінорезистентності і ХП, останній в даний час не входить в перелік компонентів Х синдрому.

У клінічних та експериментальних дослідженнях виявлено, що реалізація багатьох судинних порушень при метаболічному синдромі опосередкована порушенням синтезу або продукції ряду біологічно активних субстратів, що регулюють баланс між аорексигенними і анорексигенні ефектами, які поряд з впливом на харчову поведінку володіють як прямими, так і опосередкованими впливами на судинну систему. Не так давно встановлено, що преадипоцити секретують поліпептид резистин, що впливає на формування інсулінорезистентності та функцію мікросудин (Smith U., 2002; Weyer C.H. et al., 2001). Формуванню атеросклеротичного ушкодження різних рівнів судинного русла, в тому числі мікросудин, сприяє комплекс чинників, серед яких значиться і гомоцистеїн. В цілому ряді робіт ця амінокислота розглядається, як метаболічний поліпотентний фактор ризику тромбоутворення, атеросклерозу (Tsanadis G., et al., 2004), ІХС. Однак її значення, як чинника альтерації при ХП з МС комплексно не вивчався.

Незважаючи на значні досягнення у вивченні патогенезу як ХП, так і МС, а також інсулінорезистентності в даній поєднаній патології залишається багато білих плям Також залишається мало вивченими клініко-метаболічні особливості ХП, асоційованого з метаболічним синдромом, що є важливим для своєчасної постановки діагнозу і проведення патогенетично обгрунтованого лікування.

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 па 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 $IMT = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м)}$

В цілому в першій групі переважали пацієнти астеничного і нормостенического 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 $p=0,62$, $p=0,006$, аналогічна тенденція виявлялася для загального холестерину $p=0,43$, $p=0,048$, останній також корелював з ІМТ $p=0,76$, $p=0,0003$.

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 HBs Ag, 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/м². 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 дифузно-ехоструктура 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 бульбїт 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% \circ) дуоденїт, а при ізольованому ХП катаральний 20 (41,66%), $p=0,02$. Наявність телелїмфангіоектазїй в дванадцятипалїй 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. Спостерїгалося 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 зберїгалися острівці Лангерганса, місцями збільшені з ознаками гіпертрофїї, а також виявлялися склерозовані та новостворені острівці.

Аналізуючи морфологічні кореляції, ми встановили, що співвідношення стромального і ацинарного компонента в зрізі має тісну негативну кореляцію ($R = -0,99$, $p < 0,000000$, $n = 24$). 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 островців ($R = +0,7, p = 0,00009$), а також збільшенням відносної площі склерозованих островців ($R = +0,069, p = 0,0029$) при деякому збільшенні загальної площі островців 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 островців і збільшенням склерозованих островців.

За даними літератури прогресування всіх видів склерозу, особливо на початку захворювання, супроводжується збільшенням розмірів збережених (паренхіматозних) островців, що розцінюється як прояв компенсаторної гіпертрофії, але при цьому їх кількість у міру прогресування захворювання зменшується за рахунок наростання фіброзу і склерозування островців [80, 104, 173]. Це пояснює, на нашу думку, зменшення відносної площі островців паренхіматозного типу по мірі прогресування фіброзу і збільшення відносної площі склерозованого типу островців.

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

При проведенні порівняльного аналізу відносної площі новоутвореного типу острівців 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 острівців значно зменшується. За даними літератури, острівці Лангерганса володіють великою здатністю до гіперплазії, за рахунок збільшення клітин, що входять до складу острівців. Також не виключено їх утворення шляхом трансформації з протокового епітелію і ацинарних клітин, при цьому досить широко дискутуються механізми регуляції утворення цього типу острівців [3, 29, 122, 173].

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

Враховуючи отримані дані кореляційного аналізу ацинарно - стромального відносини і ступеня вираженості фіброзу з відотною площею всіх видів острівців, говорити про компенсаторне збільшення відносної площі острівців 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 J. Mayerle (1999), 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 [159, 160].

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

Значення ацинарно-стромального співвідношення при дренуючих 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 дренуючих 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 дренуючі операції. Помічена закономірність дозволяє вважати недоцільним порівняння віддалених результатів резекційних і дренуючих 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 острівців у віддаленій частині залози, ніж при проксимальних резекціях ($p = 0,058$, $n = 16$), що можна пояснити переважною локалізацією острівців в дистальних відділах підшлункової залози.

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

Найменші значення відносної площі паренхіматозного типу острівців спостерігалося при дренуючих операціях. При даному виді хірургічного лікування відносна площа паренхіматозного типу острівців 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 острівців.

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 [3, 8].

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 (204414) 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 відсутністю 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 ($p < 0,05$) (рис. 27). 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 хі-квадрат) порівняно з кістами головки і тіла ПЗ.

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 глікогенолізом і глюконеогенезом в печінці, стимульованим катаболічним впливом гормонів симпатoadреналової системи [29, 161]. 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 дренавальні 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 СВПП, 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабінець ЛС, Захарчук УМ, Підручна СР, Шевченко НО, Сасик ГМ, Земляк ОС, та ін. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності із цукровим діабетом (калікреїн-кініновий дисбаланс і ендотоксикоз). Семейная медицина. 2018; 1: 91-94.
2. Бабінець ЛС, Квасницька ОС. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнопаління у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Вестник Клуба Панкреатологов. 2012; 4: 6-8.
3. Белоусов ЮВ. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы. Здоровье ребенка 2012; 1(36): 134-136.
4. Белялов ФИ. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск: РИО ИГМАПО; 2012. 283 с.
5. Бурдашкина КГ, Бычко ГН, Кирковский ВВ, Ринейская ОН. Продукты ограниченного протеолиза: подходы к обнаружению и диагностические возможности в оценке тяжести патологии при эндогенной интоксикации. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2016; 15(6): 21-27. Доступно: [https://cyberleninka.ru/article/n/produkty-ogranichennogo-proteoliza-podhody-k-obnaruzheniyu-i-diagnosticheskie-vozmozhnosti-v-otsenke-tyazhesti-patologii-pri-](https://cyberleninka.ru/article/n/produkty-ogranichennogo-proteoliza-podhody-k-obnaruzheniyu-i-diagnosticheskie-vozmozhnosti-v-otsenke-tyazhesti-patologii-pri-endo-gennoj-intoksikacii)
6. Бустаманте Д, Лодж Д, Маркоччи Л, Тришлер Г, Пакер Л, Рин Б. Метаболизм α -липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. Междунар. мед. журн. 2001; 2: 133-141.
7. Васильева ТИ, Иванова ИА, Тюкавкина СЮ. Цитокин – общая гомеостатическая регуляция клеточных функций. Цитология. 2001; 43(12). 1101-1112.
8. Верткин АЛ. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. Москва: Эксмо; 2015. 38-55.

9. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. 2015 Янв; 311. Доступно: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8230>.
10. Григорьева ИН, Ямлиханова АЮ, Васина ЯВ. Качество жизни больных хроническим панкреатитом с метаболическим синдромом (по классификации M-ANNHEIM). Український медичний часопис. 2012; 5(91). 140-143.
11. Гриневич ВБ, Сас ЕИ, Карев ФА. Динамика некоторых метаболических нарушений на фоне терапии с использованием селективного М-холинолитика гиосцина бутилбромида у больных хроническим панкреатитом. Фарматека. 2010; 2: 88-93.
12. Гриневич ВБ, Сас ЕИ, Кравчук ЮА, Ефимов ОИ. Особенности течения хронического панкреатита у тучных пациентов с моторными нарушениями. Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2012; 7: 29-34.
13. Гриневич ВБ, Сас ЕИ, Кравчук ЮА. Функциональное расстройство сфинктера Одди и стеатоз поджелудочной железы: подходы к терапии. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012; 1: 3-6.
14. Губергриц НБ, Христинич ТН, Бондаренко ОА. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк: ООО «Лебедь»; 2013. 236 с.
15. Дегтярева ИИ, Козачок МН, Селюк МН. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в гепатологии: метод. рекомендации. Киев: Укр. воен.-мед. акад.; 2003. 12 с.
16. Енюков ИС, редактор. Ким ОДж, Мьюллер ЧУ, Клекка УР. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. Москва: Финансы и статистика; 1989. 215 с.
17. Ивашкин ВТ, Шифрин ОС, Соколова ИА, редакторы. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. Москва: Литтерра; 2012. 150 с.
18. Ивашкин ВТ, Шифрин ОС, Соколова ИА. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 4: 32-37.

19. Ивашкин ВТ. Клинические варианты метаболического синдрома Москва: Мед. информ. Агенство; 2011. 220 с.
20. Карпович ТИ, Ильченко ЛЮ. Альфа-липоевая кислота в гепатологии. Здоров'я України. 2009; 21/1: 28-29.
21. Кобзарь АИ. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников. 2-е изд. испр. Москва: Физматлит; 2012. 816 с.
22. Ковалева ОН. Предиабет-диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии. Здоров'я України. 2012; 1: 24-25.
23. Ковальчук ЛВ, Соколова ЕВ, Ганковская ЛВ, Хорева МВ. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов: цитокин, гормон, иммуномодулятор? Иммунология. 2000; 4: 4-8.
24. Лобас ЕВ. Результаты лечения больных сочетанными хроническими алкогольными заболеваниями печени и поджелудочной железы, протекающими на фоне ожирения, комбинацией цитрагина и атоксила. Гастроэнтерологія: міжвід. зб. ДУ «Ін-т гастроентерології НАМН України». Дніпропетровськ: Журфонд; 2006. Вип. 37; 534-538.
25. Лях ЕЮ, Гурьянов ВГ, Хоменко ВН, Панченко ОА. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е.К; 2006. 214 с.
26. Маев ИВ. Хронический панкреатит. Москва: ВУМНЦ; 2003. 76 с.
27. Макарова ВИ, Макаров АИ. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции. Экология человека. 2008; 5: 31-35.
28. Малышев ВК, Пятин ВФ, Романчук НП, Сиротко ИИ, Никитин ОЛ, Романов ДВ, и др. Современные аспекты сохранения когнитивного и психического здоровья, с помощью функционального питания, стабилизации микробиоты и профилактики дисбиоза. Вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 19(6): 42-51. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-aspekty-sohraneniya-kognitivnogo-i-psicheskogo-zdorovya-s-pomoschyu-funktsionalnogo-pitaniya-stabilizatsii-mikrobioty-i>

29. Маньковский БН, редактор. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы: [обзор]. *Діабет і життя*. 2002; 3: 1-4.

30. Митьков ВВ, Сандриков ВА, Корнеев НВ. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Москва: Видар; 2005. Т. 5. 360 с.

31. Наказ МОЗ України від 29.10.2013 № 931 «Про удосконалення організації лікувального харчування та роботи дієтологічної системи в Україні».

32. Насонов ЕЯ. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалениях и аутоиммунных заболеваниях человека. *Терапевтический архив*. 2001; 73(8): 43-46.

33. Опарін ОА, Синельник ВП. Проблема коморбідності в клінічній практиці лікаря. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015; 15, 4(52): 325-330. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2015_15_4_78.

34. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера; 2002. 312 с.

35. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *РЖГГК*. 2013; 1: 66-87.

36. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: современный подход. М.: Финансы и статистика; 1982. 198 с.

37. Сандриков ВА, Фисенко ЕП, Зима ИП. Комплексное ультразвуковое исследование поджелудочной железы. Москва: ООО Фирма «Стром»; 2008. 80 с.

38. Симбирцев АС. Биология семейства интерлейкина-1 человека. *Иммунология*. 1998; 3: 9-17.

39. Солнцева АВ. Эндокринные эффекты жировой ткани. *Медицинские новости*. 2009; 3: 7-11.

40. Терапия альфа-липоевой кислотой: [Тиогама: научный обзор]. Москва: Медпрактика; 2000. 20 с.

41. Титов ВН. С-реактивный белок – вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа. Клинический лабораторный журнал. 2008; 6: 3-13.
42. Ткач СМ. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению. Сучасна гастроентерологія. 2012; 1: 127-132.
43. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118. 56 с.
44. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит». Наказ Міністерства охорони здоров'я від 10.09.2014 № 638. 34 с.
45. Фадеенко ГД. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными. Вестник Клуба Панкреатологов. 2010; 1: 21-25.
46. Халафян АА. STATISTICA 6.0 Статистический анализ данных. Москва: ООО «Бином-Пресс»; 2007. 512 с.
47. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 7. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2012; 55(5): 62-70.
48. Шифрин ОС, Ивашкин ВТ. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. Клинический журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 3: 3-8.
49. Щичкин ВП. Патогенетические значения цитокинов и перспективы цитокиновой (антицитокиновой) терапии. Иммунология. 1998; 2: 9-13.
50. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ, Резванцев МВ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е изд. доп. Санкт-Петербург: ВмедА; 2011. 318 с.

51. Abstracts of papers submitted to the joint 40th anniversary meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society; November 4-7, 2009; Honolulu, Hawaii. *Pancreas*. 2009; 38(8): 980-1067.
52. Ahmed Ali U, Issa Y, van Goor H, van Eijck CH, Nieuwenhuijs VB, Keulemans Y, et al. Dutch Chronic Pancreatitis Registry (CARE): design and rationale of a nationwide prospective evaluation and follow-up. *Pancreatology*. 2015 Jan-Feb; 15(1): 46-52. doi: 10.1016/j.pan.2014.11.002.
53. Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul; 62(7): 1713-1720. doi: 10.1007/s10620-017-4493-2.
54. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017 May; 66(5): 1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477.
55. Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, [Amann ST](#), [Belfer I](#), [Brand R](#), et al. Mechanism, Assessment and Management of Pain in Chronic Pancreatitis: Recommendations of a Multidisciplinary Study Group. *Pancreatology*. 2016 Jan-Feb; 16(1): 83-94. doi: 10.1016/j.pan.2015.10.015.
56. Andersson R, Tingstedt B, Xia J. Pathogenesis of chronic pancreatitis: a comprehensive update and a look into the future. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(6): 661-3. doi: 10.1080/00365520902718739.
57. Antushevich H, Kapica M, Krawczynska A, Herman A, Kato I, Kuwahara A, et al. The role of apelin in the modulation of gastric and pancreatic enzymes activity in adult rats. *J Physiol Pharmacol*. 2016 Jun; 67(3): 403-9. PubMed PMID: 27512001.
58. Apte M, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 Sep; 31(5): 416-23. doi: 10.1097/MOG.000000000000196.
59. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Molecular mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Dig Dis*. 2015; 23(3-4): 232-240. DOI: 10.1159/000090170.

60. Aslan M, Celik O, Celik N, Turkcuoglu I, Yilmaz E, Karaer A, et al. Cord blood nesfatin-1 and apelin-36 levels in gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2012 Jun; 41(3): 424-9. doi: 10.1007/s12020-011-9577-8.
61. Attane C, Daviaud D, Dray C, [Dusaulcy R](#), [Masseboeuf M](#), [Prévot D](#), et al. Apelin stimulated glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *J Mol Endocrinol*. 2011 Jan 19; 46(1): 21-28. doi: 10.1677/JME-10-0105.
62. Aydin S, Eren MN, Aydin S, Ozercan IH, Dagli AF. The bioactive peptides salusins and apelin-36 are produced in human arterial and venous tissues and the changes of their levels during cardiopulmonary bypass. *Peptides*. 2012 Oct; 37(2): 233-9. doi: 10.1016/j.peptides.2012.07.027.
63. Aydin S, Sahin I, Demirel U, Aksoy A. To what extent is it right to measure serum vaspin, obestatin, and apelin-36 levels without a protease inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease? *Metabolism*. 2011 Jul; 60(7): e1; author reply e2. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.015.
64. Babinets LS, Melnyk NA, Shevchenko NO, Sasyk GM, Zemlyak OS, Kopach OY, et al. Optimization of the complex therapy of chronic pancreatitis with metabolic syndrome. *Wiad Lek*. 2018; 71(2 pt1): 337-340. PubMed PMID: 29729169.
65. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/Impaired Fasting Glucose. *Circulation*. 2011 Jun 21; 123(24): 2799-2810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337.
66. Bendicho MT, Guedes JC, Silva NN, Santana GO, dos Santos RR, Lyra AC, et al. Polymorphism of cytokine genes (TGF-beta1, IFN-gamma, IL-6, IL-10, and TNF-alpha) in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2005 May; 30(4): 333-6. DOI: 10.1097/01.mpa.0000161809.24284.33.
67. Berger Z, Mancilla C. Is autoimmune pancreatitis a subclass of chronic pancreatitis? *Pancreatology*. 2017 Jan-Feb; 17(1): 55. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.008.
68. Bhardway P, Garg PK, Maulik SK, [Saraya A](#), [Tandon RK](#), [Acharya SK](#). A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in

patients with chronic pancreatitis. [Gastroenterology](#). 2009 Jan; 136(1): 149-159.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.028.

69. Biadgo B, Abebe M. Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with the Risk of Pancreatic Carcinogenesis: A Review. *Korean J Gastroenterol*. 2016 Apr 25; 67(4): 168-77. doi: 10.4166/kjg.2016.67.4.168.

70. Binker MG, Binker-Cosen AA, Richards D, Gaisano HY, de Cosen RH, Cosen-Binker LI. Chronic stress sensitizes rats to pancreatitis induced by cerulein: role of TNF- α . *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 28; 16(44): 5565-81. DOI:10.3748/wjg.v16.i44.5565.

71. Bopanna S, Nayak B, Prakash S, [Shalimar](#), [Mahapatra SJ](#), [Garg PK](#). Increased oxidative stress and deficient antioxidant levels may be involved in the pathogenesis of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2017 Jul-Aug; 17(4): 529-533. doi: 10.1016/j.pan.2017.06.009.

72. Bouwense SA, Ahmed Ali U, ten Broek RP, [Issa Y](#), [van Eijck CH](#), [Wilder-Smith OH](#), et al. Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2013 Dec; 100(13): 1797-1804. doi: 10.1002/bjs.9322.

73. Bouwense SA, Olesen SS, Drewer AM, [Frøkjær JB](#), [van Goor H](#), [Wilder-Smith OH](#). Is altered central pain processing related to disease stage in chronic pancreatitis patients with pain? An exploratory study. *PloS One*. 2013; 8(2): 554-560. doi: 10.1371/journal.pone.0055460.

74. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011 Apr 2; 377(9772): 1184-1197. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61852-1.

75. Bretón I. Pancreatitis crónica. In: León M, editor. *Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria*. Barcelona: Editorial Glosa; 2010. 128-134.

76. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14; 19(42): 7231-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.

77. Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, et al. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 21; 23(3): 382-405. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.382.
78. Cai K, Qi D, Wang O, Chen J, Liu X, Deng B, et al. TNF- α acutely upregulates amylin expression in murine pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2011 Mar; 54(3): 617-26. doi: 10.1007/s00125-010-1972-9.
79. Callery MP, Freedman SD. A 21-year-old man with chronic pancreatitis. *Journal of the American Medical Association*. 2008 Apr 2; 299(13): 1588-1594. doi: 10.1001/jama.299.9.jrr80001.
80. Camara SN, Ramdany S, Zhao G, Gou SM, Xiong JX, Yang ZY, et al. Etiology, pathology, management and prognosis of chronic pancreatitis in Chinese population: A retrospective study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015 Jun; 35(3): 384-389. doi: 10.1007/s11596-015-1442-1.
81. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010 Dec; 15(6): 165-166. DOI:10.1136/ebm1154.
82. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine*. 2011 Aug; 40(1): 1-9. doi: 10.1007/s12020-011-9507-9.
83. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*. 2005 Jan; 54(1): 1-7. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.1.
84. Chari ST. Defining chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2016 Sep-Oct; 16(5): 694-5. doi: 10.1016/j.pan.2016.08.008.
85. Chen FL, Yang ZH, Wang XC, [Liu Y](#), [Yang YH](#), [Li LX](#), et al. Adipophilin affects the expression of TNF-alpha, MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages. *Mol Cell Biochem*. 2010 Apr; 337(1-2): 193-199. doi: 10.1007/s11010-009-0299-7.
86. Chen H, Zheng C, Zhang X, [Li J](#), [Li J](#), [Zheng L](#), et al. Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of akita mice. *Peptides*. 2011 Aug; 32(8): 1634-1639. doi: 10.1016/j.peptides.2011.06.025.

87. Chen X, Xun K, Chen L, Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem. Funct.* 2009 Oct; 27(7): 407-416. doi: 10.1002/cbf.1596.
88. Clayton H, Flatz L, Vollenweider-Roten S, Schoepfer A, Gilliet M, Conrad C. Anti-TNF therapy in the treatment of psoriasis in a patient with acute-on-chronic pancreatitis. *Dermatology.* 2013; 227(3): 193-6. doi: 10.1159/000351714.
89. Clemens DL, Wells MA, Schneider KJ, Singh S. Molecular mechanisms of alcohol associated pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014 Aug 15; 5(3): 147-157. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.147.
90. Cnop M, Welsh N, Jonas JC, Jörns A, Lenzen S, Eizirik DL. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes.* 2005 Dec; 54(2): 97-107. DOI:10.2337/diabetes.54.suppl_2.s97.
91. Colwell JA. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome. *JAMA.* 2011 Jul 13; 306 (2): 215. doi:10.1001/jama.2011.970.
92. Conti Bellocchi MC, De Pretis N, Amodio A, [Zerbi A](#), [Frulloni L](#). Chronic pancreatitis: new definition and perspectives. *Recenti Prog Med.* 2018 Jan; 109(1): 69-72. doi: 10.1701/2848.28757.
93. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, [Longnecker DS](#), [Miller FH](#), [Mortele KJ](#), et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: Evidence-Based Report on Diagnostic Guidelines. *Pancreas.* 2014 Nov; 43(8): 1143-1162. doi: 10.1097/MPA.0000000000000237.
94. Cortaredona S, Ventelou B. The extra cost of comorbidity: multiple illnesses and the economic burden of non-communicable diseases. *BMC Med.* 2017 Dec 8; 15(1): 214-216. doi: 10.1186/s12916-017-0978-2.
95. Cronin P, Begley C. Living with chronic pancreatitis: a qualitative study. *Chronic Illn.* 2013 Sep; 9(3): 233-47. doi: 10.1177/1742395312465627.
96. Cui B, Zhou L, Khan S, Cui J, [Liu W](#). Role of enteral nutrition in pancreaticocolonic fistulas secondary to severe acute pancreatitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec; 96(49): 50-54. doi: [10.1097/MD.00000000000009054](#).

97. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, [Layer P](#), [Uhl W](#), [Löhr M](#), et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis: A 1-Year Disease Management Study on Symptom Control and Quality of Life. *Pancreas*. 2014 Aug; 43(6): 834-41. doi: 10.1097/MPA.000000000000131.
98. Davison LJ. Diabetes mellitus and pancreatitis--cause or effect? *J Small Anim Pract*. 2015 Jan; 56(1): 50-9. doi: 10.1111/jsap.12295.
99. De la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, [Baston-Rey I](#), [Gonzalez-Lopez J](#), [Prada-Ramallal G](#), et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Aug; 66(8): 1354-1355. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529.
100. De-Las-Heras-Castaño G. The study of chronic pancreatitis epidemiology-the big challenge. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014 Apr; 106(4): 237-8. PubMed PMID: 25075653.
101. Delavar R, Heidarianpour A. The Effect of Aerobic Exercise Training on Plasma Apelin Levels and Pain Threshold in T1DM Rats. *Iran Red Crescent Med J*. 2016 May 11; 18(9): e31737. doi: 10.5812/ircmj.31737.
102. Demydenko G, Kovalyova O. Apelin expression in patients with essential hypertension and prediabetes. In: 23rd European meeting on hypertension and cardiovascular protection; 2013 June 14-17; Milan (Italy); 2013. p. 323.
103. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 Sep; 29(5): 531-6. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283639370.
104. Dítě P, Novotný I, Nechutová H, Trna J. Chronic pancreatitis – classification, diagnosis and therapy. *Rozhl Chir*. 2012 Dec; 91(12): 684-91. PubMed PMID: 23448708.
105. Dítě P, Přinosilová J, Dovrtělová L, Kupka T, Nechutová H, Kianička B, et al. The role of metabolic syndrome in gastroenterology. *Vnitr Lek*. 2015 Sep; 61(9): 792-8. PubMed PMID: 26465278.

106. Dogan Y, Akarsu S, Ustundag B, Yilmaz E, Gurgoze MK. Serum IL-1beta, IL-2, and IL-6 in insulin-dependent diabetic children. *Mediators Inflamm.* 2006; 2006(1): 59206. DOI:10.1155/MI/2006/59206.
107. Dray C, Sakar Y, Vinel C, [Daviaud D](#), [Masri B](#), [Garrigues L](#), et al. The Intestinal Glucose-Apelin Cycle Controls Carbohydrate Absorption 1 in Mice. *Gastroenterology.* 2013 Apr; 144(4): 771-80. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.004.
108. Duggan SN, Ní Chonchubhair HM, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC. Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb 21; 22(7): 2304-13. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2304.
109. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14; 19(42): 7276-81. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.
110. Farkas G Jr, Hofner P, Balog A, Takács T, Szabolcs A, Farkas G, et al. Relevance of transforming growth factor-beta1, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in patients with chronic pancreatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2007 Mar; 18(1): 31-7. Epub 2007 Mar 30. PubMed PMID: 17400536.
111. Fisher WE, Cruz-Monserrate Z, McElhany AL, Lesinski GB, Hart PA, Ghosh R, et al. Standard Operating Procedures for Biospecimen Collection, Processing, and Storage: From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2018 Nov/Dec; 47(10): 1213-1221. doi: 10.1097/MPA.0000000000001171.
112. Forsmark CE. Incretins, Diabetes, Pancreatitis and Pancreatic Cancer: What the GI specialist needs to know. *Pancreatology.* 2016 Jan-Feb; 16(1): 10-3. doi: 10.1016/j.pan.2015.11.009.
113. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013 Jun; 144(6): 1282-91.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.008.
114. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, [Bayliss EA](#), [van den Akker M](#). Multimorbidity's many challenges. *BMJ.* 2007 May 19; 334(7602): 1016-1017. DOI: 10.1136/bmj.39201.463819.2C.

115. Fregni F, Pascual-Leonse A, Freedman SD. Pain in chronic pancreatitis : a salutogenicmechanism or a maladaptive brain response? *Pancreatology*. 2007 Oct; 7(5-6): 411-422. doi: [10.1159/000108958](https://doi.org/10.1159/000108958).
116. Gachago C, Draganov PV. Pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28; 14(20): 3137-48. DOI:10.3748/wjg.14.3137.
117. Galli A, Pignalosa P, Grappone C. Enhanced lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic pancreatitis suggest a role in the pathogenesis. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 30(2): 147.
118. Gao LR, Zhang NK, Zhang Y, Chen Y, Wang L, Zhu Y, et al. Overexpression of apelin in Wharton' jelly mesenchymal stem cell reverses insulin resistance and promotes pancreatic β cell proliferation in type 2 diabetic rats. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Dec 7; 9(1): 339. doi: 10.1186/s13287-018-1084-x. Erratum in: *Stem Cell Res Ther*. 2019 Jan 8; 10(1): 6. PubMed PMID: 30526660; PubMed Central PMCID: PMC6286553.
119. Gooshe M, Abdolghaffari AH, Nikfar S, Mahdaviyani P, Abdollahi M. Antioxidant therapy in acute, chronic and post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis. *WJG*. 2015 Aug 14; 21(30): 9189-9208. doi: 10.3748/wjg.v21.i30.9189.
120. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, [Marshall J](#), [Friedrich JO](#), [Nathens A](#), et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery*. 2016 Apr; 59(2): 128-140. doi: [10.1503/cjs.015015](https://doi.org/10.1503/cjs.015015).
121. Grigorieva IN, Efimova OV, Tov NL, Suvorova TS. Non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: initiating factor or additional component? *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015; 121(9): 86-91. PubMed PMID: 26931016.
122. Guo L, Li Q, Wang W, Yu P, Pan H, Li P, et al. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic beta-cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B. *Endocr Res*. 2009; 34(4): 142-54. doi: 10.3109/07435800903287079.

123. Guo L, Li Q, Wang W, [Yu P](#), [Pan H](#), [Li P](#), et al. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic β -cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B. *Endocrine research*. 2009; 34(4): 142-154. doi: 10.3109/07435800903287079.
124. Gupte AR, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Sep; 30(5): 500-5. doi: 10.1097/MOG.0000000000000094.
125. Hammad AY, Ditillo M, Castanon L. Pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 2018 Oct; 98(5): 895-913. doi: 10.1016/j.suc.2018.06.001.
126. Han S, Englander EW, Gomez GA, Aronson JF, Rastellini C, Garofalo RP, et al. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Jul 15; 305(2): G139-50. doi: 10.1152/ajpgi.00370.2012.
127. Han S, Englander EW, Gomez GA, [Aronson JF](#), [Rastellini C](#), [Garofalo RP](#), et al. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Jul 15; 305(2): G139-G150. doi: 10.1152/ajpgi.00370.2012.
128. Han S, Englander EW, Gomez GA, Greeley GH Jr. Apelin Regulates Nuclear Factor- κ B's Involvement in the Inflammatory Response of Pancreatitis. *Pancreas*. 2017 Jan; 46(1): 64-70. DOI: [10.1097/MPA.0000000000000740](#).
129. Han S, Wang G, Qi X, [Lee HM](#), [Englander EW](#), [Greeley GH Jr](#). A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2008 Jun; 294(6): R1832-R1839. doi: 10.1152/ajpregu.00083.2008.
130. Hardt PD, Krauss A, Bretz L, [Porsch-Ozcürümez M](#), [Schnell-Kretschmer H](#), [Mäser E](#), et al. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2000; 37(3): 105-110. PMID:11277309.
131. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterol*. 2015 Jul; 149(1): 39-51. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.010.
132. Hashimoto T, Kihara M, Imai N, [Yoshida Sh](#), [Shimoyamada H](#), [Yasuzaki H](#), et al. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-

linked atherosclerosis. *Am J Pathol.* 2007 Nov; 171(5): 1705-1710. doi: 10.2353/ajpath.2007.070471.

133. Hefaiiedh R, Sabbeh M, Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Héla E, Kochlef A, et al. Chronic pancreatitis: clinical and therapeutic study. Six years of experience of a gastroenterology department. *Tunis Med.* 2015 Feb; 93(2): 69-72. Spanish. PubMed PMID: 26337301.

134. Hegyi E, Sahin-Tóth M. Genetic Risk in Chronic Pancreatitis: The Trypsin-Dependent Pathway. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul; 62(7): 1692-1701. doi: 10.1007/s10620-017-4601-3.

135. Hiriart M, Velasco M, Larqué C, Diaz-Garcia CM. Metabolic syndrome and ionic channels in pancreatic beta cells. *Vitam Horm.* 2014; 95: 87-114. doi: 10.1016/B978-0-12-800174-5.00004-1.

136. Huang H, Liu Y, Daniluk J, [Gaiser S](#), [Chu J](#), [Wang H](#), et al. Activation of nuclear factor-B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology.* 2013 Jan; 144(1): 202-210. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.059.

137. Inui K, Yoshino J, Miyoshi H, Yamamoto S, Kobayashi T. New developments in diagnosis and non-surgical treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec; 28(4): 108-12. doi: 10.1111/jgh.12250.

138. Issa Y, Bruno MJ, Bakker OJ, Besselink MG, Schepers NJ, van Santvoort HC, et al. Treatment options for chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep; 11(9): 556-64. doi: 10.1038/nrgastro.2014.74.

139. Issa Y, van Santvoort HC, van Dieren S, Besselink MG, Boermeester MA, Ahmed Ali U. Diagnosing Chronic Pancreatitis: Comparison and Evaluation of Different Diagnostic Tools. *Pancreas.* 2017 Oct; 46(9): 1158-1164. doi: 10.1097/MPA.0000000000000903.

140. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol.* 2016 Feb; 51(2): 85-92. doi: 10.1007/s00535-015-1149-x.

141. Jagannath S, Garg PK. Novel and Experimental Therapies in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul; 62(7): 1751-1761. doi: 10.1007/s10620-017-4604-0.
142. Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, Rao GV, Reddy DN, et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep*. 2017 Mar 3; 7: 43640. doi: 10.1038/srep43640.
143. Jensen TM, Saha K, Steinberg WM. Is there a link between liraglutide and pancreatitis? A post hoc review of pooled and patient-level data from completed liraglutide type 2 diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2015 Jun; 38(6): 1058-66. doi: 10.2337/dc13-1210.
144. Jivanji CJ, Soo DH, Petrov MS. Towards reducing the risk of new onset diabetes after pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Sep; 63(3): 270-284. doi: 10.23736/S1121-421X.16.02365-5.
145. Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun; 24(3): 219-31. doi: 10.1016/j.bpg.2010.03.005.
146. Kapica M, Jankowska A, Antushevich H, Pietrzak P, Bierla JB, Dembinski A, et al. The effect of exogenous apelin on the secretion of pancreatic juice in anaesthetized rats. *J Physiol Pharmacol*. 2012 Feb; 63(1): 53-60. PubMed PMID: 22460461.
147. Kapica M, Jankowska A, Antushevich H, [Pietrzak P](#), [Bierla JB](#), [Dembinski A](#), et al. The effect of exogenous apelin on the secretion of pancreatic juice in anaesthetized rats. *J Physiol Pharmacol*. 2012 Feb; 63(1): 53-60. PMID:22460461.
148. Kiely A, McClenaghan NH, Flatt PR, Newsholme P. Pro-inflammatory cytokines increase glucose, alanine and triacylglycerol utilization but inhibit insulin secretion in a clonal pancreatic beta-cell line. *J Endocrinol*. 2007 Oct; 195(1): 113-23. DOI: 10.1677/JOE-07-0306.

149. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 7; 3: 17060. doi: 10.1038/nrdp.2017.60.
150. Lambert E, Straznicky N, Schlaich MP, [Esler M](#), [Dawood T](#), [Hotchkin E](#), et al. Differing patterns of sympathoexcitation in normal weight and obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2007 Nov; 50(5): 862-868. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094649.
151. Lamont BJ, Andrikopoulos S. Hope and fear for new classes of type 2 diabetes drugs: is there preclinical evidence that incretin-based therapies alter pancreatic morphology? *J Endocrinol*. 2014 Mar 7; 221(1): T43-61. doi: 10.1530/JOE-13-0577.
152. Lee B, Zhao Q, Habtezion A. Immunology of pancreatitis and environmental factors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Sep; 33(5): 383-389. doi: 10.1097/MOG.0000000000000387.
153. Leeper NJ, Tedesco MM, Kojima Y, [Schultz GM](#), [Kundu RK](#), [Ashley EA](#), et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 May; 296(5): H1329-1335. doi: 10.1152/ajpheart.01341.2008.
154. Lerch MM, Mayerle J. 50 years of progress in pathophysiology, diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2013 Apr; 51(4): 358-62. doi: 10.1055/s-0033-1335278.
155. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul; 62(7): 1702-1712. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
156. Li L, Wang G, Hu JS, Zhang GQ, Chen HZ, Yuan Y, et al. RB1CC1-enhanced autophagy facilitates PSCs activation and pancreatic fibrogenesis in chronic pancreatitis. *Cell Death Dis*. 2018 Sep 20; 9(10): 952. doi: 10.1038/s41419-018-0980-4.

157. Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul; 62(7): 1683-1691. doi: 10.1007/s10620-017-4510-5.

158. Maev IV, Kucheryavii YA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Ter Arkh*. 2016; 88(2): 81-89. doi: 10.17116/terarkh201688281-89.

159. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Feb 6; 8(1): 10-25. doi: [10.4292/wjgpt.v8.i1.10](https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.10).

160. Margathe JF, Iturrioz X, Alvear-Perez R, [Marsol C](#), [Riché S](#), [Chabane H](#), et al. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists. *J Med Chem*. 2014 Apr; 57(7): 2908-2919. doi: 10.1021/jm401789v.

161. Masamune A, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells – multifunctional cells in the pancreas. *Pancreatology*. 2013 Mar-Apr; 13(2): 102-5. doi: 10.1016/j.pan.2012.12.058.

162. Masamune A. Alcohol Misuse and Pancreatitis: A Lesson from Meta-Analysis. *EBioMedicine*. 2015 Nov 18; 2(12): 1860-1. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.030.

163. Melitas C, Meiselman M. Metabolic Pancreatitis: Pancreatic Steatosis, Hypertriglyceridemia, and Associated Chronic Pancreatitis in 3 Patients with Metabolic Syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Jun 25; 12(2): 331-336. doi: 10.1159/000490042.

164. Mercer SW, Smith SM, Wyke S, [O'Dowd T](#), [Watt GC](#). Multimorbidity in primary care: developing the research agenda. *Family Practice*. 2009 Apr; 26(2): 79-80. doi: 10.1093/fampra/cmp020.

165. Moore F, Cunha DA, Mulder H, Eizirik DL. Use of RNA interference to investigate cytokine signal transduction in pancreatic beta cells. *Methods Mol Biol*. 2012; 820: 179-94. doi: 10.1007/978-1-61779-439-1_11.

166. Moses AC, Knudsen LB, Svendsen CB. Comment on Andersen et al, pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas*. 2014 May; 43(4): 657. doi: 10.1097/MPA.0000000000000037.

167. Mumme L, Breuer TKG, Rohrer S, Schenker N, Menge BA, Holst JJ, et al. Defects in α -Cell Function in Patients With Diabetes Due to Chronic Pancreatitis Compared With Patients With Type 2 Diabetes and Healthy Individuals. *Diabetes Care*. 2017 Oct; 40(10): 1314-1322. doi: 10.2337/dc17-0792.

168. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon*. 2014 Dec; 60(12): 530-50. doi: 10.1016/j.disamonth.2014.11.002.

169. Nagakubo D, Shirai M, Nakamura Y, Kaji N, Arisato C, Watanabe S, et al. Prophylactic effects of the glucagon-like Peptide-1 analog liraglutide on hyperglycemia in a rat model of type 2 diabetes mellitus associated with chronic pancreatitis and obesity. *Comp Med*. 2014 Apr; 64(2): 121-7. PubMed PMID: 24674587; PubMed Central PMCID: PMC3997290.

170. Nagathihalli NS, Castellanos JA, VanSaun MN, Dai X, Ambrose M, Guo Q, et al. Pancreatic stellate cell secreted IL-6 stimulates STAT3 dependent invasiveness of pancreatic intraepithelial neoplasia and cancer cells. *Oncotarget*. 2016 Oct 4; 7(40): 65982-65992. doi: 10.18632/oncotarget.11786.

171. Nakamura T, Ito T, Uchida M, Hijioka M, Igarashi H, Oono T, et al. PSCs and GLP-1R: occurrence in normal pancreas, acute/chronic pancreatitis and effect of their activation by a GLP-1R agonist. *Lab Invest*. 2014 Jan; 94(1): 63-78. doi: 10.1038/labinvest.2013.133.

172. Nema D, Arora S, Mishra A. Lipomatous pseudohypertrophy of pancreas with coexisting chronic calcific pancreatitis leading to malabsorption due to exocrine pancreatic insufficiency. *Med J Armed Forces India*. 2016 Dec; 72(1): 213-216. doi: [10.1016/j.mjafi.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.08.001).

173. Nishida M, Okumura Y, Oka T, [Toiyama K](#), [Ozawa S](#), [Itoi T](#), et al. The role of apelin on the alleviative effect of angiotensin receptor blocker in unilateral

ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Nephron Extra*. 2012 Jan; 2(1): 39-47. doi: 10.1159/000337091.

174. Olesen SS, Graversen C, Bouwense SA, [van Goor H](#), [Wilder-Smith OH](#), [Drewes AM](#). Quantitative Sensory Testing Predicts Pregabalin Efficacy in Painful Chronic Pancreatitis. *PLoS ONE*. 2013; 8(3): 60-63. doi: 10.1371/journal.pone.0057963.

175. Olesen SS, Hansen TM, Graversen C, [Valeriani M](#), [Drewes AM](#). Cerebral excitability is abnormal in patients with painful chronic pancreatitis. *Eur J Pain*. 2013 Jan; 17(1): 46-54. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00155.x.

176. Olesen SS, Juel J, Graversen C, [Kolesnikov Yu](#), [Wilder-Smith OHG](#), [Drewes AM](#). Pharmacological pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14; 19(42): 7292-7301. doi: [10.3748/wjg.v19.i42.7292](#).

177. Olesen SS, Krauss T, Demir IE, [Wilder-Smith OH](#), [Ceyhan GO](#), [Pasricha PJ](#), et al. Towards a neurobiological understanding of pain in chronic pancreatitis: mechanisms and implications for treatment. *Pain Rep*. 2017 Oct 25; 2(6): e625. doi: 10.1097/PR9.0000000000000625.

178. Ostman C, Smart NA, Morcos D, Duller A, Ridley W, Jewiss D. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Aug 30; 16(1): 110. doi: 10.1186/s12933-017-0590-y.

179. Pan J, Xin L, Wang D, Liao Z, Lin JH, Li BR, et al. Risk Factors for Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2011 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr; 95(14): e3251. doi: 10.1097/MD.00000000000003251.

180. Pang TCY, Wilson JS, Apte MV. Pancreatic stellate cells: what's new? *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Sep; 33(5): 366-373. doi: 10.1097/MOG.0000000000000378.

181. Park WG, Habtezion A. Editors' Introduction to the Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cysts Special Issue. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul; 62(7): 1681-1682. doi: 10.1007/s10620-017-4613-z.

182. Pendharkar SA, Mathew J, Petrov MS. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: A population-based study. *Dig Liver Dis*. 2017 May; 49(5): 540-544. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.010.
183. Pezzilli R. Etiology of chronic pancreatitis: has it changed in the last decade? *World J Gastroenterol*. 2009 Oct 14; 15(38): 4737-40. doi: [10.3748/wjg.15.4737](https://doi.org/10.3748/wjg.15.4737).
184. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res*. 2018 May 17; 7. pii: F1000 Faculty Rev-607. doi: 10.12688/f1000research.12852.1.
185. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, [Frøkjær JB](#), [Drewes AM](#). Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14; 19(42), 7282-7291. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7282.
186. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frøkjær JB, Drewes AM. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14; 19(42): 7282-91. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7282.
187. Rajesh G, Kumar H, Menon S, Balakrishnan V. Pancreatitis in the setting of the metabolic syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2012 Apr; 31(2): 79-82. doi: 10.1007/s12664-012-0172-6.
188. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul; 62(7): 1745-1750. doi: 10.1007/s10620-017-4518-x.
189. Rastellini C, Han S, Bhatia V, Cao Y, Liu K, Gao X, et al. Induction of chronic pancreatitis by pancreatic duct ligation activates BMP2, apelin, and PTHrP expression in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Oct 1; 309(7): G554-65. doi: 10.1152/ajpgi.00076.2015.
190. Rickels MR, Bellin M, Toledo GS, [Robertson RP](#), [Andersen DK](#), [Chari ST](#), et al. Detection, Evaluation and Treatment of Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug; 13(4): 336-42. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002.

191. Roeyen G, Jansen M, Chapelle T, Bracke B, Hartman V, Ysebaert D, et al. Diabetes mellitus and pre-diabetes are frequently undiagnosed and underreported in patients referred for pancreatic surgery. A prospective observational study. *Pancreatology*. 2016 Jul-Aug; 16(4): 671-6. doi: 10.1016/j.pan.2016.04.032.
192. Saluja SS, Kalayarsan R, Mishra PK, Srivastava S, Chandrasekar S, Godhi S. Chronic pancreatitis with benign biliary obstruction: management issues. *World J Surg*. 2014 Sep; 38(9): 2455-9. doi: 10.1007/s00268-014-2581-4.
193. Salvi R, Abderrahmani A. Decompensation of β -cells in diabetes: when pancreatic β -cells are on ICE(R). *J Diabetes Res*. 2014 Feb; 2014: 768024. doi: 10.1155/2014/768024.
194. Sanvito F, Nichols A, Herrera PL, Huarte J, Wohlwend A, Vassalli JD, et al. TGF-beta 1 overexpression in murine pancreas induces chronic pancreatitis and, together with TNF-alpha, triggers insulin-dependent diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Dec 26; 217(3): 1279-86. DOI: 10.1006/bbrc.1995.2906.
195. Schlachterman A, Forsmark CE. Pancreatic function testing for the early diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2017 Dec; 86(6): 1056-1058. doi: 10.1016/j.gie.2017.05.009.
196. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, Ahuja M, Barth B, Davis H, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr*. 2015 Apr; 166(4): 890-896.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.019.
197. Sandler M, Beyer G, Mahajan UM, Kauschke V, Maertin S, Schurmann C, et al. Complement Component 5 Mediates Development of Fibrosis, via Activation of Stellate Cells, in 2 Mouse Models of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015 Sep; 149(3): 765-76.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.012.
198. Serrano J, Andersen DK, Forsmark CE, Pandol SJ, Feng Z, Srivastava S, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer: From Concept to Reality. *Pancreas*. 2018 Nov/Dec; 47(10): 1208-1212. doi: 10.1097/MPA.0000000000001167.

199. Shafqet M, Sharzehi K. Diabetes and the Pancreatobiliary Diseases. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Dec; 15(4): 508-519. doi: 10.1007/s11938-017-0163-x.
200. Shah R, Haydek C, Mulki R, Qayed E. Incidence and predictors of 30-day readmissions in patients hospitalized with chronic pancreatitis: A nationwide analysis. *Pancreatology*. 2018 Jun; 18(4): 386-393. doi: 10.1016/j.pan.2018.04.006.
201. Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM, Lim SY, Wynne AM, Smith CC. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2007 Nov; 102(6): 518-28. DOI: 10.1007/s00395-007-0671-2.
202. Sousa CM, Biancur DE, Wang X, Halbrook CJ, Sherman MH, Zhang L, et al. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion. *Nature*. 2016 Aug 25; 536(7617): 479-83. doi: 10.1038/nature19084.
203. Sri Manjari K, Jyothy A, Shravan Kumar P, Prabhakar B, Uma Devi M, Ramanna M, et al. A single-nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor- α (-308 G/A) as a biomarker in chronic pancreatitis. *Gene*. 2014 Apr 15; 539(2): 186-9. doi: 10.1016/j.gene.2014.02.014.
204. Stefani L, Galanti G. Physical Exercise Prescription in Metabolic Chronic Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1005: 123-141. doi: 10.1007/978-981-10-5717-5_6.
205. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro GJr, [Van Lente F](#), [Lopez R](#), [Purich E](#), et al. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc*. 2008 Mar; 67(3): 458-466. doi: 10.1016/j.gie.2007.07.028.
206. Stolte M. Chronische Pancreatitis. *Vehr. Dtsch. Ges. Path*. 1987; 71: 175-85. PMID:3439318.
207. Than A, Zhang X, Khee-Shing Leow M, [Poh CL](#), [Chong SK](#), Apelin [PC](#). Attenuates Oxidative Stress in Human adipocytes. *Biol. Chem*. 2014 Feb 7; 289(6): 3763-3774. doi: [10.1074/jbc.M113.526210](#).

208. Thole AA, Rodrigues-Cunha AC, Carvalho SN, Garcia-Souza EP, Cortez E, Stumbo AC, et al. Progenitor cells and TNF-alpha involvement during morphological changes in pancreatic islets of obese mice. *Tissue Cell*. 2012 Aug; 44(4): 238-48. doi: 10.1016/j.tice.2012.04.001.

209. Treiber M, Einwächter H, Phillip V, Wagenpfeil S, Schmid RM, Lersch C. Is the size of the pancreas useful in diagnosing chronic pancreatitis? An ultrasound based, retrospective study. *Pancreatology*. 2016 Sep-Oct; 16(5): 819-23. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.012.

210. Uc A, Andersen DK, Bellin MD, Bruce JI, Drewes AM, Engelhardt JF, et al. Chronic Pancreatitis in the 21st Century-Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016 Nov; 45(10): 1365-1375. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000713>.

211. Vakhrushev IaM, Volkova AA. Differentiated approaches to the treatment of chronic pancreatitis patients with metabolic syndrome. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011; (11): 33-6. PubMed PMID: 22629716.

212. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, [Salisbury C](#), [Roland M](#). Defining comorbidity: implications for health and health services. *Ann Fam Med*. 2009 Jul-Aug; 7(4): 357-363. doi: 10.1370/afm.983.

213. Wilcox CM, Yadav D, Ye T, Gardner TB, Gelrud A, Sandhu BS, et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar; 13(3): 552-60; quiz e28-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.015.

214. Yamabe A, Irisawa A, Shibukawa G, Sato A, Fujisawa M, Arakawa N, et al. Early diagnosis of chronic pancreatitis: understanding the factors associated with the development of chronic pancreatitis. *Fukushima J Med Sci*. 2017 Apr 28; 63(1): 1-7. doi: 10.5387/fms.2016-14.

215. Yang CJ, Bliss LA, Schapira EF, Freedman SD, Ng SC, Windsor JA, et al. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain,

pancreatic function, and re-intervention. *J Gastrointest Surg.* 2014 Oct; 18(10): 1863-9. doi: 10.1007/s11605-014-2571-8.

216. Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 Sep; 33(5): 396-403. doi: 10.1097/MOG.0000000000000377.

217. Yasokawa K, Ito K, Kanki A, Yamamoto A, Torigoe T, Sato T, et al. Evaluation of pancreatic exocrine insufficiency by cine-dynamic MRCP using spatially selective inversion-recovery (IR) pulse: Correlation with severity of chronic pancreatitis based on morphological changes of pancreatic duct. *Magn Reson Imaging.* 2018 May; 48: 70-73. doi: 10.1016/j.mri.2017.12.007.

218. Yoon H, Jeong DK, Lee KS, Kim HS, Moon AE, Park J. Relationship between metabolic syndrome and metabolic syndrome score and beta cell function by gender in Korean populations with obesity. *Endocr J.* 2016 Sep 30; 63(9): 785-793. DOI:10.1507/endocrj.EJ16-0106.

219. Yoshida S, Ujiki M, Ding XZ, Pelham C, Talamonti MS, Bell RH Jr, et al. Pancreatic stellate cells (PSCs) express cyclooxygenase-2 (COX-2) and pancreatic cancer stimulates COX-2 in PSCs. *Mol Cancer.* 2005 Aug 5; 4: 27. DOI: [10.1186/1476-4598-4-27](https://doi.org/10.1186/1476-4598-4-27).

220. Zhao Y, Zhang J, Zhang J, Wu J, Chen Y. Metabolic syndrome and diabetes are associated with low serum amylase in a Chinese asymptomatic population. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014 Apr; 74(3): 235-9. doi: 10.3109/00365513.2013.878469.

221. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* Pancreatic head mass in chronic pancreatitis. Editorial Board of Chinese Journal of Surgery. 2013 Jun 1; 51(6): 481-92. PubMed PMID: 24091260.

222. Zhuan Liao, Gang Jin, Donglian Cai, [Sun Xiaotian](#), [Hu Bing](#), [Wang Xingpeng](#), et al. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis. *J. Interv. Gastroenterol.* 2013 Jan; 3(4): 133-136. DOI: [10.7178/jig.110](https://doi.org/10.7178/jig.110).

223. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova Y A. Diagnostic markers for chronic pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotype. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015; (6): 47-52. PubMed PMID: 26817104.

224. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YO. The factors of the progression of metabolic disorders in the pancreas in patients with associated clinical variants of the chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus. *Lik Sprava*. 2015 Jul-Sep; (5-6): 46-51. PubMed PMID: 27089715.