

Оригінальні дослідження

УДК 616.37-008.6:616.37-002]-036.1-008.939.15

І.С. Білик, С.І. Іващук

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ З УРАХУВАННЯМ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У статті викладені результати дослідження структурного стану підшлункової залози, обміну ліпідів та системної запальної відповіді з урахуванням етіологічного чинника і статі у хворих на гострий і загострення хронічного панкреатиту. Встановлено, що біліарний гострий панкреатит супроводжується сильною системною запальною реакцією за рівнем С-реактивного протеїну ($p=0,027$) та суттєвими дисліпідемічними розладами. Структурні зміни за алкогольного гострого панкреатиту характеризуються помірно вираженою запальною реакцією паренхіми, парапанкреати-

чною гідрофільністю та появою дрібних кіст. Біліарний гострий панкреатит асоціює з більшою частотою гострозапальних змін структури підшлункової залози: зниженням ехогенності та її неоднорідністю. Отже, на фоні загальних дисліпідемічних розладів і системної запальної реакції за гострого панкреатиту чи загострення хронічного панкреатиту, мають місце відмінності у ступені їх прояву та структурних змінах підшлункової залози, залежно етіологічних чинників.

Ключові слова: панкреатит, запалення, ліпіди, сонографія.

Вступ. Упродовж десятиліть гострий панкреатит (ГП) продовжує посідати «почесне» друге місце у структурі гострої хірургічної патології органів черевної порожнини [5]. В Україні захворюваність на ГП становить у середньому 6,7-6,95 на 10 тис. населення, до того ж у 10-15 % випадків перенесений панкреатит стає причиною первинної інвалідизації хворих із проблемами органів травлення, а в амбулаторно-поліклінічній і загальнолікарській практиці кожен четвертий пацієнт гастроентеролога чи сімейного лікаря із патологією органів черевної порожнини має хронічний панкреатит (ХП) [1, 4, 6, 12-14].

Основними патофізіологічними механізмами розвитку ГП є гіпертензія біліарної системи внаслідок набряку сфінктера Одді, рефлексорного спазму сфінктерного апарату вище вказаної системи на фоні більшого синдрому, обструкції жовчних шляхів конкрементами, затруднення відтоку та гіперпродукції панкреатичного секрету, протокова гіпертензія, безпосереднє пошкодження ацинарних клітин підшлункової залози та гепатоцитів токсичними субстанціями (у т.ч. алкоголем), активація панкреатичних ферментів у протоках та паренхімі, що призводить, зрештою, до аутолізу, набряку, некротичних змін, а в подальшому (за рецидивного перебігу) – до склерозування і фіброзу залози з розвитком секреторної недостатності [1, 6, 9, 13]. Завдяки потужним захисним інгібіторним механізмам протидії впливу агресивного панкреатичного секрету, патологічний процес може обмежитися набряком без розвитку некрозу [15, 17]. Однак не до кінця вивченими залишаються питання дезінтеграції функціонування та структурних змін підшлункової залози за ГП, чи загострення ХП із урахуванням розвитку синдрому системної запальної відповіді, з метою запобігання можливим ускладненням,

проведення вторинної профілактики та корекції лікування, котрі потребують подальших досліджень.

Мета дослідження. Вивчити системні взаємозв'язки показників структурного стану підшлункової залози, обміну ліпідів та індикаторів системної запальної відповіді, з урахуванням етіологічного чинника та статі, у хворих на ГП та загострення ХП.

Матеріал і методи. У дослідженні було включено 86 осіб, які перебували на лікуванні в Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці з приводу ГП чи загострення ХП. Виставлення діагнозу, відбір пацієнтів, розподіл по групах за етіологічним чинником ГП (біліарний, алкогольний), черговістю виникнення (ГП вперше, загострення ХП), тяжкістю ураження (набряковий, деструктивний) здійснювали відповідно до діючих вітчизняних наказів МОЗ України [3-5] та рекомендацій Європейських товариств із діагностики та лікування гострих та хронічних панкреатитів [7-9, 12, 16]. Усі хворі підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із подальшим проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних обстежень. Діагноз ГП чи загострення ХП встановлювали з урахуванням анамнезу захворювання, провокуючих факторів, оцінки об'єктивного стану за наявності основних симптомів, даних лабораторної (загальноклінічні і біохімічні аналізи, діастаза сечі, амілаза і глюкоза крові, коагулограма, креатинін крові, ферменти підшлункової залози і печінки) та інструментальної діагностики (сонографія органів черевної порожнини (ОЧП), рентген-дослідження шлунково-кишкового тракту, комп'ютерна томографія підшлункової залози).

Серед обстежених було 35 (40,7 %) жінок, 51 (59,3 %) чоловік. Вік пацієнтів становив від 23 до

77 років (у середньому $44,6 \pm 5,25$ року для чоловіків, $52,7 \pm 7,24$ року для жінок). Усі пацієнти мали набрякову форму панкреатиту: первинний ГП встановили у 45 (52,3 %) осіб, загострення ХП – у 41 (47,7 %) особи.

Дослідження ліпідів сироватки включало визначення загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (триацилгліцеролів, ТГ) та ХС ліпопротеїнів високої і низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) із використанням реактивів фірми "Thermo Fisher Scientific" (Фінляндія) проводили на Аналізаторі біохімічному KONELAB 20i ("Thermo Fisher Scientific", Фінляндія) методом фотометричного аналізу. Індекс атерогенності (ІА) вираховували за формулою А.Н. Клімова: $ІА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$. За нормальні вважали: $ІА < 3,0$; $ЗХС < 5,0$ ммоль/л, $ХС ЛПНЩ < 3,0$ ммоль/л, $ХС ЛПВЩ$ у чоловіків $> 1,03$ ммоль/л, у жінок $> 1,2$ ммоль/л, $ТГ < 1,7$ ммоль/л. С-реактивний протеїн (СРП) визначали методом фотометричного аналізу (KONELAB 20i) із набором реактивів "Thermo Fisher Scientific" (Фінляндія) [2, 10].

Статистичну обробку виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., USA) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U.S.Environmental Protection Agency, США). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за t-критерієм *Student* (при розподілі масивів близькими до нормальних), чи U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney* (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 . Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними ультразвукового дослідження (УЗД)

підшлункової залози в переважній більшості хворих на набряковий ГП ($n=45$) чи загостренням хронічного ($n=41$), спостерігали збільшення розмірів голівки, і/чи тіла та/чи хвостової ділянки (80,2 %), неоднорідність структури (72,1 %), майже в кожного третього ехогенність була нерівномірно знижена (34,9 %) чи підвищена (30,2 %), у решти – неоднорідні ділянки змішаної ехогенності (24,4 %); у 15,1 % осіб виявили розширення Вірсунгової протоки, в окремих пацієнтів у паренхімі залози виявили сформовані прості кісти, чи на стадії формування (8,1 %), у 4,7 % осіб у черевній порожнині верифікували вільну рідину, в одного пацієнта (1,2 %) спостерігали дрібні конкременти у просвіті Вірсунгової протоки чи дрібних дуктулярних структурах паренхіми.

Структурні зміни підшлункової залози у хворих на ГП чи загострення ХП залежно від етіологічного чинника наведено в таблиці 1. Неоднорідність структури підшлункової залози спостерігали в 1,78 раза частіше за біліарного панкреатиту ($ВШ=4,89$, 95 %ДІ=1,31-18,3, $p=0,015$). Натомість, парапанкреатичну гідрофільність в 1,94 раза частіше виявляли за ГП алкогольного походження ($ВШ=3,95$, 95 %ДІ=1,14-13,7, $p=0,027$). У хворих на ГП алкогольного генезу ультрасонографічно діагностували прості кісти, чого не спостерігали в пацієнтів із ГП біліарного походження. За рештою УЗД показників суттєвих відмінностей не встановили (табл. 1).

Таким чином, діагностично значимими ознаками структурних змін підшлункової залози у хворих на ГП є набрякова неоднорідність паренхіми і парапанкреатична гідрофільність, як прояви гострозапальної реакції, та поява простих

Таблиця 1

Структурні зміни підшлункової залози у хворих на гострий панкреатит залежно від етіологічного чинника

Ультразвукова ознака		Алкогольний панкреатит, n=20 (%)	Біліарний панкреатит, n=25 (%)	ВШ [95%ДІ]	P
Структура неоднорідна		9 (45)	20 (80)	4,89 [1,31-18,3]	0,015
Парапанкреатична гідрофільність		13 (65)	8 (32)	3,95 [1,14-13,7]	0,027
Ехогенність неоднорідно підвищена		10 (50)	15 (60)	1,50 [0,46-4,90]	>0,05
Контури нерівні		15 (75)	14 (56)	0,42 [0,12-1,53]	>0,05
Контури нечіткі		16 (80)	18 (72)	0,64 [0,16-2,61]	>0,05
Кісти		4 (20)	0	–	–
Ехогенність знижена	однорідно	4 (20)	3 (12)	0,55 [0,11-2,78]	>0,05
	неоднорідно	6 (30)	10 (40)	1,56 [0,45-5,41]	>0,05

Примітка. ВШ [95% ДІ] – відношення шансів [95% довірчий інтервал]

Таблиця 2

Рівень ліпідів та С-реактивного протеїну в сироватці крові хворих на гострий набряковий панкреатит

Показники	Алкогольний, n=20		Біліарний, n=25			p
	Ч., n=19	Ж., n=1	Ч., n=11	р _{чол.}	Ж., n=14	
СРП, мг/л	154,1±28,7	104,0	347,5±99,5	0,027	222,9±36,1	>0,05
ЗХС, ммоль/л	5,59±0,31	5,3	5,47±0,33	>0,05	4,65±0,24	0,056
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,40±0,17	1,59	0,89±0,09	0,014	1,11±0,16	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,90±0,26	2,67	3,43±0,24	0,051	2,12±0,15	0,011
ТГ, ммоль/л	2,07±0,377	0,78	1,89±0,25	>0,05	1,10±0,14	0,01
ІА, ум. од.	4,67±1,11	2,3	5,45±0,34	>0,05	4,63±0,81	>0,05

Примітка. 1. СРП – С-реактивний протеїн; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїдів низької щільності; ТГ – тригліцериди (триацилгліцероли); ІА – індекс атерогенності; Ч. – чоловіки; Ж. – жінки. 2. p – вірогідність різниць показників між чоловіками і жінками із біліарним панкреатитом; р_{чол.} – вірогідність різниць показників між чоловіками двох груп за кожним показником

кіст, що свідчить про тривале порушення секреторної та моторної функції панкреатичного дуктулярного апарату.

Рівень ліпідів та С-реактивного протеїну в сироватці хворих на гострий набряковий панкреатит наведено в таблиці 2. У переважній частині обстежених спостерігали клінічно і лабораторно значиму дисліпідемію: вміст ЗХС перевищував нормальні показники (>5 ммоль/л) у 64,7 % чоловіків та в 17,1 % жінок, ХС ЛПНЩ (>3 ммоль/л) – у 51,0 % і 17,1 % відповідно, ТГ (>1,7 ммоль/л) – у 56,9 % і 17,1 %, ІА (>3,0 у.о.) – у 49,0 % і 34,3 %, при низькому рівні антиатерогенного ХС ЛПВЩ (<1,03 для чоловіків і <1,2 для жінок) – у 33,3 % чоловіків і 17,1 % жінок відповідно. При цьому, залежно від етіологічного чинника ГП чи загострення ХП, вірогідної різниці в чоловіків за рівнем ЗХС, ТГ і розрахункового ІА не встановили. Вміст ХС ЛПВЩ у чоловіків із біліарним ГП на 36,4 % нижче, ніж у таких із алкогольним ГП (p=0,014), а ХС ЛПНЩ, навпаки, вище – на 18,3 % (p=0,051). У жінок, хворих на біліарний ГП, рівні ХС ЛПНЩ та ТГ нижчі, ніж у чоловіків даної групи на 38,2 % (p=0,011) і 41,8 % (p=0,01) відповідно (табл. 2). Неспецифічний показник системної запальної відповіді СРП перевищував референтні дані (10 мг/л) у десятки разів у 72 (83,7 %) хворих на ГП із вірогідно більшим значенням у пацієнтів із біліарною формою ГП, ніж алкогольною, у 2,25 раза (p=0,027) (табл. 2).

У ряді досліджень встановлено, що потужний оксидативний стрес із вивільненням нейтрофілами та тромбоцитами аніона O²⁻ та інших вільних супероксидрадикалів ініціює перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальну модифікацію білків (ОМБ) у реакціях респіраторного вибуху із пошкодженням клітин переважно шляхом апоптозу [1, 6, 17]. Підвищена активність ПОЛ і ОМБ призводить до збільшення кількості модифікованих ЛПНЩ, які є фактором перетво-

рення макрофагів у опасисті клітини, що ми і отримали в більшості наших хворих на ГП переважно біліарного походження. Інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) підтримує, таким чином, локальний запальний процес, сприяє порушенню мікроциркуляції та обмінних процесів у підшлунковій залозі, пригніченню тканинного дихання, що, у свою чергу, призводить до дегенерації ацинарних клітин та їх апоптозу. Окрім того, модифіковані ЛПНЩ є хемоатрактантами для гранулоцитів і моноцитів, сприяють їхній активації і тим самим провокують підвищення концентрації протеїназ і кисневих радикалів, причетних до ушкодження стінки судин [2, 6, 11, 15]. Тому це, певною мірою, узгоджується з відсутністю парапанкреатичного ексудату в більшості пацієнтів, натомість у 21 (46,7 %) хворого наявною була сонографічно підтверджена парапанкреатична гідрофільність.

Таким чином, гострозапальний процес у підшлунковій залозі характеризується не тільки змінами структури, але і системними компенсаторними порушеннями, змінами ліпідного профілю в напрямку модифікації ХС ЛПНЩ, що, безумовно, має залежність від етіологічного чинника.

Висновки

1. Перебіг гострого набрякового панкреатиту та загострення хронічного панкреатиту супроводжується дизрегуляцією ліпідного обміну і підвищенням показників системної запальної відповіді.

2. Гострий біліарний панкреатит супроводжується сильнішою системною запальною реакцією за рівнем С-реактивного протеїну (p=0,027), суттєвими дисліпідемічними розладами (зменшенням холестерин ліпопротеїдів високої щільності, зростанням холестерин ліпопротеїдів низької щільності).

3. Структурні зміни за алкогольного гострого панкреатиту характеризуються помірно вира-

женою запальною реакцією паренхіми, парапанкреатичною гідрофільністю (ВШ=3,95, 95 % ДІ=1,14-13,7) та появою дрібних кіст. Біліарний гострий панкреатит асоціює з більшою частотою гострозапальних змін структури: зниженням ехогенності та її неоднорідністю (ВШ=4,89, 95 % ДІ=1,31-18,3).

Перспективи подальших досліджень.

Встановлення особливостей ліпідограми за гострого і хронічного панкреатиту з урахуванням етіологічного чинника і статі.

Література

1. Бабінець Л.С. Хронічний панкреатит: діагностика і лікування, алгоритми динамічного спостереження лікарем загальної практики – сімейної медицини на засадах доказової медицини / Л.С. Бабінець // "Здоров'я України". – 2012. – № 1 (23). – С. 61-63.
2. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. / О.І. Мітченко, М.І. Лутай, Є.П. Свіщенко [та ін.] // Нов. мед. і фармації. – 2011. – № 19 (391). – С. 11-15.
3. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 №297 "Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Хірургія" / МОЗ. – К.: МОЗ, 2010. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html.
4. Проект наказу МОЗ України "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті". Хронічний панкреатит. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах / М.К. Хобзей, Н.В. Харченко, О.М. Ліщишина [та ін.] // МОЗ. – К.: МОЗ, 2013. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn_20130903_0.html.
5. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту: Метод. рекомендації / МОЗ України, Укр. центр наук.-метод. інформації та патент.-ліценз. роботи; Укл. Фомін П.Д. та ін. – К., 2012. – 80 с.
6. Христич Т.М. Хронічний панкреатит: що в імені твоєму? (збірка основних статей 2003-2013 рр.) / за ред. Шестакової К.Г., Кузик Ф.В., Телекі Я.М. – Чернівці: Книги-XXI, 2013. – 320 с.
7. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / Peter A Banks, Thomas L Bollen, Christos Dervenis [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 102-111.
8. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, G. Uomo, A. Zerbi [et al. on behalf of Italian Association for the Study of the Pancreas Study Group] // Dig. Liver Dis. – 2008. – Vol. 40 (10). – P. 803-808.
9. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al. on behalf of Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19 (44). – P. 7930-7946.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) / Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 25. – P. 3143-3421.
11. Hubbard A.K. Intercellular adhesion molecule1 (ICAM1) expression and cell signaling cascades / A.K. Hubbard, R. Rothlein // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol. 28, № 9. – P. 1379-1386.
12. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2010. – Vol. 42, Suppl 6. – P. 381-406.
13. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / B. Lindkvist // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19 (42). – P. 7258-7266.
14. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A.V. Biankin, M.R. Oliver [et al.] // Med. J. Aust. – 2010. – Vol. 19 (3). – P. 461-467.
15. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – CD006302.
16. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis / A. Hoffmeister, J. Mayerle, C. Beglinger [et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)] // Z. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 50. – S. 1176-1224.
17. Vaday G.G. Extracellular matrix moieties, cytokines, and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation / G.G. Vaday, O. Lider // J. Leukoc. Biol. – 2000. – Vol. 67, № 2. – P. 149-159.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ С УЧЁТОМ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ

И.С. Билык, С.И. Иващук

Резюме. В статье изложены результаты исследования структурного состояния поджелудочной железы, обмена липидов и системного воспалительного ответа с учётом этиологического фактора и пола у больных с острым панкреатитом и обострением хронического панкреатита. Установлено, что билиарный острый панкреатит сопровождается более сильной системной воспалительной реакцией согласно уровню С-реактивного протеина ($p=0,027$) и существенными дислипидемическими расстройствами. Структурные изменения при алкогольном остром панкреатите характеризуются умеренно выраженной воспалительной реакцией паренхимы, парапанкреатической гидрофильностью и появлением мелких кист. Билиарный острый панкреатит ассоциируется с большей частотой острозапальных изменений структуры поджелудочной железы: снижением эхогенности и её неоднородностью. Следовательно, на фоне общих дислипидемических расстройств и системной воспалительной реакции при остром панкреатите или обострении хронического панкреатита, имеют место отличия в степени их выраженности и структурных изменениях поджелудочной железы, в зависимости от этиологических факторов.

Ключевые слова: панкреатит, воспаление, липиды, сонография.

STRUCTURAL CHANGES OF THE PANCREAS IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS CONSIDERING THE LIPID PROFILE*I.S. Bylik, S.I. Ivashchuk*

Abstract. The results of the study of the structural changes of pancreas, lipid metabolism and systemic inflammatory response considering the etiological factor and gender of patients with acute pancreatitis and exacerbation of chronic pancreatitis are presented in the article. It was estimated, that acute biliary pancreatitis is accompanied by a stronger systemic inflammatory response according to the level of C-reactive protein ($p=0.027$) and significant dyslipidemic disorders. The structural changes of the pancreas during acute alcoholic pancreatitis are characterized by a moderate inflammatory reaction of the parenchyma, parapancreatic hydrophily and the appearance of small cysts. Biliary acute pancreatitis is associated with a greater frequency of acute inflammatory changes of the pancreas structure: the decrease in echogenicity and its heterogeneity. Thus, there are differences in the degree of severity and structural changes of pancreas, depending on etiological factors, within the context of dyslipidemic disorders and systemic inflammatory response of acute pancreatitis or exacerbation of chronic pancreatitis.

Key words: pancreatitis, inflammation, lipids, sonography.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Р.І. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 1 (77). – P. 3-7

Надійшла до редакції 11.01.2016 року