

# Клініко-морфологічні варіанти хронічного панкреатиту: основні патогенетичні ланки, діагностичний алгоритм та обґрунтування принципів лікування хворих

О. О. Крилова

Інститут гастроентерології НАМН України, Дніпропетровськ, Україна

## КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, клініко-морфологічні форми, діагностика, лікування, патогенез, алгоритм

Хронічний панкреатит (ХП) стійко посідає одне з перших місць у структурі захворювань органів травлення, уражає осіб працездатного віку та належить до числа найбільш складних для вивчення захворювань травної системи, що пояснюється об'єктивними труднощами його діагностики та недостатньою ефективністю існуючих методів лікування [1, 2, 3, 4].

Увагу багатьох дослідників привертає ця патологія, однак на сьогоднішній день ще є багато питань щодо розвитку та перебігу клініко-морфологічних форм ХП, а саме: обструктивного, кальцифікуючого, фіброзно-паренхіматозного та ХП, ускладненого утворенням псевдокісти.

В ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» згідно з планом НДР виконувались науково-дослідні роботи «Вивчити механізми розвитку ускладнень хронічного панкреатиту і розробити методи діагностики і хірургічного лікування з використанням малоінвазивних технологій», 2008–2010 рр. (ВН.25.01.001.08, № 0107U012136) та «Вивчити механізми розвитку фібротичних процесів при хронічному панкреатиті та удосконалити технології їх хірургічної корекції», 2011–2013 рр. (ВН.25.01.001.11, № 0111U001065), в яких вивчали роль медіаторів запалення, маркерів фіброгенезу й панкреатолітазу, процесів апоптозу при клініко-морфологічних формах ХП, визначали предиктори прогресування фіброзних змін, утворення кальцинатів/кальцифікатів та на основі факторного та кореляційного аналізу отриманих даних розробили діагностичний алгоритм клініко-морфологічних форм ХП.

**Мета дослідження** — на підставі вивчення ролі імунно-морфологічних факторів, оксидативного стресу в прогресуванні фіброзування та каменеутворення підшлункової залози (ПЗ) визначити основні патогенетичні ланки та розробити діагностичний алгоритм різних клініко-морфологічних варіантів ХП.

**Матеріал дослідження.** Під спостереженням знаходилось 210 хворих на ХП, яким проводили комплексне обстеження з подальшим вибором консервативного, а в ряді випадків — оперативного лікування, в умовах клініки ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за період з 2006 по 2012 рр.

Серед обстежених було 169 чоловіків і 41 жінка, вік пацієнтів коливався від 26 до 72 років, середній вік склав (47,3±0,7) років. Співвідношення жінок і чоловіків — 1:4,1.

Відповідно до Марсельсько-Римської класифікації 1998 р., пацієнти (210 осіб) були розподілені на 4 клінічні групи: I групу склали 26 хворих (12,4%) на обструктивну форму

ХП, II — 56 пацієнтів (26,7%) з кальцифікуючою, III — 78 хворих (34,1%) з фіброзно-паренхіматозною формою, IV — 50 пацієнтів (23,8%) з ХП, ускладненим псевдокістою.

**Методи дослідження** — загальноклінічні, інструментальні (ЕГДС, ЕРХПГ, рентгенографія, КТ, ультразвукові), функціональні (зондування шлунка та дуоденальне зондування), морфологічні (визначення ступенів фіброзу ПЗ, апоптичних нуклеаз, морфометрія), біохімічні (визначення показників ПОЛ і АОЗ, молекул середньої маси (МСМ), продуктів синтезу колагену — ОПБЗ та ГК), імунологічні (імуноферментний для визначення в крові рівнів інтерлейкінів TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, REG-1 $\alpha$ , лактоферину, фекальної еластази-1), методи аналізу імунного статусу та неспецифічної резистентності організму), мікробіологічні (визначення мікробної контамінації шлункового вмісту та протоків ПЗ). Застосовували методи статистичного аналізу.

**Результати дослідження.** У всіх хворих вивчалися фактори ризику розвитку різних клініко-морфологічних форм ХП та якість життя; проведена оцінка можливостей сучасних методів діагностики різних клініко-морфологічних форм ХП; визначені морфологічні особливості ПЗ, роль системи ПОЛ-АОЗ у прогресуванні клініко-морфологічних форм ХП та особливості ліпідного спектру крові хворих; вивчені діагностичні можливості маркерів запалення, фіброзу, каменеутворення, апоптозу при клініко-морфологічних формах ХП; розроблений діагностично-лікувальний алгоритм ХП з урахуванням факторів прогресування захворювання та оцінена його ефективність у поліпшенні клінічного перебігу захворювання та якості життя хворих.

В результаті виконання роботи встановлено, що активність фіброзних процесів (TGF- $\beta$ 1) вища у хворих з більш тривалим анамнезом захворювання на тлі зниження рівня білка-рецептора апоптозу — CD95. Рівень прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ ) вищий у хворих з порушенням відтоку панкреатичного секрету та псевдокістами ПЗ. Встановлено, що для хворих на фіброзно-паренхіматозний ХП та ускладнений псевдокістою характерна дисфункція клітинного імунітету (за формулою імунних розладів — ФРІС), а для хворих на кальцифікуючий ХП — гуморального.

У хворих з різними клініко-морфологічними формами ХП встановлені односпрямовані зміни рівня маркерів каменеутворення — значне підвищення вмісту літостину (REG-1 $\alpha$ ) і лактоферину. Встановлено, що ймовірність каменеутворення висока — при значенні 0,5–1,0 коефіцієнта кальцифікації (REG-1 $\alpha$ /лактоферин), низька — при 1,5 і вище.

Визначено можливості сучасних методів діагностики клініко-морфологічних форм ХП та встановлена найбільша чутливість в діагностиці структурних змін ПЗ методу КТ. Показано, що для діагностики кальцифікуючого та ускладненого псевдокістою ХП ефективним є застосування УЗД, а для діагностики інших форм ХП необхідно додатково застосовувати КТ та, при необхідності, ЕРХПГ. В оцінці фіброзних змін ПЗ при ХП встановлена важлива відповідність показників УЗД даним морфологічних досліджень ПЗ: за показником ділянок фіброзу паренхіми залози (FS) і показником щільності паренхіми (g).

Показано, що діють різні механізми апоптозу в екзо- та ендокринній частинах ПЗ — проапоптична протеаза ДНК-ази І експресується в цитоплазмі ацинарних клітин, а ендонуклеаза-G — в інсулярних клітинах і в епітелію про-

ток. Раннім маркером апоптозу є транслокація ДНК-ази І з цитоплазми в ядро ацинарної клітини.

Визначені маркери прогресування ХП: значення коефіцієнту кальцифікації (REG 1a/лактоферин) 0,5–1,0, транслокація ДНК-ази І з цитоплазми в ядро ацинарної клітини, активація колагеноутворення (зниження відношення ОПбзв/ГК нижче 0,5), зростання рівня активаторів фіброзу (TGF-β1, TNF-α), інтенсифікація процесів ПОЛ (МДА).

В результаті факторного та кореляційного аналізу отриманих даних та з метою розробки діагностичного алгоритму сформульовані основні патогенетичні ланки різних форм ХП (рис. 1–4). Факторний аналіз дозволив дослідити взаємозалежності між змінними і інтерпретувати «природу» чинників, які вносять основний внесок в пояснення варіативності змінних вибірки.



Рис. 1. Патогенез обструктивного хронічного панкреатиту.

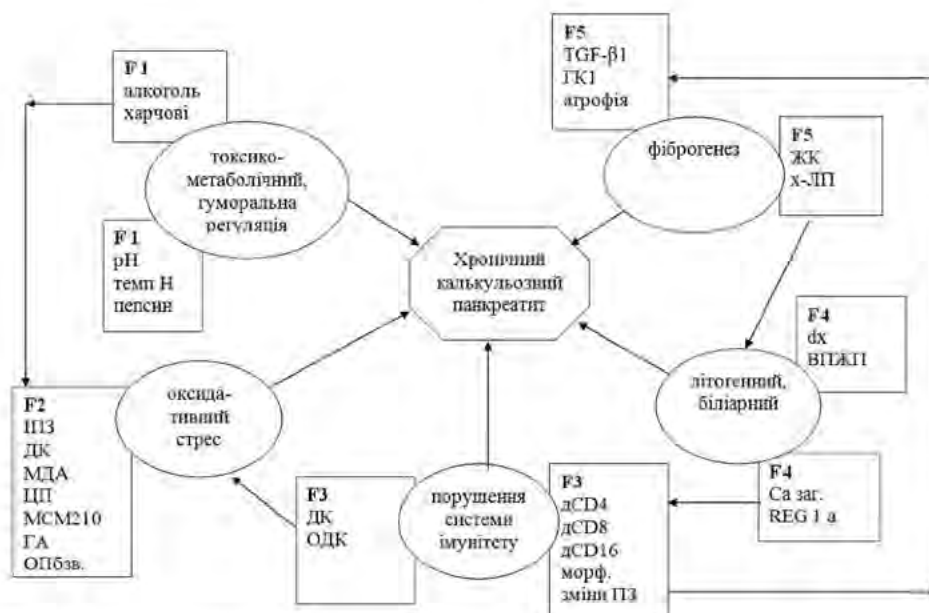


Рис. 2. Патогенез кальцифікуючого хронічного панкреатиту.



Рис. 3. Патогенез фіброзно-паренхіматозного хронічного панкреатиту.



Рис. 4. Патогенез хронічного панкреатиту, ускладненого псевдокістою.

У хворих I групи (обструктивний панкреатит) чотири фактори пояснюють близько 59% загальної дисперсії.

Перший фактор корелює, головним чином, з показниками, які відображають порушення біліарної системи, рівноваги процесів ПОЛ-АОЗ та активацію гуморальної ланки імунітету. Так, при жовчнокам'яній хворобі визначається рефлюкс жовчі в панкреатичну протоку, що поряд з дисбалансом в системі ПОЛ-АОЗ призводить до запалення та пошкодження тканини ПЗ.

Об'єм дуодено-панкреатичного рефлюксу впливає на ступінь окиснювального пошкодження. Тривала експозиція рефлюксату веде до фіброзу ПЗ. Виникає замкнуте «порочне коло», тобто — взаємовплив імунних факторів, показників ПОЛ-АОЗ, порушень біліарного тракту в розвитку та перебігу ХП (ОПбзв, ГА, МСМ, ПОЛ-АОЗ, холестаза, Са,  $r=0,63-0,95$ ,  $p=0,0008-0,05$ ).

Другий за значимістю фактор — токсико-метаболический: харчові навантаження, шкідливі речовини та токсини безпосередньо впливають на ацинарні клітини, порушують клітинний метаболізм, з наступним накопиченням ліпідів у цитоплазмі ацинарних клітин, що веде до жирової дегене-

рації, некрозу клітин і поширення фіброзу. Наростає ендогенна інтоксикація, від рівня якої (МСМ  $r=0,78$ ,  $p=0,01$ ), метаболічних змін х-АЛП ( $r=0,76$ ,  $p=0,03$ ), Са ( $r=0,73$ ,  $p=0,028$ ) та порушень АОЗ (СОД  $r=0,77$ ,  $p=0,04$ ) залежали значні структурні зміни ПЗ, які виявлялись при ЕРХПГ, КТ чи УЗД. Розвивається перипротоковий фіброз і, відповідно, дилатація проток. Фіброз тканини ПЗ з утворенням рубців в перидуктальній ділянці призводить до обструкції проток. Повна та тривала обструкція призводить до атрофії та фіброзу [5].

Третій фактор — імунний: в результаті токсичної дії речовин пошкоджуються ацинарні клітини, активується запальний процес з наростанням вмісту прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ ), протизапальних (IL-10) та профібротичних (TGF- $\beta$ 1), що в свою чергу приводить до активації зірчатих клітин з подальшою продукцією ними екстрацелюлярного матриксу з переважанням колагену, що призводить до заміни функціональної паренхіми залози на фіброзну тканину ( $r=0,79-0,82$ ,  $p=0,001-0,03$ ).

Четвертий фактор — оксидативний стрес: різноманітні ксенобіотики (Са  $r=0,73$ ,  $p=0,028$ ) при їх метаболізмі викликають оксидативний стрес в тканині ПЗ (МДА  $r=0,79$ ,

$p=0,003$ ), що призводить до пошкодження клітин та органу ( $r=0,56$ ,  $p=0,007$ ), особливо при порушенні харчування ( $r=0,72$ ,  $p=0,001$ ). Підвищення рівня продуктів ПОЛ (МДА  $r=0,62$ ,  $p=0,04$ ) крові («оксидативний стрес») веде до запалення та пошкодження тканини ПЗ та в остаточному рахунку — до фіброзу ПЗ.

В розвитку різних форм ХП мають значення ті ж самі фактори: токсико-метаболічний, біліарний, імунний, оксидативний стрес, але існують відмінності.

У хворих II групи (кальцифікуючий панкреатит) виявлена найбільша кількість факторів — 5 (рис. 2), що підтверджує отримані на підставі комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження дані про те, що найбільш несприятливою за перебігом і прогнозом є кальцифікуюча форма ХП. П'ять факторів пояснюють близько 58,4 % загальної дисперсії.

На перше місце за значимістю виходить токсико-метаболічний фактор, який додатково включає ще й порушення гуморальних механізмів регуляції діяльності ПЗ. В сукупності з другим фактором (оксидативний стрес) та третім (порушення імунної системи) та порушеннями в біліарній системі (четвертий фактор) ці зміни призводять до ак-

тивації каменеутворення (Ca заг., REG 1 а). На фоні наростання явищ холестазу та метаболічних порушень посилюються процеси фіброзування паренхіми ПЗ (п'ятий фактор).

У хворих III групи (фіброзно-паренхіматозна форма ХП), аналогічно I групі, виявлено 4 фактори, які пояснюють 50,8 % дисперсії: на першому місці визначається токсико-метаболічний фактор, на другому — порушення системи імунітету та гуморальної регуляції діяльності ПЗ, що викликає оксидативний стрес (третій фактор). Всі ці зміни поряд з порушеннями біліарної системи (четвертий фактор) призводять до ушкодження паренхіми ПЗ. Про високу ймовірність каменеутворення свідчить REG-1а, який є складовою четвертого фактору.

Найменшу кількість факторів встановлено у хворих IV групи — 3 фактори: біліарний, порушення системи імунітету, оксидативний стрес, що пояснюють 37,1 % дисперсії. Це співпадає з даними про нетривалий анамнез захворювання у пацієнтів цієї групи та розвитком псевдокіст після перенесеного гострого панкреатиту.

На основі проведених досліджень та даних факторного аналізу удосконалено діагностичний алгоритм для хворих на ХП (рис. 5).



Рис. 5. Алгоритм діагностики клініко-морфологічних форм хронічного панкреатиту.

Запроваджений діагностичний алгоритм при максимальній інформативності отриманих даних дозволяв оцінити патофізіологічні особливості функціональних та органічних порушень ПЗ у хворих на ХП, скоротити термін перебування в стаціонарі та вибрати патогенетично обґрунтований метод лікування.

Визначено групу хворих з постійним та інтермітуючим больовим синдромом внаслідок обструкції на різних рівнях протокової системи ПЗ, з розвитком ускладнень, які не могли бути усуненими консервативними методами та підлягали оперативному лікуванню. При обструктивному ХП лікування хворих направлено на усунення причини обструкції, що досягається тільки хірургічними методами. Потребують

лікування в хірургічному відділенні також пацієнти з ХП, ускладненим утворенням псевдокісти, яким на першому етапі лікування проводилась гастро-/дуоденоцистостомія або черезшкірна пункція псевдокісти, а далі виконувалось оперативне втручання. Оперативне лікування хворих на ХП було загалом спрямоване на поліпшення відтоку панкреатичного соку з протоки або на резекцію ураженого органу.

Тактика консервативного лікування пацієнтів з ХП представляла собою застосування добре відпрацьованої базисної комплексної терапії, метою якої було купіювання загострення захворювання, хронічного больового синдрому, екзокринної/ендокринної недостатності ПЗ, корекція обмінних порушень та ускладнень. Застосовувались анальгетики,

нестероїдні протизапальні препарати, ферментні препарати, М-холінолітики, антациди, середньоланцюгові тригліцериди. Для забезпечення анальгетичної дії ферментних препаратів, «функціонального спокою» ПЗ і для зменшення інактивації ферментів під дією шлункового соку призначали  $H_2$ -блокатори рецепторів гістаміну або блокатори протонної помпи. У хворих з гіперферментним ХП для створення функціонального спокою ПЗ, корекції ферментно-інгібіторного дисбалансу призначали блокатори панкреатичної секреції (соматостатин, даларгін). У пацієнтів з проявами ендокринної недостатності ПЗ обмежували вживання вуглеводів, призначали інсулін (при необхідності).

Крім базисної терапії застосовувалось лікування, яке було направлено на нормалізацію порушень імунної системи, ліквідацію оксидативного стресу, гальмування фіброзних процесів.

Для імюнокорекції, підвищення адаптаційного потенціалу організму, зниження рівня прозапальних цитокінів та цитокінів, що відповідають за фіброзування паренхіми ПЗ, хворим на ХП додатково до базисного лікування призначали аутоцитокінотерапію по розробленій нами схемі.

Для нормалізації стану системи ПОЛ-АОЗ, глутатіону та в кінцевому випадку як антифіброзний агент, застосо-

ували глутаргін, жиророзчинні вітаміни та мікроелементи. Крім того, для купіювання больового синдрому призначали вихркове імпульсне магнітне поле (ВІМП) із впливом на проєкцію ПЗ та БАТ по 5–15 хвилин курсом 10–15 сеансів.

Аналіз результатів використання даних принципів лікування у віддаленому періоді у 34 хворих дозволив встановити його клінічну ефективність, зокрема, хороші і задовільні результати в основній групі хворих склали 94,1% і в 1,2 рази були вищими від групи порівняння. Включення в лікувальний комплекс хворих на ХП аутоцитокінів, глутаргін та ВІМП дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок корекції цитокінового профілю (зниження рівня TGF- $\beta$ 1,  $p < 0,05$ , REG-1 $\alpha$ ,  $p < 0,001$ ), показників ліпероксидації (зниження концентрації субстратів ПОЛ в  $\alpha$ -фазі, ( $p < 0,05$ ), ендогенної інтоксикації (МСМ,  $p < 0,001$ ), оптимізації АОЗ, покращення загального стану та якості життя хворих ( $p < 0,05$ ). Проведене за розробленою методикою лікування дозволило одержати позитивний ефект у більшості хворих на ХП. Отже, стратегією лікування хворих на ХП повинні бути комплексність з урахуванням клініко-морфологічних змін і можливість впливу на основні ланки патогенезу захворювання з тим, щоб гальмувати розвиток фіброзних та інших структурних змін ПЗ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Губергриц, Н. Б. Практическая панкреатология / Н. Б. Губергриц. — М.: АТЕ АРТ, 2008. — 319 с.
2. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы: практическое руководство / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. — 736 с.
3. Харченко Н. В. Гастроэнтерология / Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. — К., 2007. — 720 с.

4. Barbu T. Pancreatic diseases in 2008: what are the burning issues? / T. Barbu, A. Andren-Sandberg. — Cluj-Napoca: Casa Carlii de Stiinta, 2008. — 266 p.

5. Pancreatic duct obstruction itself induces expression of smooth muscle actin in pancreatic stellate cells / S. Kishi, Y. Takeyama, T. Ueda [et al.] // Journal of Surgical Research. — 2003. — Vol. 114. — P. 6–14.

УДК 616.37-002+572.7/616-072.7+616-082

### КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ВАРІАНТИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ: ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ, ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ТА ОБґРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ

О. О. Крылова

Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, Днепропетровск, Украина

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, клініко-морфологічні форми, діагностика, лікування, патогенез, алгоритм

Обстежено 210 хворих на різні клініко-морфологічні форми хронічного панкреатиту. Вивчено роль імунно-морфологічних факторів, оксидативного стресу в прогресуванні фіброзування та каменеутворення підшлункової залози, визначені основні патогенетичні ланки захворювання та розроблено діагностичний алгоритм різних клініко-морфологічних варіантів хронічного панкреатиту. Проведено лікування хворих із застосуванням додатково до базисної терапії аутоцитокінів, глутаргін та вихрального імпульсного магнітного поля, що дозволило підвищити ефективність лікування за рахунок корекції цитокінового профілю, показників ліпероксидації, ендогенної інтоксикації, оптимізації АОЗ, покращення загального стану та якості життя хворих.

УДК 616.37-002+572.7/616-072.7+616-082

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА: ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

А. А. Крылова

Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, Днепропетровск, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, клинико-морфологические формы, диагностика, лечение, патогенез, алгоритм

Обследовано 210 больных с различными клинико-морфологическими формами хронического панкреатита. Изучена роль иммуно-морфологических факторов, оксидативного стресса в прогрессировании фиброзирования и камнеобразования поджелудочной железы, определены основные патогенетические звенья заболевания и разработан диагностический алгоритм различных клинико-морфологических вариантов хронического панкреатита. Проведено лечение больных с применением дополнительно к базисной терапии аутоцитокінов, глутаргін та вихрального імпульсного магнітного поля, що дозволило підвищити ефективність лікування за рахунок корекції цитокінового профілю, показателів ліпероксидації, ендогенної інтоксикації, оптимізації АОЗ, покращення загального стану та якості життя хворих.

### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL VARIANTS OF CHRONIC PANCREATITIS: BASIC PATHOGENETIC LINKS, DIAGNOSTIC ALGORITHM AND PRINCIPLES OF TREATMENT

O. O. Krylova

Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, clinical and morphological forms, diagnostics, treatment, pathogenesis, algorithm

210 patients with various clinical and morphological forms of chronic pancreatitis were examined. We studied the role of immunomorphological factors of oxidative stress in the progression of fibrosis and pancreatic stone formation, defined the basic pathogenetic links of the disease and developed the diagnostic algorithm for different morphological variants of chronic pancreatitis. Therapy of patients, in addition to the basic treatment, included autocytoamines, glutargin and vortex pulse magnetic field, thus improving the effectiveness of treatment by correcting the cytokine profile, indicators of peroxidation of endogenous intoxication, improving the overall condition and quality of life of patients.