



ШЕВЧЕНКО Б.Ф., БАБІЙ О.М., ТАТАРЧУК О.М., МАКАРЧУК В.А., КУДРЯВЦЕВА В.Є.
ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», м. Дніпро, Україна

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Резюме. Мета: визначити особливості функціонального стану підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит залежно від стадії фіброзної трансформації та активності запалення її паренхіми. **Матеріали та методи.** Проведено зіставлення доопераційних результатів лабораторних обстежень із даними морфологічних досліджень біоптатів підшлункової залози, отриманих під час хірургічного втручання у 88 пацієнтів, оперованих з ускладненнями хронічного панкреатиту. За даними морфологічних досліджень біоптатів підшлункової залози ранній фіброз (I–II ступінь) паренхіми підшлункової залози діагностовано в 31 (35,2 %) пацієнта, пізній (III–IV ступінь) — у 57 (64,8 %). **Результати.** Активне запалення паренхіми підшлункової залози при ранньому та пізньому її фіброзі пов'язане зі змінами в панкреатичній секретії та внутрішньоклітинною активацією панкреатичних ферментів, що призводить до самоперетравлення залози і вивільнення цих ферментів у кров з ацинарних клітин, що й підтверджується вірогідним збільшенням у крові активності трипсину та амілази, порівняно з неактивним запаленням. При пізньому фіброзі підшлункової залози зниження рівня фекальної еластази-1 до ($161,7 \pm 4,8$) мкг/г відмічено в 73,9 % хворих. Кореляційний аналіз показав, що з прогресуванням фіброзної трансформації підшлункової залози відбувається порушення вуглеводного обміну — пряий кореляційний зв'язок із глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,496$; $p = 0,05$), а саме виникнення ендокринної секреторної недостатності.

Наукововизна. Вивчено функціональний стан підшлункової залози залежно від активності запалення та стадії фіброзної трансформації її паренхіми при хронічному панкреатиті. Установлено, що активне запалення паренхіми підшлункової залози супроводжується значною активацією панкреатичних ферментів (вірогідне збільшення в крові активності трипсину та амілази), яка призводить до прогресування фіброзної трансформації підшлункової залози при хронічному панкреатиті. **Висновки.** Прогресування фіброзної трансформації паренхіми підшлункової залози при хронічному панкреатиті призводить до погіршення екзокринної функції підшлункової залози, що визначено зниженням рівня фекальної еластази-1 при пізньому фіброзі підшлункової залози, та до погіршення ендокринної функції підшлункової залози, що проявляється порушенням глікемії натще як при ранньому, так і при пізньому фіброзі підшлункової залози, розвитком панкреатогенного цукрового діабету II типу при ранньому фіброзі підшлункової залози, інсулінорезистентністю і розвитком цукрового діабету I типу при пізньому фіброзі підшлункової залози.

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, ступінь фіброзу, активність запалення, екзокринна функція, ендокринна функція.

Адреса для листування з авторами:

Бабій О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
лабораторія імунології та мікробіології,
пр. ім. Газети «Правда», 96, м. Дніпро, Україна
E-mail: gastrodnepr@i.ua

© Шевченко Б.Ф., Бабій О.М., Татарчук О.М.,
Макарчук В.А., Кудрявцева В.Є., 2016
© «Гастроентерологія», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» «Вивчити механізми розвитку фібротичних процесів при хронічному панкреатиті та удосконалити технології їх хірургічної корекції», номер держреєстрації 0111U001065.

Вступ

Одним із ускладнень хронічного панкреатиту (ХП) є порушення як екзокринної, так і ендокринної функцій підшлункової залози (ПЗ) [1].

Панкреатичні зірчасті клітини відіграють важливу роль у регуляції нормального стану позаклітинного матриксу в ПЗ шляхом підтримання балансу між синтезом та деградацією його компонентів [2]. Профіброгенні стимули, такі як метаболіти етанолу, окисний стрес та різні цитокіни, запускають процес активації панкреатичних зірчастих клітин. Це процес загоєння після травми ПЗ, що не є патологічним [3]. Повторні епізоди пошкодження тканин (при ХП) і безперервна стимуляція панкреатичних зірчастих клітин профіброгенними стимулами можуть призвести до стійкої активації цих клітин і панкреатичного фіброзу, що сприятиме розвитку органної недостатності при ХП [4, 5].

Внутрішньосекреторна недостатність ПЗ може проявлятися від прихованих ознак (порушення толерантності до глюкози) до маніфестації вторинного цукрового діабету. Інсулінова недостатність зазвичай відповідає тривалості захворювання. Так, у хворих із тривалістю ХП понад 4 роки відмічається порушення толерантності до глюкози, у 40 % хворих розвивається цукровий діабет, а через 10–12 років — вже в до 90 % хворих, серед яких майже в 50 % випадків — цукровий діабет I типу [1, 6, 7].

Транзиторна гіперглікемія розвивається у зв'язку з набряком ПЗ та інгібуючим впливом трипсину (його вміст у крові зростає при гострому панкреатиті та загостренні ХП) на продукцію інсуліну [8].

При гіперінсулінемії, що є наслідком інсулінорезистентності, тривалий час у крові може підтримуватися нормальний вміст глюкози (нормоглікемія) при збереженій здатності клітин острівцевого апарату адекватно реагувати на гіперглікемію [9]. Але прогресуючий фіброз паренхіми ПЗ із запальними та дегенеративними змінами при ХП сприяє виникненню секреторної недостатності, призводить до зменшення кількості β -клітин острівків Лангерганса та зниження секреції інсуліну з наступним розвитком порушення толерантності до глюкози та виникненням цукрового діабету II типу [10].

При прогресуючому порушенні інкреторної функції ПЗ значно уповільнюється ранній секреторний викид інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози у крові. При цьому перша фаза секреції (швидка), що полягає у звільненні везикул із накопиченим інсуліном, фактично відсутня; друга фаза секреції (повільна) настає у відповідь на стабільну гіперглікемію постійно, у тонічному режимі, і, незважаючи

на надлишкову секрецію інсуліну, рівень глікемії на фоні інсулінорезистентності не нормалізується [11].

Передчасний екзоцитоз — передчасне вивільнення переважно незрілих везикул β -клітин ПЗ, проінсулін якої недостатньо сформований для ферментативного розщеплення з утворенням С-пептиду та активного інсуліну, що стає можливим унаслідок підвищеної апоптотичної активності ацинарних клітин при ХП [9].

Отже, визначення функціонального стану ПЗ у хворих на ХП є поширеною тематикою, про що свідчать численні публікації, більшість з яких висвітлює даний стан ПЗ залежно від тривалості захворювання.

Однак вивчення функціонального стану ПЗ залежно від активності запалення та стадії фіброзної трансформації її паренхіми при ХП не проводилось, що є актуальною темою для даного дослідження.

Мета дослідження: визначити особливості функціонального стану ПЗ у хворих на ХП залежно від стадії фіброзної трансформації та активності запалення її паренхіми.

Матеріали та методи

У 88 пацієнтів (чоловіків — 70 (79,5 %), жінок — 18 (20,5 %)) віком 26–76 років (у середньому $47,5 \pm 3,1$ року), оперованих з ускладненнями ХП у відділенні хірургії органів травлення інституту, проведено зіставлення доопераційних результатів лабораторних обстежень із даними морфологічних досліджень біоптатів ПЗ, отриманих під час хірургічного втручання.

Для морфологічної оцінки ступеня фіброзу та активності запалення паренхіми ПЗ при ХП за методикою М. Stolte [12] проводили дослідження біоптатів із головки, тіла та хвоста ПЗ, отриманих під час операцій. Біоптати фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації та заливали у парафін. Гістологічні зрізи товщиною 3–5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином за методом Малорі в модифікації Слінченка.

Методом комп'ютерної морфометрії визначали площу фіброзної тканини щодо загальної площі біоптату. Морфометрію біоптатів проводили за допомогою програмного забезпечення Image J 1.45S (National Institutes of Health, США).

З метою біохімічного дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ у сироватці крові пацієнтів визначали активність панкреатичних ферментів — α -амілази (набір фірми «Фелісит-діагностика»), ліпази — за методом Логінова, трипсину — за методом Ерлангера у модифікації Шатерникова. Для аналізу стану ендокринної функції ПЗ визначали концентрацію глікозилизованого гемоглобіну (GHb) за допомогою набору фірми Lachema і глюкози — набору фірми Eli Tech. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Визначення показника інсулінорезистентності проводили за допомогою індекса НОМА-ІR, що розраховували за формулою:

$$\text{НОМА-ІR} = \text{глюкоза натщесерце (ммоль/л)} \times \text{інсулін натщесерце (мкОд/мл)} / 22,5.$$

При імунологічному дослідженні інкреторної функції ПЗ визначали рівень інсуліну та С-пептиду в сироватці крові методом кількісного імуоферментного аналізу (ІФА) за допомогою діагностичних тест-наборів DRG International, Inc. (Німеччина) відповідно до інструкції виробника. Результати дослідження інсуліну визначали в мкОд/мл, С-пептиду — у нг/мл.

Визначення стану зовнішньосекреторної функції ПЗ проводили шляхом виявлення рівня фекальної еластази-1 (FE-1) методом кількісного ІФА за допомогою методу ELISA, набір фірми BioServ, Diagnostics (Німеччина). У нормі — більше 200 мкг/г випорожнень, легкий ступінь екзокринної недостатності ПЗ — 100–200 мкг/г випорожнень, тяжкий ступінь екзокринної недостатності ПЗ — менше 100 мкг/г випорожнень.

Усі вихідні дані для оптимізації математичної обробки вводили в базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS13.0 для Windows. Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різниця вважалася вірогідною, якщо досягнутий рівень значущості (p) був нижче 0,05. Кореляційний аналіз виконували за Пірсоном і Спірменом (залежно від того, в яких шкалах виражені дані).

Результати

У 88 пацієнтів було виконано такі оперативні втручання: у 27 (30,7 %) — симптоматичні операції як перший етап хірургічного лікування (зовнішнє

дренування псевдокіст, ендоскопічні стентування гепатопанкреатобіліарної системи, обхідні анастомози та ін.), у 24 (27,3 %) — дреноуючі операції (цистогастро-, цистоеюно-, цистопанкреато-, панкреатоєюностомії), у 37 (42,0 %) — резекційно-дреноуючі (операції Фрея, Бегера, Бернська операція) і резекційні (проксимальні та дистальні резекції ПЗ).

За даними морфологічних досліджень біоптатів ПЗ I ступінь фіброзу виявлений у 12 (13,6 %), II — у 19 (21,6 %), III — у 19 (21,6 %), IV — у 38 (43,2 %) випадках. Ранній фіброз (I–II ступінь) паренхіми ПЗ діагностовано в 31 (35,2 %) пацієнта, пізній (III–IV ступінь) — у 57 (64,8 %) пацієнтів.

Результати досліджень біохімічних показників крові в пацієнтів із ХП при фіброзній трансформації ПЗ з урахуванням активності запалення подано в табл. 1.

Дані табл. 1 вказують, що при II та IV ступені фіброзної трансформації ПЗ на тлі активного запалення відбувалося збільшення активності панкреатичних ферментів порівняно з фіброзною трансформацією ПЗ при неактивному запаленні: для α-амілази — на 122 % (p < 0,05) та 283 % (p < 0,001), для ліпази — на 15 % та 24 % (p < 0,01) і для трипсину — на 39 % (p < 0,05) та 106 % (p < 0,001) відповідно.

Порівняння результатів біохімічних досліджень сироватки крові в пацієнтів із ХП на ранніх (I–II) та пізніх (III–IV) ступенях фіброзної трансформації ПЗ подано в табл. 2.

Дані табл. 2 показують, що в умовах раннього фіброзу ПЗ при активному запаленні її паренхіми активність α-амілази була вище на 55 % (p < 0,05), трипсину — на 25 % (p < 0,05), а при пізньому фіброзі відповідно до цих ферментів — на 170 % (p < 0,001) і 71 % (p < 0,05) порівняно з неактивним запаленням.

Серед показників екзокринної функції ПЗ відзначено зниження рівня FE-1 до (186,0 ± 19,5) мкг/г при фіброзі I ступеня, до (162,80 ± 12,86) мкг/г — при фіброзі II ступеня, до (157,00 ± 22,55) мкг/г — при фі-

Таблиця 1 — Біохімічні показники крові в пацієнтів із ХП на етапах фіброзної трансформації паренхіми ПЗ з урахуванням активності запалення (M ± m)

Показники, од. виміру	Контроль (n = 20)	I ступінь фіброзу (n = 12)	II ступінь фіброзу (n = 19)	III ступінь фіброзу (n = 19)	IV ступінь фіброзу (n = 38)
		активне/неактивне запалення ПЗ			
α-амілаза, мг/с • л	6,10 ± 0,37 (3,3–8,9)	9,77 ± 1,87	24,47 ± 5,86**	13,75 ± 2,39**	23,84 ± 3,66***
		7,67 ± 1,13	11,01 ± 1,90**·	9,89 ± 1,91*	6,23 ± 0,60··
Ліпаза, нмоль/с • л	1,07 ± 0,05 (0,59–1,55)	1,21 ± 0,11	1,15 ± 0,13	1,06 ± 0,20	1,54 ± 0,08***
		1,08 ± 0,13	1,0 ± 0,2	1,18 ± 0,09	1,24 ± 0,07··
Трипсин, мкмоль/мл • хв	2,50 ± 0,35 (1–4)	7,42 ± 1,12***	9,66 ± 1,08***	7,68 ± 1,64**	11,53 ± 1,55***
		6,18 ± 1,38*	6,95 ± 0,57***·	6,17 ± 0,75***	5,59 ± 0,65***··

Примітки: вірогідність відмінностей між контролем і групами пацієнтів за ступенями фіброзу підшлункової залози: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001 відповідно; вірогідність відмінностей між пацієнтами з активним та неактивним запаленням підшлункової залози: · — p < 0,05; ·· — p < 0,01; ··· — p < 0,001 відповідно.

Таблиця 2 — Біохімічні показники крові в пацієнтів із хронічним панкреатитом при ранньому та пізньому фіброзі паренхіми підшлункової залози на фоні активності її запалення ($M \pm m$)

Показники, од. виміру	Контроль (n = 20)	Ранній фіброз		Пізній фіброз	
		активне запалення (n = 14)	неактивне запалення (n = 17)	активне запалення (n = 19)	неактивне запалення (n = 38)
α -амілаза, мг/с • л	6,10 ± 0,37 (3,3–8,9)	16,07 ± 2,25***	10,38 ± 1,58**	19,92 ± 2,50***	7,38 ± 0,80··
Ліпаза, нмоль/с • л	1,07 ± 0,05 (0,59–1,55)	1,12 ± 0,09	1,13 ± 0,09	1,32 ± 0,13	1,22 ± 0,05*
Трипсин, мкмоль/мл • хв	2,50 ± 0,35 (1–4)	8,44 ± 0,68***	6,73 ± 0,54***	9,85 ± 1,17***	5,75 ± 0,51***,··

Примітки: вірогідність відмінностей між контролем і раннім та пізнім фіброзом на тлі активності запалення підшлункової залози: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,001$ відповідно; вірогідність відмінностей між пацієнтами з раннім та пізнім фіброзом на тлі активності запалення підшлункової залози: · — $p < 0,05$; ·· — $p < 0,01$; ··· — $p < 0,001$ відповідно.**

брозі III ступеня та до (166,17 ± 9,77) мкг/г — при фіброзі IV ступеня. Причому при ранніх (I–II) ступенях фіброзу ПЗ рівень FE-1 (184,4 ± 9,5) мкг/г був вірогідно більшим ($p < 0,05$), ніж при пізніх (III–IV) ступенях фіброзу ПЗ — (161,7 ± 4,8) мкг/г. Вірогідної різниці в рівні FE-1 при активному та неактивному запаленні паренхіми ПЗ у хворих із ХП даних груп не відмічалось.

Установлено обернений кореляційний зв'язок фіброзної трансформації паренхіми ПЗ із рівнем FE-1 ($r = -0,46$, $p = 0,05$), тобто з прогресуванням фіброзної трансформації ПЗ знижується її екзокринна функція.

Результати досліджень ендокринної функції ПЗ у хворих на ХП при ранньому та пізньому ступенях фіброзної трансформації ПЗ подано в табл. 3.

Порушення вуглеводного обміну визначено в 50, 10,5, 31,6 та 42,1 % пацієнтів відповідно при I, II, III і IV ступенях фіброзу ПЗ порівняно з контролем, що проявлялося у вигляді підвищення рівня глюкози крові натще. Взагалі при ранньому фіброзі ПЗ спостерігалось підвищення рівня глюкози натще вище контрольних значень у 25,8 % пацієнтів, а при пізньому — у 38,6 % пацієнтів (табл. 3).

У 8,3, 21, 26,3 та 21,1 % пацієнтів відповідно при I, II, III і IV ступенях фіброзної трансформації ПЗ визначено збільшення рівня ГНб порівняно з контролем. При ранньому фіброзі органа підвищення рівня даного показника визначено в 16,1 % пацієнтів, а при пізньому фіброзі — у 22,8 % пацієнтів порівняно з контролем (табл. 3).

Індекс НОМА-IR у всіх хворих при I, II та III ступенях фіброзу ПЗ був у межах норми та в середньому становив (1,75 ± 0,50), (1,34 ± 0,33) і (1,33 ± 0,19) відповідно порівняно з контрольним значенням — (1,34 ± 0,23). Однак у 76,3 % хворих IV групи він був також у межах норми і становив (1,38 ± 0,17), а у 23,7 % — підвищеним до (3,87 ± 0,32), що вказувало на інсулінорезистентність.

Кореляційний аналіз показав, що з прогресуванням фіброзної трансформації ПЗ відбувається пору-

шення вуглеводного обміну — прямий кореляційний зв'язок із ГНб ($r = 0,496$; $p = 0,05$).

У хворих на ХП із раннім фіброзом ПЗ відмічалась збережена інкреторна функція ПЗ, про що свідчать нормальні значення рівня С-пептиду та інсуліну в сироватці крові. У 31,6 % хворих із III ступенем фіброзу ПЗ рівень С-пептиду був знижений до (0,31 ± 0,38) нг/мл порівняно з контрольними значеннями, що вказувало на зменшення секреторної функції β -клітин ПЗ, тоді як рівень інсуліну в цих хворих був на нижній межі норми.

У 42,1 % хворих із IV ступенем фіброзу ПЗ відмічено знижений рівень С-пептиду до (0,29 ± 0,25) нг/мл. Тобто при пізньому ступені фіброзу ПЗ відмічається зниження рівня С-пептиду в 38,6 % хворих до (0,26 ± 0,04) нг/мл (табл. 4). У 15,8 % хворих із IV ступенем фіброзу ПЗ (тобто в 10,5 % випадків при пізньому фіброзі ПЗ) знижено рівень інсуліну до (1,61 ± 0,19) мкОд/мл проти контрольних значень, що вказувало на порушення ендокринної функції ПЗ. У хворих на ХП рівень С-пептиду корелював із ступенем фіброзу ПЗ ($r = -0,38$; $p < 0,01$). Тобто із прогресуванням фіброзної трансформації паренхіми ПЗ знижується секреторна функція β -клітин ПЗ.

При аналізі показників порушення вуглеводного обміну у 20,5 % пацієнтів визначено діабет: в 13 (22,8 %) діабет I типу, а в 5 (16,1 %) — цукровий діабет II типу.

Обговорення

Активне запалення паренхіми ПЗ при ранньому та пізньому її фіброзі пов'язане зі змінами в панкреатичній секретії і внутрішньоклітинною активацією панкреатичних ферментів, що призводить до самоперетравлення залози та вивільнення цих ферментів у кров з ацинарних клітин, що й підтверджується вірогідним збільшенням у крові активності трипсину та амілази порівняно з неактивним запаленням. В обстежених хворих на ХП визначено порушення екзокринної функції ПЗ, що пов'язано з прогресуванням фіброзної трансформації паренхіми ПЗ: при пізньому

Таблиця 3 — Рівень показників ендокринної функції підшлункової залози на етапах фіброзної трансформації її паренхіми при ХП

Показник	Межі норми	Характеристика рівня	I ступінь фіброзу (n = 12)		II ступінь фіброзу (n = 19)		III ступінь фіброзу (n = 19)		IV ступінь фіброзу (n = 38)	
			M ± m	n (%)	M ± m	n (%)	M ± m	n (%)	M ± m	n (%)
Інсулін, мкОД/мл	(2,0–25,0) 11,80 ± 1,02 мкОД/мл	знижений	–	0 (0)	–	–	–	–	1,61 ± 0,19	6 (15,8)
С-пептид, нг/мл	(0,5–3,2) 75,0 ± 0,04 нг/мл	підвищений	6,71 ± 1,86	12 (100)	5,76 ± 1,78	18 (94,7)	4,51 ± 0,47	19 (100)	7,31 ± 0,86	32 (84,2)
Глюкоза натще, ммоль/л	(3,5–6,1) 4,80 ± 0,22 ммоль/л	знижений	–	0 (0)	–	–	0,31 ± 0,38	6 (31,6)	0,29 ± 0,25	16 (42,1)
ГНб, мкмоль • фру/ГНб	(3,5–7,0) 5,25 ± 0,19 мкмоль • фру/ГНб	нормальний	1,75 ± 0,28	12 (100)	2,13 ± 0,75	19 (100)	1,23 ± 0,30	13 (68,4)	1,65 ± 0,27	22 (57,9)
Індекс НОМА-IR	До 3,0 1,34 ± 0,23	підвищений	–	0 (0)	–	–	–	–	–	0 (0)
		знижений	–	0 (0)	–	–	–	–	–	0 (0)
		нормальний	5,23 ± 0,27	6 (50)	4,89 ± 0,13	17 (89,5)	5,03 ± 0,19	13 (68,4)	5,34 ± 0,13	22 (57,9)
		підвищений	11,02 ± 1,67	6 (50)	6,8 ± 0,6	2 (10,5)	7,95 ± 1,11	6 (31,6)	8,93 ± 0,63	16 (42,1)
		знижений	3,0 ± 0	1 (8,3)	3,07 ± 0,20	3 (15,8)	–	0 (0)	2,64 ± 0,16	4 (10,5)
		нормальний	4,57 ± 0,30	10 (83,4)	4,98 ± 0,28	12 (63,2)	4,79 ± 0,21	14 (73,7)	5,36 ± 0,20	27 (68,4)
		підвищений	9,40 ± 0	1 (8,3)	13,30 ± 2,84	4 (21)	8,29 ± 0,61	5 (26,3)	13,30 ± 2,84	8 (21,1)
		нормальний	1,75 ± 0,50	12 (100)	1,34 ± 0,33	19 (100)	1,33 ± 0,19	19 (100)	1,38 ± 0,17	29 (76,1)
		підвищений	–	0 (0)	–	–	–	–	3,87 ± 0,32	9 (23,7)

Таблиця 4 — Рівень показників ендокринної функції підшлункової залози при ранньому та пізньому фіброзі її паренхіми при хронічному панкреатиті

Показник	Межі норми	Характеристика рівня	Ранній фіброз (n = 31)		Пізній фіброз (n = 57)	
			M ± m	n (%)	M ± m	n (%)
Інсулін, мкОД/мл	(2,0–25,0) 11,80 ± 1,02 мкОД/мл	знижений	–	0 (0)	1,61 ± 0,19	6 (10,5)
С-пептид, нг/мл	(0,5–3,2) 75,0 ± 0,04 нг/мл	нормальний	6,19 ± 1,15	30 (96,8)	6,20 ± 0,21	51 (89,5)
Глюкоза натще, ммоль/л	(3,5–6,1) 4,80 ± 0,22 ммоль/л	підвищений	28,5 ± 0	1 (3,2)	–	0 (0)
ГНб, мкмоль • фру/ГНб	(3,5–7,0) 5,25 ± 0,19 мкмоль • фру/ГНб	знижений	–	0 (0)	0,26 ± 0,04	22 (38,6)
Індекс НОМА-IR	До 3,0 1,34 ± 0,23	нормальний	1,64 ± 0,24	31 (100)	1,41 ± 0,18	35 (61,4)
		підвищений	–	0 (0)	–	0 (0)
		знижений	–	0 (0)	–	0 (0)
		нормальний	4,98 ± 0,12	23 (74,2)	5,22 ± 0,11	35 (61,4)
		підвищений	9,96 ± 1,41	8 (25,8)	8,66 ± 0,55	22 (38,6)
		знижений	3,06 ± 0,15	4 (12,9)	2,64 ± 0,16	4 (7)
		нормальний	4,79 ± 0,20	22 (71)	5,16 ± 0,16	40 (70,2)
		підвищений	12,52 ± 2,33	5 (16,1)	9,05 ± 0,64	13 (22,8)
		нормальний	1,52 ± 0,28	31 (100)	1,36 ± 0,12	48 (84,2)
		підвищений	–	0 (0)	3,87 ± 0,32	9 (15,8)

фіброзі — зниження рівня FE-1 до $(161,7 \pm 4,8)$ мкг/г у 73,9 % хворих.

Прогресування фіброзної трансформації ПЗ у хворих на ХП сприяло порушенню вуглеводного обміну, а саме виникненню ендокринної секреторної недостатності, що проявлялося порушенням глікемії натше при ранньому фіброзі у 25,8 % та пізньому фіброзі ПЗ у 38,6 % випадків, резистентністю до інсуліну (збільшення індексу НОМА-IR) у 15,8 % випадків при пізньому фіброзі ПЗ та розвитком вторинного, панкреатогенного цукрового діабету II типу в 5 (16,1 %) хворих при ранньому фіброзі ПЗ (підвищення рівня GHb у 16,1 % пацієнтів) та цукрового діабету I типу в 13 (22,8 %) хворих при пізньому фіброзі ПЗ (підвищення рівня GHb у 22,8 % пацієнтів, зниження рівня С-пептиду в 38,6 % та рівня інсуліну в 10,5 % випадків).

Висновки

1. Активне запалення паренхіми ПЗ супроводжується значною активацією панкреатичних ферментів, яка призводить до прогресування фіброзної трансформації ПЗ при ХП.

2. Прогресування фіброзної трансформації паренхіми ПЗ при ХП призводить до погіршення екзокринної функції ПЗ, що визначено зниженням рівня FE-1 при пізньому фіброзі ПЗ.

3. Прогресування фіброзної трансформації паренхіми ПЗ при ХП призводить до погіршення ендокринної функції ПЗ, що проявляється порушенням глікемії натше як при ранньому, так і при пізньому фіброзі ПЗ, розвитком панкреатогенного цукрового діабету II типу при ранньому фіброзі ПЗ, інсулінорезистентністю і розвитком цукрового діабету I типу при пізньому фіброзі ПЗ.

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Исмаилов С.И. Нарушения углеводного обмена у больных с хроническим панкреатитом / С.И. Исмаилов, Ф.Г. Назыров, Б.А. Азизов // *Международный эндокринологический журнал*. — 2014. — № 1(57). — С. 25-28.

2. Apte M. New insights into alcoholic pancreatitis and pancreatic cancer / M. Apte, R. Pirola, J. Wilson // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2009. — V. 24, Suppl. 3. — P. 51-56.

3. Senescence determines the fate of activated rat pancreatic stellate cells / B. Fitzner, S. Muller, M. Walther [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* — 2012. — V. 16. — № 11. — P. 2620-2630.

4. Hu W. Simultaneous characterization of pancreatic stellate cells and other pancreatic components within three-dimensional tissue environment during chronic pancreatitis / W. Hu, L. Fu // *Journal of Biomedical Optics*. — 2013. — V. 18. — № 5. — 9 p.

5. Phillips P. Pancreatic stellate cells and fibrosis (*Pancreatic Cancer and Tumor Microenvironment*) / P. Phillips, editors: P.J. Grippoand, H.G. Munshi. — Kerala, India: Transworld Research Network, 2012. — P. 29-53.

6. Красильников Д.М. Диагностика и хирургическое лечение больных хроническим панкреатитом / Д.М. Красильников, Ш.С. Салимзянов // *Казанский медицинский журнал*. — 2009. — Т. 90, № 1. — С. 93-101.

7. Передерий В.Г. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Л.М. Парунян // *Укр. терапевт. журнал*. — 2004. — № 2. — С. 12-16.

8. Губергриц Н.Б. Панкреатогенный сахарный диабет / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2007. — № 6. — С. 11-16.

9. Христич Т.М. Возможна роль функционального статусу підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому / Т.М. Христич, Т.Б. Кендзерська // *Мистецтво лікування*. — 2006. — № 4(30). — С. 93-101.

10. Клименко А.В. Эндокринная функция поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом после паренхимосохраняющих операций / А.В. Клименко // *Запорожский медицинский журнал*. — 2012. — № 4(73). — С. 25-27.

11. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency prognosis of the disease / P. Lankish, Happe A. Loehr, J. Otto, W. Creutzfeldt // *Digestion*. — 2003. — Vol. 64. — P. 148-155.

12. Morgenroth K. Pancreatitis / K. Morgenroth, W. Kozuscheck. — Berlin; New York: Walterde Gruyter, 1991. — 88 p.

Отримано 10.06.16 ■

Шевченко Б.Ф., Бабий А.М., Татарчук О.М., Макачук В.А., Кудрявцева В.Е.
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Резюме. Цель: изучить особенности функционального состояния поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом в зависимости от стадии фиброзной трансформации и активности воспаления ее паренхимы. **Материалы и методы.** Проведено сопоставление дооперационных результатов лабораторных исследований с данными морфологических исследований биоптатов поджелудочной железы, полученных во время хирургического вмешательства у 88 пациентов, оперированных с осложнениями хронического панкреатита. По данным морфологических исследований биоптатов поджелудочной железы, ранний фиброз (I–II степень) паренхимы поджелудочной железы диагностирован у 31

(35,2 %) пациента, поздний (III–IV степень) — у 57 (64,8 %).

Результаты. Активное воспаление паренхимы поджелудочной железы при раннем и позднем фиброзе связано с изменениями в панкреатической секреции и внутриклеточной активацией панкреатических ферментов, что приводит к самоперевариванию железы и освобождению этих ферментов в кровь из ацинарных клеток, что и подтверждается достоверным увеличением в крови активности трипсина и амилазы, в сравнении с неактивным воспалением. При позднем фиброзе снижение уровня фекальной эластазы-1 до $(161,7 \pm 4,8)$ мкг/г установлено у 73,9 % больных. Корреляционный анализ показал, что с прогрессированием фиброзной трансформации

поджелудочной железы происходит нарушение углеводного обмена — прямая корреляционная связь с гликозилированным гемоглобином ($r = 0,496$; $p = 0,05$), а именно возникновение эндокринной секреторной недостаточности. **Научная новизна.** Изучено функциональное состояние поджелудочной железы в зависимости от активности воспаления и стадии фиброзной трансформации ее паренхимы при хроническом панкреатите. Установлено, что активное воспаление паренхимы поджелудочной железы сопровождается значительной активацией панкреатических ферментов (достоверное увеличение в крови активности трипсина и амилазы), которая приводит к прогрессированию фиброзной трансформации поджелудочной железы при хроническом панкреатите. **Выводы.** Прогрессирование фиброзной трансформации паренхимы

поджелудочной железы при хроническом панкреатите приводит к ухудшению экзокринной функции поджелудочной железы, что определено снижением уровня фекальной эластазы-1 при позднем фиброзе поджелудочной железы, и к ухудшению эндокринной функции поджелудочной железы, что проявляется нарушением гликемии натощак как при раннем, так и при позднем фиброзе поджелудочной железы, развитием панкреатогенного сахарного диабета II типа при раннем фиброзе поджелудочной железы, инсулинорезистентностью и развитием сахарного диабета I типа при позднем фиброзе поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, степень фиброза, активность воспаления, экзокринная функция, эндокринная функция.

Shevchenko B.F., Babiy A.M., Tatarchuk O.M., Makarchuk V.A., Kudryavtseva V.E.
SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine

FUNCTIONAL FEATURES OF THE PANCREAS DURING CHRONIC PANCREATITIS

Summary. Aim of study: to identify functional status of pancreas in patients with chronic pancreatitis depending on the stage of fibrotic transformation and activity of parenchymal inflammation. **Materials and methods.** The preoperative laboratory results and the data of morphological study performed on biopsies obtained during surgery in 88 patients with complications of chronic pancreatitis (CP) were compared. According to morphological study of pancreatic biopsies, the early pancreatic parenchymal fibrosis (I–II degree) has been diagnosed in 31 cases (35.2 %), late fibrosis (III–IV degree) — in 57 (64.8 %) cases. **Results.** Active parenchymal inflammation at early and late stages of pancreatic fibrosis are associated with changes in pancreatic secretion and intracellular activation of pancreatic enzymes, leading to autodigestion and release of these enzymes from acinar cells into the blood, which has been confirmed by an increase of trypsin and amylase activity in blood compared with inactive inflammation. At late stages of fibrosis reduction of fecal elastase-1 (161.7 ± 4.8 mg/g) was observed in 73.9 % of patients. Reverse correlation has been found between fibrotic transformation of pancreatic parenchyma and the level of fecal elastase-1 ($r = -0.46$; $p = 0.05$), i.e. progressing fibrotic transformation of pancreas leads to reduced exocrine function. Correlation analy-

sis showed that the progression of fibrotic transformation violates carbohydrate metabolism — a direct correlation with glycosylated hemoglobin ($r = 0.496$; $p = 0.05$), namely, the endocrine secretion deficiency. **Novelty in science.** The pancreas functioning was studied depending on the inflammation activity and stage of fibrosis transformation of its parenchyma at chronic pancreatitis. The active inflammation of the pancreas was found to be accompanied by significant activation of pancreatic enzymes (significant increase in blood amylase and trypsin activity), which causes the progression of fibrotic transformation of pancreas in CP. **Conclusions.** Progression of fibrotic transformation of the pancreatic parenchyma in CP leads to deterioration of the exocrine pancreatic function, as defined by a decrease in the level of fecal elastase-1 in case of late fibrosis of the pancreas and to the deterioration of endocrine pancreatic function, as manifested by impaired fasting glucose metabolism both at early and late stages of fibrosis, the development of pancreatogenic type II diabetes at the early stages of pancreatic fibrotic transformation, insulin resistance and type I diabetes at later stages of pancreatic fibrotic transformation.

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, stage of fibrosis, inflammation activity, exocrine function, endocrine function.