

© А.Д. Хруник, 2018

УДК 616.37-089+616-08-039.11+612.343

Етіопатогенетичні чинники ендокринної дисфункції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит

А.Д. Хруник

anatoliikhrunyk@gmail.com

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургії № 2 та кардіохірургії, Івано-Франківськ

Реферат

Вступ. Ризик виникнення цукрового діабету у хворих на хронічний панкреатит протягом всього життя становить 25-75 % і залежить від способу операційного лікування, етіології захворювання та ступеня пошкодження підшлункової залози.

Мета дослідження. Визначити особливості функціонального стану підшлункової залози при хронічному панкреатиті, вивчити його вплив та різних способів операційних втручань при ньому на ендокринну функцію підшлункової залози, визначення термінів проведення операційного втручання.

Матеріали та методи. В дослідження включено 105 хворих, яких було поділено на групи: I група (n=14) – резекційні операції; II група (n=47) – дуоденозберігаюча резекція головки підшлункової залози з дренуванням головної панкреатичної протоки; III група (n=44) – дренаж, при яких паренхіма підшлункової залози не видалялась. Лабораторно визначали рівень глюкози в крові, глікозований гемоглобін та С-пептид, проводили глюкозотолерантний тест в перед- та післяопераційному періоді. В передопераційному періоді поширеність ендокринної недостатності становила 27,6 %. В післяопераційному періоді поширеність ендокринної недостатності (нескоректована по тривалості спостереження) була у 42,9 % (n=45) пацієнтів, з них у 30 – порушена толерантність до глюкози, а в 15 – цукровий діабет.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено найбільший приріст ендокринної недостатності серед пацієнтів, яким проведено резекційні операційні втручання, особливо у хворих з дистальною резекцією підшлункової залози, в той час як органозберігаючі процедури та обмежене видалення головки підшлункової залози мали менший приріст (p=0,001). Зниження рівня С-пептиду у плазмі крові у хворих з кальцинозом паренхіми підшлункової залози після операційного втручання дозволяє прогнозувати розвиток порушень вуглеводного обміну аж до цукрового діабету. При гістологічному дослідженні виявлено прогресуючий фіброз паренхіми підшлункової залози із запальними та дегенеративними змінами, що призводить до зменшення залозистих клітин та β-клітин острівців Лангегарса. Відзначено, що у хворих на хронічний панкреатит, яким операційне втручання проводилось при тривалості захворювання до 1 року, порушення вуглеводного обміну в післяопераційному періоді спостерегалось рідше, ніж у пацієнтів з анамнезом понад 1 рік (p=0,02).

Висновки. Тому нами запропоновано політику ранньої хірургічної інтервенції – до розвитку незворотних функціональних порушень, які призводять до ендокринної або екзокринної недостатності.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ендокринна недостатність, С-пептид, хірургічне лікування

Ethiopathogenic factors of endocrine dysfunction of pancreas in patients with chronic pancreatitis

Khrunyk A.D.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Surgery» № 2 and cardiosurgery, Ivano-Frankivsk

Abstract

Introduction. The risk of developing diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis is 25-75 % throughout life and depends on the method of surgical treatment, the etiology of the disease and the degree of damage of the pancreas.

The purpose of the study was to determine the features of the functional status of the pancreas in case of chronic pancreatitis, to study its influence on the endocrine function and various methods of surgical interventions on the pancreas, and to determine the terms of surgery.

Materials and methods. The study included 105 patients, which were divided into groups: group I (n=14) – resection operations; group II (n=47) – duodenopreserving operation of head of the pancreas with draining of the main pancreatic duct; group III (n=44) – drainage, in which the parenchyma of the pancreas has not been removed. Laboratory blood glucose levels, glycated hemoglobin and C-peptide were measured, glucose tolerance test was performed in the pre- and postoperative period. In the preoperative period, the prevalence of endocrine insufficiency was 27,6 %. In the postoperative period, the prevalence of endocrine insufficiency (non-corrected over the duration of the observation) was 42,9 % (n=45) of patients, among them: 30 – glucose tolerance and 15 – diabetes mellitus.

Results. The largest increase in endocrine insufficiency was observed among patients undergoing resection surgery, especially in patients with distal pancreatic resection, while organo-preserving procedures and isolated removal of head of the pancreas had a smaller increase (p = 0,001). Reducing the level of C-peptide in blood plasma in patients with pancreatic parenchymal calcinosis after surgery can predict the development of carbohydrate metabolism disturbances up to and including diabetes mellitus. In the histological study, progressive fibrosis of the parenchyma of the pancreas with inflammatory and degenerative changes has been detected, which leads to a decrease in the ganglia cells and β-cells of the Langerhans islets. It was noted that in patients with chronic pancreatite, who had surgery while the duration of the disease was

up to 1 year, the incidence of carbohydrate metabolism in the postoperative period was less frequent than in patients with amnesia over 1 year ($p = 0,02$).

Conclusion. Therefore, we proposed a policy of early surgical intervention – before the development of irreversible functional disorders, which leads to endocrine or exocrine insufficiency.

Key words: chronic pancreatitis, endocrine dysfunction, C-peptide, surgical treatment

Вступ. Хронічний панкреатит (ХП) – це прогресуюче запальне захворювання, яке характеризується незворотньою деструкцією паренхіми підшлункової залози (ПЗ), хронічним болем і постійною втратою екзокринної і ендокринної функції [1]. Ризик виникнення цукрового діабету (ЦД) у хворих на ХП, протягом всього життя становить 25–75 % і залежить від способу операційного лікування (резекція ПЗ), етіології захворювання, ступеня пошкодження ПЗ (з екзокринною недостатністю та кальцифікатами, як важливими маркерами пошкодження). Серед маркерів ендокринної недостатності (ЕН) при ХП використовують тест на толерантність до глюкози та визначення інсуліну сироватки крові, проте золотим стандартом вважається сироватковий С-пептид [2,3].

Протягом десятиліть у лікуванні хворих на ХП (з ураженням головки ПЗ) надають перевагу широкій резекції (процедура Whipple) або потрійному шунтуванню. Тільки нещодавно операційні втручання, які направлені на збереження ПЗ, отримали широке застосування, оскільки вони ефективно контролюють біль, якість життя та запобігають розвитку ускладнень – екзокринної недостатності та ЕН [4].

Вибір терміну проведення операційного втручання є ще одним фактором, який визначає ступінь недостатності ПЗ. У експериментальному дослідженні (на свинячій моделі) встановлено, що ранні хірургічні втручання при ХП призводять до поліпшення гістологічної структури та функції ПЗ на відміну від пізнього хірургічного втручання [5].

Мета дослідження. Визначити особливості функціонального стану ПЗ при ХП, вивчити вплив ХП та різних способів операційних втручань при ньому на ендокринну функцію ПЗ, визначення термінів проведення операційного втручання.

Матеріали та методи. В дослідження включено 105 хворих на ХП, яких розподілено на групи в залежності від способу операційного втручання та змін в паренхімі ПЗ: I група ($n=14$) – резекційні операції (варіант класичної операції Kausch-Whipple та дистальна резекція ПЗ); II група ($n=47$) – дуоденозберігаюча резекція головки ПЗ (в середньому 5,7 г тканини) з дренажуванням головної панкреатичної протоки (ГПП) (операція Frey), при якій гастродуоденальний та біліоентеральний пасаж залишаються незмінними; III група ($n=44$) – дренажувачі, при яких паренхіма не видалялась (операція Partington-Rochelle, цистоентероанастомоз, цистопанкреатосюностомія). Визначали рівень глюкози в крові, глюкозований гемоглобін та С-пептид, проводили глюкозотолерантний тест в перед- та післяопераційному періоді.

Результати досліджень та їх обговорення. Ми вивчали ендокринну функцію ПЗ до і після операційного втручання при ХП на основі визначення рівня глюкози в крові та толерантності до глюкози. В передопераційному періоді поширеність ЕН становила 27,6 % ($n=29$): у 16 пацієнтів була порушена толерантність до глюкози, а в 13 – ЦД. Частка хворих з ЕН до операції в I групі склала 21,4 % ($n=3$), 34,0 % ($n=16$) – в II групі, 22,7 % ($n=10$) – в III групі.

В післяопераційному періоді поширеність ЕН (нескоректована по тривалості спостереження) була у 42,9 % ($n=45$) пацієнтів, з них у 30 – порушена толерантність до глюкози, а в 15 – ЦД. Серед пацієнтів I групи частка з ЕН становила 42,9 % ($n=6$) (приріст – у 2,0 разу), 51,1 % ($n=24$) – в II групі (приріст – у 1,5 разу) і 34,1 % ($n=15$) – в III групі (приріст – у 1,5 разу). Встановлено найбільший приріст ЕН серед пацієнтів, яким проведено резекційні операційні втручання, особливо у хворих, яким проведена дистальна резекція ПЗ, в той час як органозберігаючі процедури та обмежене видалення головки ПЗ мали менший приріст ($p=0,001$). Серед пацієнтів III групи у 11,4 % виявлено ЕН в післяопераційному періоді, що лише на 3,5 % менше, ніж у II групі. У пацієнтів з діагностованою ЕН до операції встановлено зменшення доз інсуліну та краща його корекція (зниження рівня глікемії) в післяопераційному періоді. Переходу від інсулінотерапії до пероральних цукрознижувальних засобів виявлено не було.

Втрата функції тканини ПЗ у пацієнтів з ХП може бути результатом як прогресування захворювання, так і хірургічної резекції. Тому доволі спірним є твердження [6], що дренажування ГПП зберігає або покращує функцію ПЗ шляхом ліквідації обструкції та відновлення безперешкодного потрапляння панкреатичного соку в кишечник. Тоді як інше дослідження [5] показало, що у 13 % пацієнтів після дренажування ГПП погіршилася функція ПЗ, тому вирішальне значення у відновленні функції ПЗ має ступінь руйнування паренхіми, а не обструкція протоки.

Для більш глибокого вивчення даного припущення ми вирішили визначати функціональний стан ПЗ шляхом вимірювання концентрації С-пептиду, який виділяється в еквімолярних кількостях з інсуліном і позбавлений будь-якої біологічної активності, але є необхідним для підтримки структурної цілісності інсуліну. Вимірювання С-пептиду може бути використано для моніторингу активності β -клітин. Рівень С-пептиду (табл. 1) досліджували перед операційним втручанням у 45 хворих на ХП, у яких при УЗД виявляли різний

ступінь вираженості фіброзу та кальцинатів у структурі тканини ПЗ. Залежно від структурних змін у ПЗ хворих поділили умовно на групи – з та без калькульозу. У хворих з калькульозом та фіброзом в паренхімі спостерігався достовірно нижчий рівень С-пептиду – $1,07 \pm 0,14$ нг/мл, ніж у пацієнтів, в яких паренхіма була менш змінена – $1,66 \pm 0,11$ нг/мл.

Пацієнтів розподілили на групи в залежності від ступеня порушення вуглеводного обміну (ПВО): рівень С-пептиду без ПВО складав $1,74 \pm 0,12$ нг/мл, у пацієнтів з ПВО – $1,19 \pm 0,14$ нг/мл, а у пацієнтів з ЦД – $0,30 \pm 0,03$ нг/мл. Зниження рівня С-пептиду у плазмі свідчить про те, що при ХП виникає секреторна недостатність, яка пов'язана з порушенням функції β -клітин навіть за відсутності ЦД.

Таблиця 1

Рівень С-пептиду у хворих на хронічний панкреатит

Хронічний панкреатит	Кількість хворих	С-пептид, нг/мл
Без калькульозу	26	$1,66 \pm 0,11$
З калькульозом	19	$1,07 \pm 0,14$
Без порушення вуглеводного обміну	29	$1,74 \pm 0,08$
Порушена толерантність до глюкози	9	$1,19 \pm 0,14$
Цукровий діабет	7	$0,30 \pm 0,03$

Прогресуючий фіброз паренхіми ПЗ із запальними та дегенеративними змінами при ХП призводить до зменшення кількості β -клітин острівців Лангерганса та зниження секреції інсуліну з наступним розвитком порушення толерантності (ПТ) до глюкози та виникненням ЦД [6]. Це виявлено при гістологічному дослідженні – прогресуючий фіброз паренхіми ПЗ з запальними та дегенеративними змінами, що призводить до зменшення залозистих клітин та β -клітин острівців Лангерганса (рис. 1а, 1б). У багатьох випадках резекована тканина ПЗ вже функціонально зруйнована.

У післяопераційному періоді рівень С-пептиду в I групі становив $0,94 \pm 0,28$ нг/мл, в II групі – $1,01 \pm 0,28$ нг/мл, в III групі – $1,35 \pm 0,62$ нг/мл. Таким чином, можна зробити висновок, що після операційного втручання у хворих I групи на ХП з кальцинозом паренхіми ПЗ можна прогнозувати розвиток ПВО аж до ЦД, що підтверджується літературними даними.

Важливими, і часто недооціненими, залишаються такі аспекти, як тривалість захворювання та термін операційного втручання в лікуванні пацієнтів на ХП. ЕН, зазвичай, відповідає тривалості захворювання.

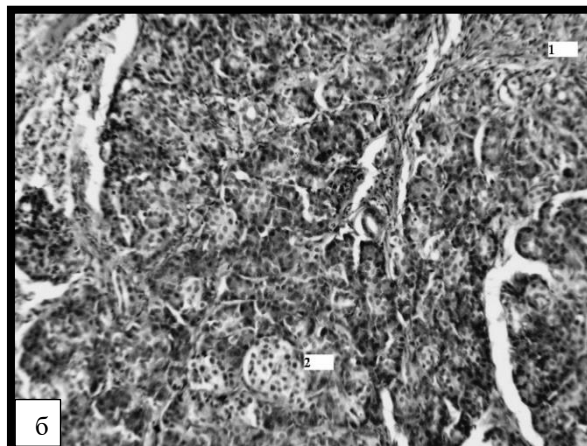
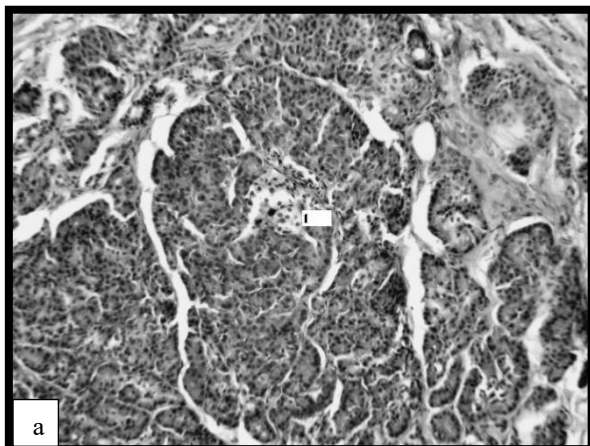


Рис. 1а, 1б – Гістологічні зміни в підшлунковій залозі хворих на хронічний панкреатит. Пацієнт К., 43 р.

Деякі дослідники [7] виявили, що ЦД в дебюті ХП діагностується в 10 % випадків, серед яких лише 2 % ЦД 1 типу. Через 10 і 25 років від початку ХП виявляється ЦД відповідно у 50 і 83 % випадків, а ЦД 1 типу – у 26 і 53 % випадків відповідно. Автори вважають, що ймовірність розвитку ЦД при ХП становить 3,5 %, а ЦД 1 типу – 2,2 % щорічно. Отже, майже у 80–90 % хворих, котрі страждають на ХП, через 25 років від початку захворювання велика ймовірність розвитку ЦД.

У нашому дослідженні (рис. 2) у осіб з тривалістю ХП до трьох років ($n=65$) ПВО виявлено у 18 пацієнтів (27,7 %), переважно це ПТ – у 23,1 % ($n=15$) та у 4,6 % ($n=3$) – ЦД. У групі з тривалістю ХП від трьох до п'яти років ($n=17$) ПВО діагностовано у 10 пацієнтів (58,8 %): зростає кількість хворих з ПТ – до 35,3 % ($n=6$) та з ЦД – до 23,5 % ($n=4$). Серед осіб з перебігом ХП більше 5 років ($n=23$) у 73,9 % встановлено ПВО, частка хворих з ПТ становить 34,8 %

(n=8), що майже ідентично з кількістю хворих з ЦД – 39,1 % (n=9).

Вибір часу операційного втручання має бути одним із факторів, який визначає ступінь недостатності ПЗ. Відзначено, що у хворих на ХП, яким операційне втручання проводилось при тривалості захворювання до 1 року, була

менша кількість ПВО в післяопераційному періоді, ніж у хворих з анамнезом понад 1 рік (p=0,02). Тому нами запропоновано політику ранньої хірургічної інтервенції – до розвитку незворотних функціональних порушень, які призводять до ендокринної або екзокринної недостатності.



Рис. 2. Структура порушень вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит

Yang CJ et al. (2014) провели систематичний огляд і мета-аналіз, який підтверджує, що раннє хірургічне втручання у хворих на ХП пов'язане з полегшенням післяопераційного болю та зниженням ризику розвитку недостатності ПЗ в порівнянні з групою хворих на ХП, яким проводили консервативне лікування [5].

На жаль, багатьох хворих на ХП скеровують на хірургічне лікування після тривалого перебігу захворювання, коли навіть операційне втручання не може бути ефективним способом лікування. В даний час хірургічне лікування ХП пов'язано з низьким рівнем ускладнень і смертністю, збереженням екзокринної або ендокринної функції ПЗ,

стійким зменшенням болю, і значним поліпшенням ЯЖ.

Висновки. 1. При ХП внаслідок заміщення тканини ПЗ сполучною тканиною та кальцифікатами розвивається ЕН – від ПТ до маніфестації ЦД.

2. Слід мати на увазі, що органозберігаючі операційні втручання в потрібний момент часу мають кращий результат, ніж розширена резекція (операція Уіппла), коли всі терапевтичні можливості вичерпані.

3. Раннє проведення хірургічного лікування має вирішальне значення у хворих на ХП для збереження функції ПЗ, і питання про операцію слід розглядати якомога раніше, як тільки встановлено діагноз.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Хруник А.Д. – ідея, аналіз результатів, підготовка матеріалу і тексту статті.

Список використаної літератури

- Ahmed S, Bradshaw A, Gera S, Dewan M, Xu R. The TGF- β /Smad4 Signaling Pathway in Pancreatic Carcinogenesis and Its Clinical Significance. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2017;6(1):5. Available from: <http://www.mdpi.com/2077-0383/6/1/5> DOI: 10.3390/jcm6010005.
- Current Surgical Treatment Options in Chronic Pancreatitis. The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base [Internet]. Available from: <https://www.pancreapedia.org/reviews/current-surgical-treatment-options-in-chronic-pancreatitis> DOI: 10.3998/panc.2016.26.
- D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Tieftrunk E, Friess H. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB*. 2014;16(6):512-21.
- Roch A, Teysseidou J, Mutter D, Marescaux J, Pessaux P. Chronic pancreatitis: A surgical disease? Role of the Frey procedure. *World J Gastrointest Surg*. 2014 Jul 27;6(7):129-135.
- Yang CJ, Bliss LA, Schapira EF, et al. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain, pancreatic function, and reintervention. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(10):1863-9.
- Nealon WH, Thompson JC. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified puestow procedure. *Ann Surg*. 1993; 217(5):458-66.
- Yin Z, Sun J, Yin D, Wang J. Surgical Treatment Strategies in Chronic Pancreatitis. *Archives of Surgery* [Internet]. 2012;147(10):961. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1380452> DOI: 10.1001/archsurg.2012.2005.

Стаття надійшла до редакції: 13.03.2018 р.