

© Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Ляховченко Н.А., Паньків К.М., Білик О.М.

**УДК:** 616.37-002.2

**Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Ляховченко Н.А., Паньків К.М., Білик О.М.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

**Резюме.** На даний час метаболічний синдром розглядається як фактор розвитку хронічного панкреатиту, а цукровий діабет другого типу, поряд з інсулінорезистентністю, абдомінально-вісцеральним ожирінням, гіпер- та дисліпідемією, артеріальною гіпертензією та активацією неспецифічного генералізованого запалення вважаються проявами метаболічного синдрому. В статті наведені результати оцінки ефективності комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит із метаболічним синдромом. Результати проведеного дослідження свідчать про ефективність поєднаного застосування замісної ферментної терапії та препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти за рахунок позитивного впливу на показники адипоцитокінового статусу, вуглеводний, ліпідний обмін і показники функціонального стану підшлункової залози.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, метаболічний синдром, цукровий діабет, лікування.

### **Вступ**

Проблема хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, незважаючи на значні успіхи у її вивченні, постійно привертає увагу дослідників внаслідок значного підвищення захворюваності, збільшення випадків зтяжених, рецидивних і ускладнених форм.

Одне з провідних місць належить хронічному панкреатиту (ХП). Захворюваність на ХП у світі становить 1,6-23 випадків на 100,000 населення та продовжує зростати із року в рік. Частота виявлення ХП за даними аутопсії складає від 0,01 до 5,4% (в середньому 0,3-0,4%) [2, 3].

В Україні рівень захворюваності на патологію підшлункової залози (ПЗ) за останні 20 років виріс на 49,9%. Поширеність ХП коливається від 0,4 до 5%, а первинна інвалідизація населення досягає 15% [1]. Наведені показники захворюваності на ХП в 3-4 рази гірші, ніж в Європі [4].

На даний час метаболічний синдром розглядається як фактор розвитку хронічного панкреатиту, а цукровий діабет другого типу (ЦД-2 тип), поряд з інсулінорезистентністю, абдомінально-вісцеральним ожирінням, гіпер- та дисліпідемією, артеріальною гіпертензією та активацією неспецифічного генералізованого запалення вважаються проявами метаболічного синдрому [5].

**Мета** - оцінити ефективність комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит із метаболічним синдромом.

### **Матеріали та методи**

Перспективне дослідження включало 62 пацієнти із верифікованим діагнозом ХП у поєднанні з ЦД-2 типу.

Діагноз ХП встановлювали на підставі скарг, анам-

незу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005р., який був оновлений наказом №638 від 10.09.2014р. В основі класифікації хворих на ХП використовувалась Міжнародна класифікація хвороб та причин смерті 10-го перегляду (К 86.1 Хронічний панкреатит). Дизайн обстежень передбачав клініко-лабораторні, біохімічні дослідження крові, імуноферментне дослідження калу, УЗД та КТ ПЗ.

Відповідно до мети роботи пацієнти були розподілені на дві групи.

В першу групу ввійшли 20 пацієнтів із ХП, ЦД-2 типу та нормальною масою тіла (НМТ). Жінок у групі було 14 (70%), чоловіків - 6 (30%). Середній вік пацієнтів склав 55,25±1,34 роки. Анамнез хронічного панкреатиту склав 5,45±0,74 роки, ЦД-2 типу - 7,85±0,92 роки.

В другу групу ввійшли 42 пацієнти із ХП, ЦД-2 типу та підвищеною масою тіла (ПМТ). Жінок у групі було 26 (62%), чоловіків - 16 (38%). Середній вік пацієнтів склав 58,4±1,4 роки. Анамнез хронічного панкреатиту склав 6,3±0,55 роки, ЦД-2 типу - 11,12±0,91 роки.

При показниках індексу маси тіла 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> масу тіла розцінювали як нормальну, при показниках  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> - як підвищену.

Лікування ХП здійснювалось за клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ХП, затвердженим наказом МОЗ України від 13.06.2005 р. №271, який був оновлений наказом №638 від 10.09.2014р. Згідно цих наказів хворим на ХП рекомендували дієтичні заходи (обмеження споживання жирів до 50-70 г/добу та дробовому прийому їжі), за-

лежно від тяжкості синдрому мальабсорбції призначався панкреатин у вигляді мінімікросфер - по 25-40 тис. од. 3 рази на добу під час їди на основні прийоми їжі, по 10-20 тис. од. на проміжні прийоми їжі, за потреби - анальгетики, спазмолітики, інгібітори протонної помпи, дезінтоксикаційна терапія, статини.

Лікування ЦД-2 типу проводилось запропонованим способом: лікувальне харчування з розрахунком фізичної активності, метформін 2 грама на добу.

Враховуючи те, що при ЦД-2 типу в більшості випадків зустрічається ліпідна інфільтрація цілої низки органів-мішеней, у тому числі й ПЗ, оптимальним є призначення препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти. Ліпоєва кислота діє як коензим в мультиензимних комплексах мітохондрій, здійснює антиоксидантну дію (ефективно нейтралізує пероксильні та гідроксильні радикали, а також радикали кисню; має позитивну ліпотропну дію; змінює спектр ліпідів крові у бік ненасичених жирних кислот; мобілізує жир з жирового депо з подальшою його утилізацією в енергетичному обміні), приймає активну участь у вуглеводному обміні, має енергетичні властивості (стимуляція захвату та утилізації глюкози в м'язових тканинах незалежно від дії інсуліну; підвищенні вмісту макроергічних сполук у скелетних м'язах; корегуванні порушень метаболізму заліза та міді), знижує продукцію NO  $\beta$ -клітинами ПЗ, має імунотропну дію (знижує рівні ФНП- $\alpha$  та інтерлейкінів), здійснює метаболічні ефекти на адипоцитокіновий статус.

Враховуючи вищезазначені ефекти  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти є доцільним включення цих препаратів, в якості допоміжної терапії, до схеми лікування хворих на ХП у поєднанні з ЦД-2 типу. Хворі на ХП, поєднаний з ЦД-2 типу отримували препарати  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти у таблетованій формі по 600 мг 1 раз на добу протягом 12 тижнів.

Оцінку ефективності комплексного лікування хворих на ХП та ЦД-2 типу проводилось шляхом порівняння динаміки даних основних клінічних синдромів, лабораторних показників крові, в першу чергу адипоцитокінів, та випорожнень. Для об'єктивізації оцінки ефективності лікування хворі вели щоденники, де відображали наявність суб'єктивних змін. Вираженість клінічних симптомів оцінювалась як слабка (1 бал), помірна (2 бали) або значна (3 бали). Загальне самопочуття оцінювалось хворими за 10-бальною шкалою.

**Таблиця 1.** Частота та терміни зникнення основних клінічних синдромів у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет типу 2 в динаміці лікування.

Клінічні синдроми	Група 1 (n=20)			Група 2 (n=42)		
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
	Наявність синдрому	Наявність синдрому	Термін усунення (доба)	Наявність синдрому	Наявність синдрому	Термін усунення (доба)
Абдомінально-больовий	20	3	7	40	7	8
Диспепсичний	18	6	9	37	9	10
Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ	6	2	11	23	12	12
Астено-вегетативний	19	7	12	19	6	9

Спектр досліджуваних показників включав: апеліну-36,  $\alpha$ -амілаза, С-реактивний протеїн (СРП), еластаза-1, глюкоза сироватки крові натщесерце (ГКН), глікозильований гемоглобін (HbA1C), імунореактивний інсулін (ІРІ), індекс інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis model assessment), фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ).

Одержані дані піддавалися обробці за допомогою пакету статистичних програм SPSS 20.0 for Windows.

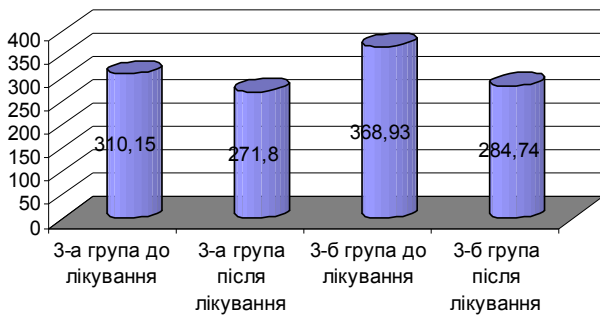
### Результати. Обговорення

У хворих обох груп після завершення лікування відбувалось покращення загального стану (табл. 1).

У хворих групи 1 поліпшення відбулось на 7-й день лікування, зникнення більшості суб'єктивних та об'єктивних патологічних симптомів - на 12-й день лікування. В окремих пацієнтів зберігались патологічні синдроми: астено-вегетативний (у 7-ми пацієнтів), диспепсичний (метеоризм, бурчання) - (у 6-ти пацієнтів), абдомінально-больовий синдром (у 3-х пацієнтів). У хворих групи 2 поліпшення відбулось на 8-й день лікування, зникнення більшості суб'єктивних та об'єктивних патологічних симптомів - на 12-й день лікування. В окремих пацієнтів зберігались патологічні синдроми: вияви зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (у 12-ти пацієнтів), диспепсичний (метеоризм) - (у 9-ти пацієнтів), абдомінально-больовий (у 7-ми пацієнтів), астено-вегетативний синдром (у 6-ми пацієнтів).

Враховуючи метаболічні ефекти  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти порівнювались результати дослідження показників адипоцитокінового балансу в досліджуваних групах. Під впливом комплексного лікування у хворих на ХП та ЦД-2 типу як з НМТ, так і з ПМТ, відмічалось зниження активності адипокіну апеліну-36, який був підвищений до початку лікування до  $310,15 \pm 13,23$  пг/мл і  $368,93 \pm 17,09$  пг/мл ( $p < 0,05$  в порівнянні з нормальними показниками) і знизився до  $271,80 \pm 2,30$  пг/мл і  $284,74 \pm 10,26$  пг/мл ( $p < 0,001$  в порівнянні відповідних груп до та після лікування) на 12% та 23% відповідно, з більшим зниженням у групі з ПМТ.

Достовірне зниження рівнів апеліну-36 (рис. 1), без досягнення контрольних значень, свідчить про зниження



**Рис. 1.** Динаміки рівнів апеліну-36 у досліджуваному контингенті на тлі комплексного лікування.

рівня запального процесу у ПЗ та інсулінорезистентності. Таким чином, запропонований спосіб терапії забезпечував майже повну корекцію балансу адипокіну апеліну-36 у досліджуваних хворих.

Порівнювались результати дослідження функціонального стану підшлункової залози в динаміці лікування. Під час аналізу функціонального стану ПЗ було виявлено достовірну активність хронічного запалення ПЗ у пацієнтів до лікування. В обох групах відмічалось поліпшення контрольних показників функціонального стану підшлункової залози (рис. 1).

Достовірно знижувався рівень  $\alpha$ -амілази та СРП, відмічалась тенденція до підвищення еластази-1 (табл. 2).

Комплексне лікування ХП та тлі ЦД-2 типу супроводжувалось достовірним зниженням показників ме-

таболізму вуглеводів: ГКН, HbA1C та IPI (табл. 3). Після закінчення лікування показник індексу HOMA-IR достовірно знизився і становив  $3,10 \pm 0,21$  ( $p < 0,001$ ).

Загальною патогенетичною основою ХП і ЦД-2 типу є інсулінорезистентність, а дисліпідемія - частий загальний клініко-біохімічний прояв. Прогресуюча інсулінорезистентність і надлишок вільних жирних кислот при ХП призводять до порушення активності ферментів ПЖ, що посилює синтез ТГ і ХС ЛПДНЩ і викликає розвиток атерогенної дисліпідемії. При вивченні вмісту ліпідів у крові обстежених пацієнтів до лікування виявлено атерогенну дисліпідемію: підвищення вмісту ЗХС, ТГ, зменшення концентрації ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ). Аналіз вмісту ліпідів у крові пацієнтів з ЦД-2 типу в поєднанні з ХП після лікування свідчив про статистично достовірне зниження показників ТГ, ЗХС, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ у сироватці крові ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Під впливом комплексного лікування у хворих на ХП та ЦД-2 типу як з НМТ, так і з ПМТ, відмічалось достовірне зниження активності прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$ , який був підвищений до початку лікування (табл. 3) і знизився на 48% та 58% відповідно (рис. 2). Відмічається більший вплив комплексної терапії на зниження ФНП- $\alpha$  на тлі ПМТ.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати проведеного дослідження свідчать

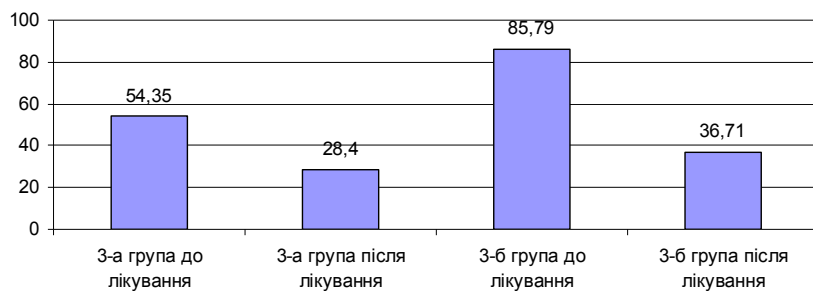
**Таблиця 2.** Показники функціонального стану підшлункової залози в динаміці лікування у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет типу 2.

Показники	Група 1 (n=20)		Група 2 (n=42)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
$\alpha$ -амілаза, г/г*л	29,89 $\pm$ 3,63	23,40 $\pm$ 1,71 <sup>*</sup>	23,62 $\pm$ 1,18	18,18 $\pm$ 0,59 <sup>*)#</sup>
СРП, мг/л	5,20 $\pm$ 0,79	2,40 $\pm$ 0,60 <sup>*</sup>	9,19 $\pm$ 1,29	5,64 $\pm$ 0,97 <sup>*)#</sup>
Еластаза-1, мкг/г	144,74 $\pm$ 6,56	148,44 $\pm$ 6,10	126,71 $\pm$ 7,47	132,40 $\pm$ 7,01

**Примітки:** 1. <sup>\*</sup> - достовірно при порівнянні ідентичних показників до та після лікування ( $p < 0,001$ ); 2. <sup>#</sup> - достовірно при порівнянні ідентичних показників після лікування між 3-а та 3-б групами ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 3.** Динаміка показників сироватки крові у пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

Показники	Група 1 (n=20)		p	Група 2 (n=42)		p
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
ГКН, ммоль/л	9,00 $\pm$ 0,23	7,09 $\pm$ 0,21	<0,001	9,92 $\pm$ 0,36	8,02 $\pm$ 0,33	0,0014
HbA1C, %	7,40 $\pm$ 0,13	6,91 $\pm$ 0,09	<0,001	7,88 $\pm$ 0,23	6,99 $\pm$ 0,11	<0,001
IPI, мкМО/мл	12,49 $\pm$ 0,60	9,74 $\pm$ 0,47	<0,001	19,39 $\pm$ 1,19	13,92 $\pm$ 0,80	<0,001
HOMA-IR	5,10 $\pm$ 0,36	3,10 $\pm$ 0,21	<0,001	9,27 $\pm$ 0,86	4,84 $\pm$ 0,31	<0,001
ФНП- $\alpha$ , пкг/мл	54,35 $\pm$ 5,10	28,40 $\pm$ 3,51	<0,001	85,79 $\pm$ 7,53	36,71 $\pm$ 2,05	<0,001
ЗХС, ммоль/л	5,06 $\pm$ 0,04	4,81 $\pm$ 0,06	0,001	6,60 $\pm$ 0,17	5,97 $\pm$ 0,11	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,00 $\pm$ 0,14	1,36 $\pm$ 0,16	0,0057	2,61 $\pm$ 0,14	1,81 $\pm$ 0,23	<0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,99 $\pm$ 0,11	2,68 $\pm$ 0,09	<0,001	4,18 $\pm$ 0,13	3,79 $\pm$ 0,12	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,36 $\pm$ 0,04	1,57 $\pm$ 0,03	0,0015	1,04 $\pm$ 0,05	1,52 $\pm$ 0,02	<0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,93 $\pm$ 0,06	0,72 $\pm$ 0,06	0,004	1,34 $\pm$ 0,09	0,81 $\pm$ 0,05	<0,001



**Рис. 2.** Динаміки рівні ФНП- $\alpha$  у досліджуваному контингенті на тлі комплексного лікування.

про ефективність поєднаного застосування замісної ферментної терапії та препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти за рахунок позитивного впливу на показники адипо-

дження ефективності комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит із метаболічним синдромом на більших вибірках пацієнтів.

**Список посилань**

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Хронічний панкреатит". Наказ МОЗ. № 638. (2014).
2. Conti Bellocchi, M. C., De Pretis, N., Amodio, A., Zerbi, A., Frulloni, L. (2018). Chronic pancreatitis: new definition and perspectives. *Recenti Prog Med.*, 109 (1), 69-72.
3. Duggan, S.N., Ni Chonchubhair, H.M., Lawal, O., O'Connor, D.B., Conlon, K.C. (2016). Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol.*, 22 (7), 2304-2313.
4. Löhr, J. M., Dominguez-Munoz, E., Rosendahl, J., Besselink, M., Mayerle, J., Lerch, M. M. ... Bruno, M. (2017). United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.*, 5 (2), 153-199.
5. Rajesh, G., Kumar, H., Menon, S., Balakrishnan, V. (2012). Pancreatitis in the setting of the metabolic syndrome. *Indian J. Gastroenterol.*, 31 (2), 79-82.

**Петрушенко В.В., Гребенюк Д.И., Ляховченко Н.А., Паньків К.М., Билик А.Н. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Резюме.** В настоящее время метаболический синдром рассматривается как фактор развития хронического панкреатита, а сахарный диабет второго типа, наряду с инсулинорезистентностью, абдоминально-висцеральным ожирением, гипер- и дислипидемией, артериальной гипертензией и активацией неспецифического генерализованного воспаления считаются проявлениями метаболического синдрома. В статье приведены результаты оценки эффективности комплексного лечения больных хроническим панкреатитом с метаболическим синдромом. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности сочетанного применения заместительной ферментной терапии и препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты за счёт положительного влияния на показатели адипоцитокинового статуса, углеводный, липидный обмен и показатели функционального состояния поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, метаболический синдром, сахарный диабет, лечение.

**Petrushenko V.V., Grebeniuk D.I., Liakhovchenko N.A., Pankiv K.M., Bilyk O.M. EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH METABOLIC SYNDROME**

**Summary.** Currently, the metabolic syndrome is considered as a factor in the development of chronic pancreatitis, and type 2 diabetes mellitus, along with insulin resistance, abdominal-visceral obesity, hyper- and dyslipidemia, arterial hypertension and activation of nonspecific generalized inflammation are considered metabolic syndrome manifestations. The results of the evaluation of the effectiveness of complex treatment of patients with chronic pancreatitis with metabolic syndrome are presented in this article.

The results of the present study demonstrate the effectiveness of the combined use of substitution enzyme therapy and  $\alpha$ -lipoic acid due to a positive effect on the adipocytokine status, carbohydrate, lipid metabolism and indices of the functional state of the pancreas.

**Key words:** chronic pancreatitis, metabolic syndrome, diabetes mellitus, treatment.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Желіба М.Д.**

Стаття надійшла до редакції 21.06.2017 р.

Петрушенко Вікторія Вікторівна - д.мед.н., проф., завідувачка кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)353216; vikusya.pet@gmail.com

Гребенюк Дмитро Ігорович - к.мед.н., асистент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)5954483; Doctor.Svo@gmail.com

Ляховченко Наталія Анатоліївна - старший лаборант кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)9922297; natalia.doc.87@mail.ru

Паньків Катерина Михайлівна - асистент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім.М.І. Пирогова; +38(063)8567898; kat\_leen@mail.ru

Білик Олександр Миколайович - аспірант кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)5869610; bilykzo451@gmail.com