

## ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*Т.Н. Христич, Т.Б. Кендзерская, И.В. Трефаненко*

Буковинская государственная медицинская академия, Черновцы

**Ключевые слова:** дисметаболический панкреатит, липогенный панкреатит, щитовидная железа, паращитовидная железа, макроэлементы.

На сегодняшний день наиболее изучены хронический панкреатит (ХП), развивающийся вследствие алкогольной интоксикации (25–60% заболевших, в основном мужчины) и поражение билиарной системы (25–40%, в основном женщины) [5, 9, 17, 18]. Поэтому мы хотели акцентировать внимание на редко встречающихся формах панкреатитов, которые часто выпадают из поля зрения практического врача, увеличивая процент прогностически неблагоприятного течения ХП. Мы решили остановиться на дисметаболических формах ХП, чаще всего наблюдающихся при сахарном диабете (непанкреатогенный вариант), гиперпаратиреозе, гиперлипидемическом синдроме (семейная гиперхолестеринемия), гемохроматозе и др.

### Липогенный панкреатит

В исследованиях последних лет применяют принципиально новый подход к диагностике и лечению ряда заболеваний, обусловленных нарушением липидного метаболизма. Это (облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (64,2%), холестероз желчного пузыря (24,2%), хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения (4,5%), липогенный панкреатит (4,4%), жировой гепатоз (2,7%). На сегодняшний момент их рассматривают с позиции липидного дистресс-синдрома (ЛДС) [13, 14, 23]. В основе вышеперечисленных патологических состояний лежит дислиппротеинемия, которая может приводить к развитию ХП. Наиболее часто ХП развивается у пациентов с гиперхиломикронемией и гипертриглицеридемией (I, IV и V типы гиперлипотеинемии по Фредриксену). Внешнепанкреати-

ческая недостаточность, характеризующая преимущественным нарушением продукции липазы, гидрокарбонатов и жидкой части секрета, чаще бывает при IIA и IV типах. Наиболее выраженная инсулярная недостаточность наблюдается при IIA, IV и V типах гиперлипотеинемии [8, 10]. В патогенезе гиперлипидемических панкреатитов играют роль обструкция сосудов железы жировыми частицами (жировая микроэмболия сосудов), жировая инфильтрация ацинарных клеток, появление большого количества цитотоксических свободных жирных кислот (СЖК), образующихся в результате интенсивного гидролиза триглицеридов (ТГ) под влиянием излишнего выделения липазы. Снижение функциональной активности поджелудочной железы (ПЖ) при гиперлипотеинемии может быть следствием как розобщения процессов окисления и фосфорилирования, угнетения циклазной системы панкреоцитов, ухудшения реологических свойств крови, обусловленных гиперлипидемией, так и рано развивающихся при рассматриваемых типах гиперлипотеинемии атеросклеротических изменений сосудов. При остром и хроническом (таблица) панкреатите отмечаются существенные изменения со стороны липидного обмена, которые представляют собой гепатоцитарную дислипотеинемию с уменьшением содержания ЛПВП (В.Т. Ивашкин, 1993; Савельев, 1995). Известно также, что нарушение липидного обмена в виде повышения уровня ЛПНП приводит к снижению клеточных иммунологических реакций.

Атерогенные фракции ЛП плазмы крови обладают контринсулярным эффектом, связанным со снижением поглощения глюкозы периферическими тканями

Таблица. Уровни липопротеинов у пациентов с хроническим панкреатитом

Показатель	Контроль	ХП
Общий холестерин, ммоль/л	1,42 ± 0,12	3,42 ± 0,22
ЛПОНП + ЛПНП, %	44,97 ± 1,62	77,11 ± 2,15
ЛПВП, %	56,54 ± 1,58	25,22 ± 1,34
Триглицериды, ммоль/л	0,45 ± 0,05	1,02 ± 0,11
Общие липиды, г/л	2,13 ± 0,28	5,32 ± 0,41

ми, в первую очередь мышцами [19, 22]. Кроме того, ЛПНП и ЛПОПН снижают продукцию инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса. Носителем контринсулинового эффекта оказался аполипопротеин В (апо В), который имеет с инсулином общие антигенные детерминанты и, вероятно, конкурирует с ним за специфические инсулиновые рецепторы [22–24].

Повышенная концентрация липидов обладает ингибирующим токсическим влиянием на функцию  $\beta$ -клетки ПЖ (феномен липотоксичности). Липотоксичность также ассоциируется с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа. R.N. Unger и соавторы (1994) выяснили, что липотоксичность — продукт сверхмерного *non-beta*-(*non*-митохондриального) оксидативного метаболизма СЖК в скелетных и сердечных мышцах, печени и панкреатических островках [25]. Повышенная продукция токсических метаболитов приводит к инсулинорезистентности, кардиоваскулярным заболеваниям и СД II типа за счет клеточной дисфункции, которая со временем переходит в запрограммированную клеточную гибель (липоапоптоз) [25]. Кроме этого, повышенная концентрация СЖК в паренхиме органа приводит к нарушению регуляции активности NO-синтазы, сопровождаясь повышенным образованием NO (азота оксида), который также стимулирует апоптотическую активность  $\beta$ -клеток [25]. Также СЖК в качестве ингибиторов активности пируватдегидрогеназы снижают образование АТФ (одного из стимуляторов секреции инсулина), вызывая нарушение секреции инсулина  $\beta$ -клетками ПЖ.

Таким образом, липогенный панкреатит характеризуется выраженными нарушениями метаболизма печени и связанными с ними отклонениями функционирования основных систем гомеостаза. В конечном итоге это приводит к мультисистемным изменениям, включающим нарушение синтеза и выделения желчи, ухудшение органного и тканевого кровообращения. Создаются дисметаболические условия не только для развития мальассимиляции, но и для формирования новых, на первый взгляд, не связанных с пищеварением, заболеваний, к которым относятся прогрессирование атеросклеротических изменений артерий на фоне некорригированной дислипидемии.

#### **Эндокринные нарушения как этиологический фактор развития панкреатита**

Одним из свойств живых организмов является их способность к сохранению постоянства гомеостаза с помощью механизмов саморегуляции, в координации которых одно из главных мест принадлежит гормонам. У млекопитающих координированное течение всех биологических процессов не только в целостном организме, но и на клеточном и субклеточном уровнях, определяется нейрогуморальными механизмами, которые сложилась в процессе эволюции. С помощью этих механизмов организм воспринимает изменения внешней и внутренней среды, тонко регулируя интенсивность процессов обмена [3, 7]. В регуляции этих процессов гормоны занимают промежуточное звено между нервной системой и действием

медиаторов и ферментов, которые непосредственно регулируют скорость обмена веществ и энергии. Таким образом, нарушение синтеза или утилизации гормонов, вызванное различными факторами, приводит к изменениям синтеза ферментов и соответственно — к нарушению метаболизма.

Все больше внимания уделяют физиологическим глюкорегуляторным механизмам (как основным звеньям обмена веществ и энергии), определение которых является необходимым для понимания путей возникновения нарушения толерантности к глюкозе (ранняя диагностика сахарного диабета). Поскольку ПЖ является единственным органом, где вырабатывается большое количество гормонов, которые действуют диаметрально противоположно и одновременно взаимодействуют между собой и с другими факторами, должны существовать механизмы, предупреждающие в норме развитие эндокринного дисбаланса (вследствие которого возникают необратимые метаболические нарушения, приводящие к инвалидизации пациента, стойкой потери работоспособности).

Таким образом, если рассматривать ХП как нарушение функции органа в целостном организме, то возможны:

- изменения функционирования всех желез внутренней секреции для поддержания постоянства внутренней среды организма;
- изменения в функционировании тех желез внутренней секреции, которые «отвечают» за работу именно этого органа.

Если рассматривать ХП как нарушение функции органа смешанной секреции, то возможны:

- изменения равновесия между различными секреторными частями ПЖ, которое поддерживается в норме;
- изменения постоянства внутренней среды организма;
- нарушения процессов адаптации;
- нарушения деятельности других желез внутренней секреции наряду с нарушением пищеварения.

Если рассматривать ХП как нарушение метаболической функции ПЖ, то возможны:

- изменения обмена веществ и энергии, которые должны устраняться путем изменения работы других эндокринных органов и регулирующих систем;
- нарушения процессов роста, дифференцировки и созревания на разных уровнях организации.

Рассматривая ХП, мы должны оценить, каким образом изменяется связь между экзокринной и эндокринной частями ПЖ, существующих в норме; каким образом центральные и периферические органы внутренней секреции «реагируют» на ХП, нарушая количественно и качественно секрецию; каким образом при ХП организм приспособливается, адаптируется к условиям изменчивости внутренней и внешней среды; какую роль играют эндокринные органы в возникновении, прогрессировании и рецидивировании ХП; как изменяется место ПЖ в цепи эндокринной регуляции при ХП.

Панкреатические эндокринные островки содержат A( $\alpha$ )-, B( $\beta$ )-, D( $\Delta$ )-, G-, E-, F(PP)-клетки [3], продуцирующие, кроме инсулина, глюкагона, соматостатина и панкреатического полипептида (ПП) и их пред-

шественников, еще амилин и проамилин, хромограмин А, панкреастатин, паратиреоид — связанный пептид, рилизинг-фактор тиростимулирующего гормона, тиротропный гормон (ТТГ), кортикотропин, кортикотропин-рилизинг-гормон, лютеинизирующий гормон, рилизинг-гормон, простагландины, эндогенные опиоидные гормоны и их предшественники и др. Некоторые из вышеперечисленных гормонов влияют не только на экзо-, но и на эндокринные клетки ПЖ.

Практически все исследователи отмечают наличие эндокринной панкреатической недостаточности при ХП. Возможные механизмы последней: паракринные эффекты гормонов и активных пептидов, влияние гормонов гипоталамуса и гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников, половых гормонов [3, 8].

**Этиологическая роль функциональных нарушений щитовидной и паращитовидной желез**

Имеются данные, свидетельствующие о важной роли щитовидной железы во внешнесекреторной деятельности ПЖ [2]. У больных с обострением ХП уровень ТТГ был в пределах от 1,7 до 8,2 МЕ/л (в среднем  $5,4 \pm 0,29$ ), что значительно превышает аналогичные показатели в контрольной группе ( $2,4 \pm 0,23$ ;  $P < 0,001$ ). Повышение концентрации ТТГ отмечено у 57 (46,3%) из 123 больных, у 50 (40,7%) уровень гормона был в пределах нормы, у 16 (13%) — снижен. Содержание гормонов щитовидной железы при обострении ХП снижалось. Так, уровень Т3 был заметно ниже нормы — ( $1,14 \pm 0,09$ ) нмоль/л против ( $1,84 \pm 0,08$ ) нмоль/л ( $P < 0,001$ ). Содержание Т4 у больных в среднем составляло ( $78,3 \pm 3,9$ ) нмоль/л, т. е. также существенно отличалось от показателей контрольной группы — ( $90,9 \pm 4,6$ ) нмоль/л ( $P < 0,05$ ). Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных ХП в стадии обострения снижается функция щитовидной железы и повышается тиреотропная функция гипофиза.

При сопоставлении показателей с активностью панкреатических ферментов в сыворотке крови у больных при обострении заболевания установлена определенная корреляционная связь между уровнем трипсина и ТТГ ( $r = +62$ ).

Отмечено, что с удлинением срока заболевания концентрация гормонов щитовидной железы снижается. Так, у больных с давностью заболевания до 5 лет уровень Т3 составлял ( $1,30 \pm 0,07$ ) нмоль/л, Т4 — ( $84,2 \pm 3,7$ ) нмоль/л. У пациентов с длительностью заболевания более 5 лет содержание этих гормонов было равно соответственно ( $0,93 \pm 0,09$ ) и ( $70,5 \pm 4,1$ ) нмоль/л ( $P < 0,05$ ). Концентрация же гипофизарного ТТГ в зависимости от давности заболевания изменялась незначительно: ( $5,9 \pm 0,34$ ) МЕ/л — до 5 лет, ( $4,8 \pm 0,40$ ) МЕ/л — более 5 лет ( $P > 0,05$ ).

Таким образом, у больных ХП в стадию обострения функция щитовидной железы снижается, что наиболее выражено при значительном угнетении внешнесекреторной функции ПЖ [2].

Возможно, одной из причин снижения уровня гормонов щитовидной железы у этих больных является нарушение процессов расщепления и усвоения белков при внешнесекреторной недостаточности ПЖ,

что может привести к неполноценному синтезу гормонов щитовидной железы. Нельзя отрицать возможность и обратной связи. Учитывая, что гормоны щитовидной железы стимулируют ПЖ, снижение функции щитовидной железы у больных ХП может усилить экзокринную недостаточность ПЖ.

Исследованиями последних лет установлено, что ТТГ есть и в пищевом канале, но особенно в высоких концентрациях — в ПЖ. У больных острым панкреатитом значительно повышен его уровень в моче. По мнению этих авторов, при остром панкреатите в патологический процесс вовлекаются клетки ПЖ, продуцирующие ТТГ, следствием чего и является повышение его уровня в крови и моче. Кроме того, ТТГ значительно подавляет выделение панкреатических ферментов.

Полученные данные позволяют предположить, что повышение концентрации ТТГ при обострении ХП в большей степени связано с усилением секреции ТТГ ПЖ и носит компенсаторный характер, направленный на подавление внешнесекреторной деятельности ПЖ.

Ионы кальция играют важную роль во внешнесекреторной деятельности ПЖ. Известно, что синтез и выделение панкреатических ферментов происходят при непосредственном участии ионов кальция [4]. Гиперкальциемия может стать причиной повышения базальной и стимулированной внешней секреции ПЖ в эксперименте и у людей. Повышение уровня кальция в крови может привести к развитию панкреатита. С другой стороны, гипокальциемия при панкреатите является плохим прогностическим признаком.

Важная роль в регуляции кальциевого обмена принадлежит гормону щитовидной железы — кальцитонину и паращитовидной — паратгормону [20, 21].

В группе больных с обострением ХП содержание кальцитонина в сыворотке крови составляло в среднем ( $52,6 \pm 2,8$ ) пмоль/л, т. е. существенно превышало его уровень в контрольной группе — ( $29,8 \pm 2,0$ ) пмоль/л ( $P < 0,001$ ). Повышение содержания гормона отмечено у 43,5% больных.

Содержание паратгормона у больных ХП ( $6,2$  нмоль/л  $\pm 0,5$  нмоль/л) мало отличалось от такового в контрольной группе — ( $5,4 \pm 0,5$ ) нмоль/л ( $P > 0,05$ ). Повышение уровня гормона выявлено у 13% больных. Следует также отметить, что у 8,7% больных ХП концентрация паратгормона была низкой — до 1,5 нмоль/л.

Уровень изученных гормонов мы проанализировали с учетом состояния внешнесекреторной функции ПЖ. Установлено, что у больных с выраженным снижением внешнесекреторной функции ПЖ концентрация кальцитонина была заметно ниже. Уровень паратгормона у больных с выраженным снижением внешней секреции ПЖ был несколько выше, чем у больных с умеренным снижением внешнесекреторной функции. У больных с тяжелым течением заболевания уровни гормонов были заметно выше, чем у пациентов с легким его течением.

У больных с высокой активностью амилазы и иммунореактивного трипсина в крови повышение уровня кальцитонина отмечается довольно часто.

При сопоставлении содержания в крови кальцитонина и паратгормона с уровнем панкреатических гормонов, характеризующих эндокринную функцию

ПЖ, установлено, что довольно часто концентрация кальцитонина повышается у лиц с повышенным уровнем глюкагона в крови.

Повышение содержания кальцитонина в крови у многих больных с высокой активностью амилазы и иммуно-реактивного трипсина, возможно, свидетельствует о компенсаторном подъеме уровня этого гормона в целях нейтрализации повышенной концентрации панкреатических ферментов. Есть сведения [4] о том, что введение кальцитонина больным ведет к снижению активности панкреатических ферментов.

Частое сочетание гиперкальцитонинемии с гиперглюкагонемией (у 81,5%) наводит на мысль, что, возможно, основной причиной повышения уровня кальцитонина в крови больных с обострением ХП является увеличение содержания панкреатического глюкагона. По мнению некоторых авторов [7, 21], повышенный уровень глюкагона в крови стимулирует секрецию кальцитонина.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что у больных с обострением ХП из-за гормонов, участвующих в кальциевом обмене, существенно повышается концентрация кальцитонина в крови. Наиболее часто это наблюдается у больных с гиперсекрецией глюкагона, а также с повышенной активностью панкреатических ферментов в крови.

Панкреатит при гиперпаратиреозе связан с гиперкальциемией. Кальций стимулирует экболическую функцию ПЖ, внутриорганно активирует трипсиноген, что приводит к возникновению очагов аутолиза. Кроме того, при избытке кальция в панкреатическом секрете он выпадает в ацинусах и мелких протоках ПЖ с развитием кальцификатов [20]. Увеличение содержания свободного Са в ацинарных клетках стимулирует секрецию ферментов; высокий уровень кальция в панкреатическом секрете способствует активации трипсиногена и панкреатической липазы, и, следовательно, аутолизу ПЖ. При этом кальций осаждается в щелочной среде в виде кальция фосфата, образуются камни протоков, что приводит к кальцификации железы.

**Этиологическая роль функциональных нарушений гипоталамогипофизарной системы, надпочечников и половых желез**

Различные стрессовые ситуации (инфекция, травма, операция и т. д.) могут быть причиной нарушенной толерантности к глюкозе, и это влияние осуществляется через повышение секреции гормонов. Глюкокортикоиды и СТГ стимулируют глюконеогенез в печени и снижают тканевое использование глюкозы. Глюкагон и катехоламины стимулируют глюконеолиз, а также снижают поглощение глюкозы тканями. Кроме того, адреналин и норадреналин угнетают секрецию инсулина. Эстрогены вызывают резистентность к инсулину, а хорионический соматотропин, подобно СТГ, увеличивает глюконеогенез и снижает поглощение глюкозы тканями. Последние два гормона, по-видимому, ответственные за нарушение толерантности к глюкозе и являются причиной развития сахарного диабета во время беременности [7].

Суммарным результатом повышенной секреции указанных гормонов является гипергликемия, которая при генетической недостаточности функции ин-

сулярного аппарата приводит к нарушению углеводного обмена и ХП.

На жировой обмен СТГ оказывает преходящее (в течение 30—40 мин) инсулиноподобное действие, что проявляется усилением процессов липогенеза. Однако в дальнейшем усиливаются процессы липолиза с повышением мобилизации жира из депо, что приводит к повышению в плазме крови свободных жирных кислот, а в случае недостаточности инсулина увеличивается содержание кетоновых тел в крови. Энергия, образующаяся при повышенном распаде жиров, используется на анаболические процессы в белковом обмене.

На углеводный обмен СТГ оказывает кратковременное (в течение 30—40 мин) инсулиноподобное действие (повышаются поглощение и утилизация глюкозы жировыми клетками, что приводит к незначительному снижению содержания глюкозы в крови). При хроническом избытке СТГ использование глюкозы жировыми тканями и мышцами снижается, повышается глюконеогенез в печени. Кроме того, гормон роста стимулирует  $\beta$ -клетки ПЖ, секретирующие глюкагон, и повышает активность ферментов, разрушающих инсулин. Компенсация диабетогенного действия СТГ осуществляется за счет повышения секреции инсулина, что сопровождается гиперинсулинемией, которая при истощении резервных возможностей  $\beta$ -клеток ПЖ может сменяться гипоинсулинемией, абсолютной инсулиновой недостаточностью и развитием сахарного диабета. Повышение резистентности к инсулину при избыточной секреции СТГ связано с тем, что гиперинсулинемия приводит к уменьшению количества инсулиновых рецепторов.

Наряду с прямым влиянием АКГГ на надпочечники известно и венадпочечниковое действие кортикотропина. В жировой ткани он усиливает процессы липолиза, стимулирует поглощение аминокислот и глюкозы мышечной тканью, вызывает гипогликемию, стимулируя высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток ПЖ.

**Нарушение обмена кальция и цинка как этиологические факторы развития панкреатита**

Кальций играет существенную роль в регуляции экзо- и эндокринной функции ПЖ [4]. Ионы кальция принимают непосредственное участие в синтезе проферментов, транспорте зимогенных гранул и процессах экзоцитоза. Кроме того, в синтезе и секреции ферментов ионы кальция могут принимать опосредованное участие через стимуляцию выхода ацетилхолина из нервных окончаний.

Ацинарная клетка имеет большое количество специфических рецепторов [4]. Их полипептидная цепь в нескольких точках пронизывает базальную мембрану и передает сигнал снаружи на внутреннюю ее часть через трансдуктор (белок) и эффектор (фосфолипаза С, аденилатциклаза и др). Эти мембранные элементы составляют ее рецепторный комплекс. Рецепторы ацинарной клетки используют 2 механизма внутриклеточной передачи информации, отличающиеся набором вторичных мессенджеров. Ацетилхолин, холецистокинин, бомбезин, или гастририлизингпептид, субстанция Р в качестве внутриклеточных посредников используют первый

механизм — мобилизацию внутриклеточного кальция. При этом через рецепторы стимулируется метаболизм фосфатидилинозитола, что ведет к образованию инозитол 1,4,5-трифосфата (ИФ<sub>3</sub>) и 1,2-диглицерола (ДАГ). ИФ<sub>3</sub> через рецепторы органелл, хранящих ионы кальция, увеличивает его высвобождение в цитозоль. Этот пусковой механизм активизирует последующие биохимические и функциональные процессы: ионы кальция активируют Са-зависимую синтазу углерода оксида, которая высвобождает NO из L-аргинина. Затем NO активирует гуанилатциклазу, что ведет к повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Он увеличивает проницаемость плазматической мембраны для ионов кальция через активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы и стимулирует экзоцитоз гранул зимогенов через Са-кальмодулинзависимую протеинкиназу. Вторым механизмом действия вторичных мессенджеров следующий. При воздействии на рецепторы активируется аденилатциклаза, которая через цепь реакций с участием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) активирует АМФ-зависимую протеинкиназу [17, 38]. Кальций участвует и во втором механизме реализации действия вторичных мессенджеров. В присутствии ионов кальция происходит конформация кальмодулина, рост его физиологической активности. В свою очередь, под влиянием кальмодулина активность аденилатциклазы возрастает в 6 раз. Считается, что в стимуляции ацинарной клетки второй механизм менее важен, чем «ось» кальциевой медиации секреции.

Секреция кальция имеет особое значение ввиду его роли в продукции ферментов. В панкреатическом соке кальций содержится в виде двух форм: кальций I, связанный с белком, кальций II — свободный. Концентрация свободного кальция в панкреатическом соке изменяется в зависимости от его концентрации в плазме крови и межклеточной жидкости и не зависит от уровня ферментов в панкреатическом соке. Эти данные указывают на пассивное поступление свободного кальция в панкреатический сок. Связанный с белком кальций содержится в ацинарных клетках и выделяется из них совместно с ферментами под влиянием холецистокинина или ацетилхолина.

Моторная функция пищевого канала определяется активностью гладкомышечных клеток, которая прямо зависит от концентрации цитозольного Ca<sup>2+</sup>. Ионы кальция, активизируя внутриклеточные биоэнергетические процессы (фосфорилирование белков, превращение АТФ в цАМФ и др.), способствуют соединению нитей актина и миозина, обеспечивая сокращение мышечного волокна. Одним из условий сокращения мышечного волокна является высокая активность фосфодиэстеразы, которая участвует в расщеплении цАМФ и обеспечении энергией процессов соединения актина с миозином. Транспорт ионов кальция через клеточные мембраны осуществляется через специальные каналы, которые представлены макромолекулярными белками, встроенными трансмембранно и содержащими рецепторы, распознающие ионы кальция (так называемые кальциевые или медленные каналы). Выделяют несколько типов кальциевых каналов, которые различаются по биофизическим свойствам, локализации в тканях

и содержанию рецепторов для различных групп лекарственных препаратов — антагонистов кальция. В регуляции транспорта ионов кальция участвует ряд нейрогенных медиаторов — ацетилхолин, катехоламины (норадреналин), серотонин, холецистокинин, мотилин и др. Связывание ацетилхолина с М-холинорецепторами способствует открытию натриевых каналов и притоку ионов натрия в клетку. В результате снижается электрический потенциал клеточной мембраны (фаза деполаризации) и открываются кальциевые каналы, через которые ионы кальция поступают в клетку, вызывая мышечное сокращение. Расслабление мышечного волокна опосредуется медиатором симпатической нервной системы норадреналином. Последний действует на α<sub>1</sub>-адренорецепторы наружной мембраны миоцитов и вызывает открытие быстрых ионных каналов, утечку положительно заряженных ионов из клетки и ее гиперполяризацию. При нарастании мембранного потенциала прекращают функционирование медленные кальциевые каналы, концентрация цитозольного кальция резко падает, а мышечные волокна расслабляются.

Регуляция количества внутриклеточного кальция в ацинарной клетке, мышечных клетках пищевого канала, его содержания в панкреатическом соке могли бы стать перспективными направлениями в лечении больных ХП. Однако такие фармакологические воздействия, наверняка, не могут быть селективными. Действительно, были проведены исследования, доказавшие эффективность неселективных антагонистов кальция при ХП [4]. Еще один аспект, свидетельствующий о перспективности применения антагонистов кальция при ХП, — это экспериментальные данные о стимуляции ими процесса всасывания в кишечнике аминокислот, углеводов, воды, электролитов. Этот факт особенно важен при внешнесекреторной недостаточности ПЖ, сопровождающейся развитием мальдигестии и мальабсорбции.

Блокаторы кальциевых каналов повышают толерантность к глюкозе, а также оказывают слабое иммуносупрессорное действие (уменьшают выраженность ГЗТ), тормозят агрегацию тромбоцитов. Эти свойства препаратов также важны при ХП.

Однако следует учитывать, что при лечении ХП неселективными блокаторами кальциевых каналов велика вероятность влияния на сердечную деятельность. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности селективных блокаторов кальциевых каналов.

Данные биохимического анализа островковой ткани ПЖ указывают на возможную роль Zn в осуществлении инсулоцитами их специфической (секреторной) функции [1].

Существуют точки зрения о неидентичности цинк- и инсулинсодержащих гранул клеток островков ПЖ [1]. В то же время они не противоречат предположению об участии Zn в образовании в β-гранулах комплекса с инсулином («депо — формы» гормона). По-видимому, основная часть Zn в инсулинвырабатывающих клетках приходится на долю β-гранул, и лишь небольшое его количество содержится в других структурах клетки. Подтверждением этого может служить резкое уменьшение содержания Zn в β-клетках при потере ими специфической зернистости. При длительном течении сахарного диабета с высо-

кой гипергликемией эти клетки полностью лишались Zn. Полученные данные могут служить подтверждением предположения о роли нарушения обмена Zn в островковой ткани ПЖ в патогенезе ХП.

Таким образом, дисметаболические нарушения играют значительную роль в возникновении и прогрессировании ХП. Это следует помнить при назначении медикаментозного лечения.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гольдберг Е.Д., Ещенко В.А., Бовт В.Д. Динамика содержания Zn в панкреатических островках кроликов после введения диабетогенного агента дитизона // Патологическая физиол. и эксперим. тер.— 1991.— № 4.— С. 43—45.
2. Гладка Л.Ю. Стан пероксидації ліпідів, антиоксидантної системи захисту, зовнішньої секреторної функції підшлункової залози, цитовидної залози та наднирників у населення екологічно несприятливого регіону Чернівецької області: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 1999.— 19 с.
3. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология.— Донецк: ООО «Лебедь», 2000.— 416 с.
4. Губергриц Н.Б., Челоманова О.О. Клинико-патогенетическое обоснование лечения хронического рецидивирующего панкреатита селективным блокатором кальциевых каналов дицителом // Журн. практ. лікаря.— 2002.— № 3.— С. 33—40.
5. Губергриц Н.Б. Патогенетичні аспекти клініки, діагностики, лікування і прогнозу хронічного панкреатиту: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— К., 1994.— 36 с.
6. Дегтярёва И.И., Оседло Г.В. Патогенез хронического панкреатита и патофизиологическая оценка нарушения и компенсации экзокринной функции поджелудочной железы // Заболевания поджелудочной железы. Материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины.— К., 2003.— С. 6—11.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология.— М.: Медицина 2000.— С. 437—441.
8. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром и поджелудочная железа. Состояние экзокринной и инкреторной функции поджелудочной железы при различных типах гиперлипидемии у пациентов с метаболическим синдромом // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 2.— С. 56—58.
9. Желунов Л.М. Современные аспекты микрохирургической анатомии поджелудочной железы // Морфология.— 1995.— Т. 108, № 2.— С. 76—80.
10. Клер Х.У. Хронический панкреатит. Современные аспекты патофизиологии и лечения // Заболевания поджелудочной железы. Материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины.— К., 2003.— С. 64—66.
11. Лю Б.Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма // Успехи совр. биол.— 2001.— Т. 121, № 5.— С. 488—501.
12. Муравьева И.Н., Теплая Е.В., Самойлов А.А. Современные аспекты действия пероральных сахароснижающих препаратов на поджелудочную железу // Укр. мед. часопис.— 2003.— № 1 (33).— С. 33—37.
13. Розанов Б.С., Пенин В.А. Холестероз желчного пузыря // М.: Медицина.— 1973.— 120 с.
14. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром в хирургии // Бюлл. эксперим. биол. и мед.— 1999.— Т. 127, № 6.— С. 604—611.
15. Стаут Р. Инсулин и атеросклероз.— В кн.: Гормоны и атеросклероз. К., 1985.— С. 85—95.
16. Швед А.М. Біохімічні механізми розвитку діабетичних ретинопатій та їх корекція вобензімом і моексиприлом // Мед. хімія.— 2002.— Т. 4, № 1.— С. 83—89.
17. Эрдьниева Л.С. Реология крови, микроциркуляция и перекисное окисление липидов при хроническом панкреатите и пути медикаментозной коррекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 1985.— 24 с.
18. Яхонтова О.И., Палазовская В.А. Гормональные механизмы нарушения углеводного обмена при хроническом панкреатите // Тер. арх.— 1991.— Т. 63, № 2.— С. 55—58.
19. Grundy S.M. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome // Am. J. Cardiol.— 1998.— Vol. 81.— P. 18—20.
20. Hyperparathyroidism / D.A. Allerheiligen, J. Schoeber, R.E. Houston et al. // Am. Fam. Physician.— 1998.— Vol. 57, N 8.— P. 1795—1802.
21. Kalra S.P., Dube M.G., Pu S. et al. Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight // Endocrine Rew.— 1999.— Vol. 20, N 1.— P. 68—100.
22. Lee Y., Hirose H., Ohneda M. et al. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus in obese rats: Impairment in adipocyte beta-cell relationships // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1994.— Vol. 91.— P. 10878—10882.
23. Pattinson N.R. Apolipoprotein localisation in the human bile duct and gallbladder // Pathology.— 1990.— Vol. 22.— P. 55—60.
24. Poutout V., Robertson R.P. Minireview. Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity // Endocrinology.— 2002.— Vol. 143.— P. 339—342.
25. Shimabukuro M., Zhou Y.T., Levi M., Unger R.H. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1998.— Vol. 95.— P. 2498—2502.

## ДИСМЕТАБОЛІЧНІ ФОРМИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

**Т.М. Христинич, Т.Б. Кендзерська, І.В. Трефаненко**

У статті автори намагаються розкрити основні механізми розвитку форм хронічного панкреатиту, які нечасто зустрічаються, а саме дисметаболических панкреатитів. Глибше розуміння механізмів розвитку панкреатитів дає можливість призначення адекватної медикаментозної корекції.

## DYSMETABOLIC FORMS OF CHRONIC PANCREATITIS

**T.N. Christich, T.B. Kendzerska, I.V. Trefanenko**

This article shows general ways of development of rare forms of chronic pancreatitis — dysmetabolic pancreatitis. Deeper understanding of mechanisms pancreatitis progression allows to administer adequate medication correction.