

МОЖЛИВА РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому

Т.М.ХРИСТИЧ, д.м.н., професор; Т.Б.КЕНДЗЕРСЬКА, к.м.н.
/Буковинський державний медичний університет, Чернівці/

Метаболічний синдром (МС) — комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень, що є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань і в основі яких лежить інсулінорезистентність (ІР) та компенсаторна гіперінсулінемія. Виділення МС як окремої нозології має велике клінічне значення, оскільки, з одного боку, цей стан є зворотним, з іншого — є попередником розвитку або включає такі тяжкі захворювання, як цукровий діабет (ЦД) II типу та атеросклероз. Не існує єдиної думки про першопричину метаболічних порушень у патогенезі МС. Тому ми поставили за мету розглянути можливий взаємозв'язок між функціональним станом підшлункової залози (ПЗ) і розвитком та прогресуванням МС.

Прояви МС при захворюваннях органів травлення, такі як ІР, дисліпідемія атерогенного профілю, ожиріння абдомінального типу (рис.1), помірна артеріальна гіпертензія (АГ), метаболічні зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), порушення центральної гемодинаміки, тенденція до гіпокаліємії, зустрічаються у 29,1–89,3% випадків (Ласий В.П. та співавт., 2003). Найбільший відсоток виявлення ожиріння (89%), ІР (75%), дисліпідемії атерогенного профілю (55%), метаболічних змін на ЕКГ (45%) зафіксований при хронічному панкреатиті (ХП) у поєднанні з ерозивним гастритом.

При ХП пошкоджується як секреторний, так і інкреторний відділи ПЗ, що має велике значення у порушенні гомеостазу (рис.2). Недостатність ендокринної функції ПЗ клінічно проявляється маніфестацією метаболічних розладів. Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (особливо легкого та середнього ступеня тяжкості) спостерігається при різних захворюваннях ПЗ, у тому числі ЦД, остеопорозі, уремії, після операцій на шлунку, ПЗ, ожирінні та інших патологіях.

Розглянемо основні складові МС та можливу роль ПЗ у їх розвитку.

ІР — це недостатня біологічна відповідь клітин на інсулін при його достатній концентрації у крові. Цей стан зумовлений порушенням чутливості до інсуліну та інсулінової секреції.

Виділяють три рівня розвитку ІР: пререцепторний; рецепторний; пострецепторний.

Пререцепторний рівень включає в себе: генетично детерміновану продукцію зміненої малоактивної молекули інсуліну (24-В або чиказь-

кий інсулін); неповну конверсію проінсуліну в інсулін, що призводить до надлишку малоактивного проінсуліну.

Рецепторний рівень характеризується: мутаціями гена інсулінового рецептора; зниженням чутливості рецепторів до інсуліну; недостатньою кількістю інсулінових рецепторів, що може бути як генетично зумовленим, так і набути.

ІР на *пострецепторному* рівні розвивається внаслідок зниження активності тирозинкінази і СІР-білків, зменшення числа глюкозних транспортерів (ГЛЮТ); зниження активності 2-ключових ферментів утилізації глюкози — піруват-дегідрогенази (використання глюкози у циклі Кребса) та глікогенсинтетази (використання глюкози для синтезу глікогену).

На підставі аналізу даних І.Н.Муравйової та інших (2003) можна виділити такі механізми розвитку секреторної дисфункції острівцевого апарату ПЗ як першопричини ІР.

- 1. Гіперінсулінемія та відсутність пульсуючої секреції.** В нормі секреція інсуліну відбувається періодично, короткими хвилями, що зумовлює періодичне зниження рівня глюкози у крові, за рахунок чого відновлюється чутливість інсулінових рецепторів. При порушенні функції ПЗ рівень інсуліну може бути не тільки підвищеним у кілька разів, але при цьому відсутній його коливання.
- 2. Монофазна секреція інсуліну.** 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), яка полягає у звільненні везикул із накопиченим інсуліном, фактично відсутня; друга фаза секреції (повільна) настає у відповідь на стабільну гіперглікемію постійно, в тонічному режимі і, незважаючи на надлишкову секрецію інсуліну, рівень глікемії на фоні ІР не нормалізується.
- 3. Відсутність адекватної інсулінової відповіді на стимуляцію глюкозою.**
- 4. Передчасний екзоцитоз** — передчасне вивільнення переважно "незрілих" везикул β-клітин ПЗ, проінсулін яких недостатньо сформований для ензиматичного розщеплення з утворенням С-пептиду та активного інсуліну (проінсулін не впливає на рівень глікемії, однак має атерогенний вплив), що можливо внаслідок



Рис. 1

Абдомінальний тип ожиріння

- підвищеної апоптотичної активності ацинарних клітин при ХП.
- Підвищення ролі інших агоністів секреції інсуліну** (аргінин, секретин, інгібітор шлункового пептиду, нейрогуморальний антагоніст холецистокініну тощо).
 - Антициклічна секреція глюкагону.** При порушенні функціонального стану ПЗ секреція глюкагону може відбуватися антициклічно (його рівень підвищується при збільшенні глікемії та навпаки).
 - Порушення секреції амліну.** Амлін — пептидний гормон, що складається з 37 амінокислотних поліпептидів, синтезується, накопичується та секретується разом з інсуліном β-клітинами острівців ПЗ. Інтра- та екстрацелюлярне відкладення фібрил амліну призводить до порушення функції β-клітин з подальшою активацією апоптозу. Крім того, амлін стимулює ліполіз *in vivo*, відіграє роль у підвищенні рівня вільних жирних кислот (ВЖК) та, можливо, є медіатором індукції ІР.
 - Дефіцитний фенотип.** Недостатнє харчування у період внутрішньоутробного розвитку або в ранній постнатальний період призводить до уповільненого розвитку ендокринної функції ПЗ та схильності до розвитку метаболічних порушень у дорослому віці.

Виділяють такі **причини розвитку** набутої ІР.

- Зниження кількості β-клітин** (на 40–60%) за відсутності інших порушень не призводить до розвитку гіперглікемії, але при ІР в умовах підвищених вимог до функції цих клітин відбувається швидке виснаження інсулінової секреції.
- Глюкозотоксичність** — стан тривалої гіперглікемії (рівень глюкози у крові — 13 ммоль/л та вище), що викликає структурні порушення β-клітин острівців ПЗ та зниження чутливості периферичних тканин до глюкози. Доведено

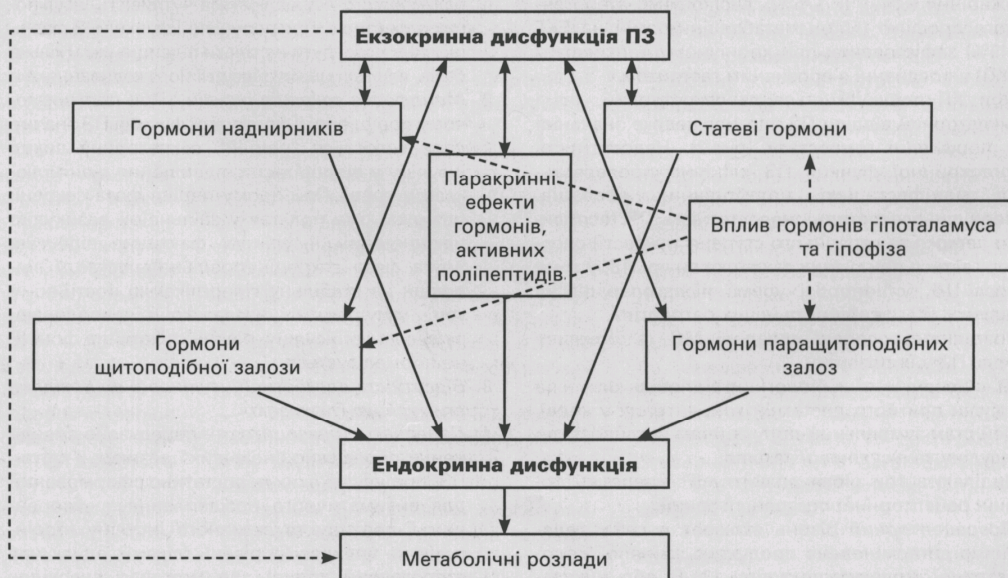
існування кількох шляхів реалізації феномена глюкозотоксичності.

- Ліпотоксичність** — інгібуючий вплив підвищеної концентрації ліпідів на функцію β-клітин. Порушення ліпідного метаболізму досить часто асоціюється з так званою ліпідною тріадою. Підвищення рівня ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) або тригліцеридів (ТГ), атерогенних ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) та зниження ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ). Ця тріада асоціюється як з атеросклерозом, ішемічною хворобою серця (ІХС), так і з оксидативним стресом. Ліпотоксичність також асоціюється з ІР, МС та ЦД II типу. Надмірна продукція токсичних метаболітів призводить до розвитку ІР, кардіоваскулярних захворювань та ЦД II типу внаслідок клітинної дисфункції, що з часом переходить у запрограмовану клітинну загибель (ліпоапоптоз).

Порушення метаболізму глюкози. Встановлено, що адаптивна гіперінсулінемія, що є наслідком ІР, деякий час може утримувати нормоглікемію. В умовах ІР відбувається зниження утилізації глюкози периферичними тканинами, підвищується продукція глюкози печінкою, що сприяє розвитку гіперглікемії. При здатності β-клітин адекватно реагувати на підвищення рівня глюкози у крові компенсаторною гіперінсулінемією зберігається стан нормоглікемії. Однак постійна стимуляція β-клітин у поєднанні з вірогідними генетичними порушеннями (що впливають на їх функціональні можливості) та вплив високої концентрації ВЖК на β-клітини (феномен ліпотоксичності) сприяють розвитку їх секреторної дисфункції, прогресуючому порушенню секреції інсуліну. З часом розвивається порушення толерантності до глюкози та ЦД II типу.

Дисліпопротеїнемія. Ряд захворювань, такі як холестероз жовчного міхура (ЖМ), хронічна ішемічна хвороба органів травлення, ліпо-

Рис. 2
Роль екзокринної та ендокринної дисфункції ПЗ в розвитку метаболічних розладів



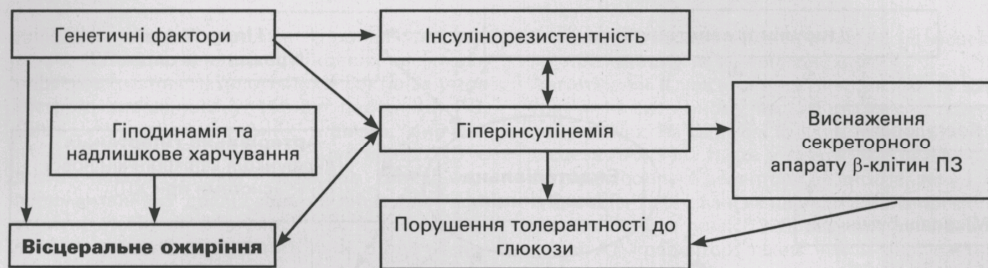


Рис. 3

Вісцеральне ожиріння у патогенезі МС (Чазова І.Е., Мичка В.Б., 2002 у модифікації Христич Т.М., Кендзерської Т.Б.)

генний панкреатит, жировий гепатоз, зумовлені порушеннями ліпідного метаболізму, сьогодні розглядаються з позиції ліпідного дистрессиндрому (ЛДС). Було доведено, що найбільш раннім клінічним проявом ЛДС є холестероз ЖМ з порушенням його моторно-евакуаторної функції, що супроводжується розладом синтезу жовчі в печінці та уповільненням її надходження у кишечник. Деякі автори описують позаміжурову локалізацію холестерозу — в міхуровій протоці, холедосі, вірсунговій протоці, — що призводить до розвитку ХП, екзокринної недостатності ПЗ. Дисліпопротеїнемія досить часто супроводжується ураженням печінки та ПЗ у вигляді жирового гепатозу та ліпогенного панкреатиту.

В цілому дисліпопротеїнемія при абдомінально-вісцеральному ожирінні характеризується: підвищенням рівня ВЖК; гіпертригліцеридемією; зниженням вмісту холестерину (ХС) ЛПВГ; підвищенням рівня ХС ЛПНГ, аполіпопротеїну В; збільшенням співвідношення ХС ЛПНГ / ХС ЛПВГ.

Найчастіше ХП розвивається у пацієнтів із гіперхіломікронемією та гіпертригліцеридемією (I, IV та V типи гіперліпопротеїнемії по Фредриксону). В патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів має значення обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних ВЖК, що утворюються в результаті інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази.

У розвитку атеросклерозу суттєве значення мають модифіковані ЛПНГ, захоплення яких моноцитами та макрофагами через сквенджер-рецептори призводить до утворення пінистих клітин та є основою формування атеросклеротичної бляшки. Тобто, зважаючи на представлені дані, можна говорити про єдність патогенетичних метаболічних ланок розвитку ХП та атеросклерозу.

Підвищення активності вільнорадикального окиснення ліпідів. Як відомо, окисдантна система є шкідливою та токсичною для клітин та тканин внаслідок пошкодження ліпідів, нуклеїнових кислот та білків.

Окисновідновна клітинна сигнальна система відіграє важливу роль у розвитку прогресуюванні пошкоджуючого ефекту на β-клітини ПЗ. Крім того, окисний стрес, можливо, відіграє важливу роль у розвитку вогнищового амлоїдного переродження клітин острівців, що призводить до порушення інкреторної та екскреторної функцій ПЗ. При гіперглікемії вільні радикали кисню утворюються безпосередньо з глюкози, що запускає

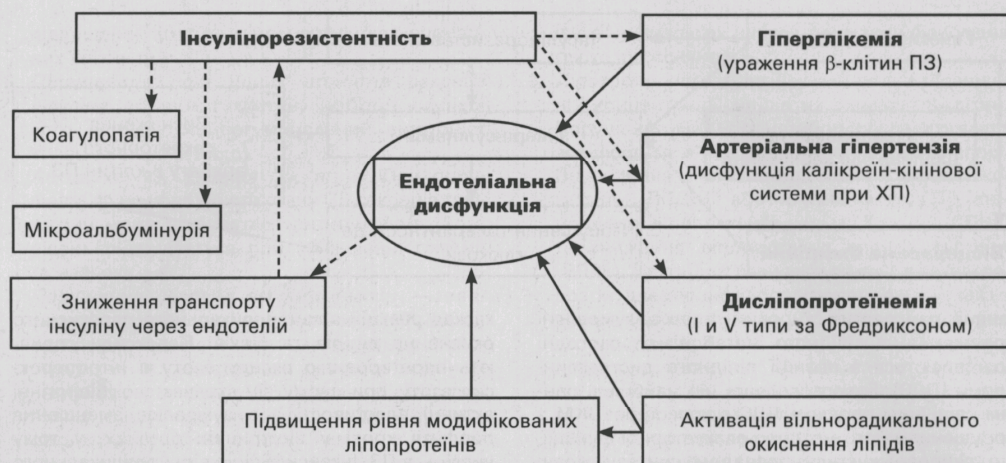
каскад реакцій вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів та білків. Пероксиди сприяють перетворенню оксиду азоту в нітропероксид азоту, при цьому він втрачає свої біологічні активні властивості, що зумовлює зменшення перфузії крові у внутрішніх органах, у тому числі — в ПЗ. Інтенсифікація вільнорадикального окиснення при ХП рідко пов'язана з аутолізом паренхіми ПЗ. Частіше вона зумовлена гіпоксією органа, стресовими впливами. При цьому виникає так зване хибне коло: гіпоксія призводить до подальшого посилення процесів перекисного окиснення білків та ліпідів, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїнів, інгібування ферментативної ланки антиоксидантного захисту, що в подальшому спричиняє наростання синдрому ендотоксемії, збільшення гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах, а також призводить до порушення процесів апоптозу, розвитку системних метаболічних змін.

Абдомінальне ожиріння (рис.3) та **дисгормоноз** є одними з ключових моментів розвитку МС. Значне збільшення маси вісцеральної жирової тканини, як правило, поєднується з метаболічними порушеннями. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, більш іннервована, має більш широкую сітку капілярів та безпосередньо сполучається з портальною системою. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність β-адренорецепторів (особливо β₃-типу), кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно низьку — α₂-адренорецепторів та рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів та низьку — до антиліполітичної дії інсуліну.

Причини розвитку абдомінального ожиріння до кінця не з'ясовані. Безсумнівне значення має вік. Цей тип ожиріння розвивається здебільшого після 30 років і є, очевидно, наслідком вікового підвищення активності гіпоталамуса, зокрема системи АКТГ (адренкортикотропний гормон) — кортизол. Це проявляється зниженням чутливості АКТГ до гальмуючих впливів кортизолу, що призводить до хронічної надлишкової його секреції. Роль кортизолу підтверджує і характерний розподіл жиру, що нагадує синдром Кушинга. Причому абдомінальне ожиріння близьке до синдрому Кушинга не тільки за характерним розподілом жирової тканини, але й за тим, що при обох станах з великою частотою зустрічаються АГ та порушення толерантності

Рис. 4

Можлива роль дисфункції ендотелію в розвитку синдрому ІР (Шестакова М.В., 2001)



до глюкози з можливим розвитком ЦД. При МС виникає ще ряд гормональних порушень, крім описаних вище: підвищення рівня тестостерону й андростендіону у жінок; зниження рівня прогестерону; у чоловіків — тестостерону; соматотропного гормону; підвищення рівня інсуліну, норадреналіну.

Вплив ПЗ на гормональні порушення можливий через клітини нейроендокринної системи. Панкреатичні ендокринні острівці містять A(α)-, B(β)-, D(Δ)-, G-, E-, F(PP)-клітини, що продукують, окрім інсуліну, глюкагону, соматостатину та панкреатичного поліпептиду (ПП) та їхніх попередників, ще амілін та проамілін, хромограмін А, панкреастатин, паратиреоїдзв'язаний пептид, рилізінг-фактор тиростимулюючого гормону, тиреотропний гормон (ТТГ), кортикотропін, кортикотропінрелізінг гормон, лютеїнізуючий гормон, простагландини, ендогенні опіоїдні гормони та їх попередники тощо. Деякі з цих гормонів паракринно впливають не тільки на екзо-, але й на ендокринні клітини ПЗ.

Можливо, однією з причин зниження рівня гормонів у хворих на ХП є порушення процесів розщеплення і засвоєння білків при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, що може призвести до неповноцінного синтезу гормонів. Не можна заперечувати можливість існування і зворотного зв'язку.

Різні стресові впливи (інфекція, травма, операція і т.д.) можуть бути причиною порушення толерантності до глюкози, і цей вплив здійснюється через підвищення секреції гормонів. Глюкокортикоїди та соматотропний гормон (СТГ) стимулюють глюконеогенез у печінці та знижують тканинне використання глюкози. Глюкагон та катехоламіни стимулюють глюконеоліз і також знижують поглинання глюкози тканинами; крім того, адреналін і норадреналін пригнічують секрецію інсуліну. Естрогени викликають резистентність до інсуліну, а хоріонічний гонадотропін, подібно СТГ, збільшує глюконеогенез і знижує поглинання глюкози тканинами. Останні два гормони, можливо, відповідальні за порушення толерантності до глюкози і розвитку ЦД при вагітності. Сумарним

результатом підвищеної секреції зазначених гормонів є гіперглікемія, що за наявності генетичної недостатності функції інсулярного апарату призводить до порушення вуглеводного обміну та розвитку ХП.

Поряд із прямим впливом АКТГ на наднирники відома й позанаднирникова дія кортикотропіну. У жировій тканині він підсилює процеси ліполізу; стимулює поглинання амінокислот і глюкози м'язовою тканиною, викликає гіпоглікемію, стимулюючи вивільнення інсуліну з β-клітин ПЗ.

Ряд інших досліджень показав, що первинним дефектом, що є основою розвитку інсулінорезистентності, може бути **дисфункція ендотеліальних клітин судин**. Ендотелій судин являє собою гормонально активну тканину, що умовно називають найбільшою ендокринною залозою людини. Саме ці клітини першими зустрічаються з реактивними вільними радикалами, з окисненими ЛПНГ, з гіперхолестеринемією, з високим гідростатичним тиском усередині судин (при АГ), з гіперглікемією (при ЦД). Усі ці фактори призводять до ушкодження ендотелію судин, до дисфункції ендотелію як ендокринного органа та до прискореного розвитку ангіопатій та атеросклерозу (рис. 4).

З усіх факторів, що синтезуються ендотелієм, роль "модератора" основних функцій належить ендотеліальному фактору релаксації або оксиду азоту (NO). Оксид азоту не лише викликає розширення судин, але й блокує проліферацію гладеньком'язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові і має антиагрегантні властивості. Таким чином, оксид азоту є базовим чинником антиатерогенезу. На жаль, саме NO-продукуюча функція ендотелію виявляється найбільш вразливою. Причина — нестабільність молекули NO, що по своїй природі є вільним радикалом. У результаті сприятлива антиатерогенна дія NO нівелюється і поступається місцем токсичній атерогенній дії інших факторів пошкодженого ендотелію. За даними багатьох авторів, NO опосередковує розвиток численних патологічних станів в організмі людини. На підставі експериментальних досліджень було

доведено, що NO є одним із найважливіших ключових медіаторів та/або кінцевих ефекторів опосередкування патологічних ефектів за умов гострого запального ураження паренхіми ПЗ. Дослідження регуляторних впливів, вивчення механізмів утворення та інактивації NO є досить перспективним напрямком клініко-експериментальних досліджень не лише для гастроентерології/панкреатології, але й для кардіології, неврології, діабетології та ін. Щодо експериментального панкреатиту, то перспективним у цьому аспекті буде тестування ефективності речовини, здатної обмежувати гіперпродукцію NO, не впливаючи при цьому на функціональну активність NO-опосередкованих регуляторних та захисних функцій.

Розвиток АГ при МС. В основі патогенезу АГ при МС лежить ІР та викликана нею компенсаторна гіперінсулінемія (рис. 5). Основними механізмами, що призводять до підвищення артеріального тиску при МС, є:

- ▶ блокування трансмембранних іонообмінних механізмів (Na^+ , K^+ і Ca^{2+} -залежної АТФ-ази) з підвищенням вмісту внутрішньоклітинного Na^+ і Ca^{2+} , зменшенням вмісту K^+ , що призводить до збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів;
- ▶ підвищення реабсорбції Na^+ у проксимальних та дистальних канальцях нефрону, що сприяє затримці рідини та розвитку гіперволемії, а також підвищенню вмісту Na^+ і Ca^{2+} у стінках судин;
- ▶ стимуляція проліферації гладеньком'язових клітин судинної стінки, що призводить до звуження артерійол та збільшення судинного опору;
- ▶ стимуляція активності симпатичної нервової системи, що зумовлює збільшення судинного тонуусу;
- ▶ стимуляція активності ренінангіотензинової системи (RAAS).

В основі АГ також лежить **підвищення активності окисного стресу**. Токсична дія вільних радикалів

близько пов'язана з активацією RAAS на місцевому, проміжному та тканинному рівнях.

Ангіотензин II пов'язаний з гіпертензією та ЦД II типу як на системному, так і на місцевому, тканинному рівнях. На сьогодні існують докази того, що місцева RAAS діє також у межах панкреатичного острівця, оскільки рецептори до ангіотензину I (AT I) були ідентифіковані як на ендотеліальних клітинах, так і на β -клітинах ПЗ. Доведений вплив інсуліну на AT I-рецептор: таким чином відбувається зв'язок між рівнем інсуліну та станом RAAS. У 1995 р. M.E. Cooper і співавтори продемонстрували, що амлілін активізує RAAS, призводячи до підвищення рівня реніну та альдостерону в організмі, а у 2001 р. T. Ikeda та його колеги також показали, що внаслідок впливу інсуліну, проінсуліну та амліліну продукція реніну посилюється. Ці дані підтверджують наявність місцевої RAAS, що працює в межах острівців ПЗ для місцевого виробництва AT II. Острівці ПЗ мають досить рясне кровопостачання, особливо за рахунок інтракапілярів, тому судинна NAD(P)H-оксидаза бере участь у багатьох біохімічних реакціях, а саме — у генерації утворення супероксидів за допомогою AT II (один із найбільш сильних ендогенних стимуляторів). Переривання цих механізмів блокаторами ангіотензинперетворюючого ферменту може зумовити значне зниження ризику розвитку ЦД II типу.

При ІР та МС гіперінсулінемія, гіперпроінсулінемія, гіперамілінемія посилюють пошкодження клітин ПЗ за рахунок активації патологічного каскаду: підвищення рівнів AT II, NAD(P)H-оксидази, супероксидів та пероксинітритів. Усі ці процеси в подальшому призводять до дистрофічних змін тканини ПЗ, а згодом — до розвитку ендотеліальної недостатності органа.

Порушення системи гемостазу. У пацієнтів з МС встановлено схильність до претромботичного стану, зумовлену посиленням факторів коагуляції, пригніченням фібринолітичної системи, зменшенням антитромботичного потенціалу судинної стінки та посиленням коагулюючої активності

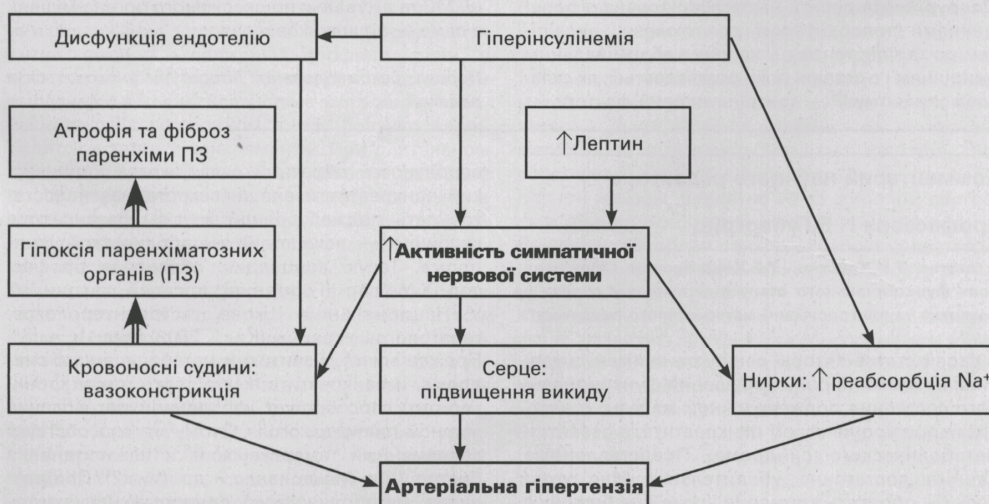
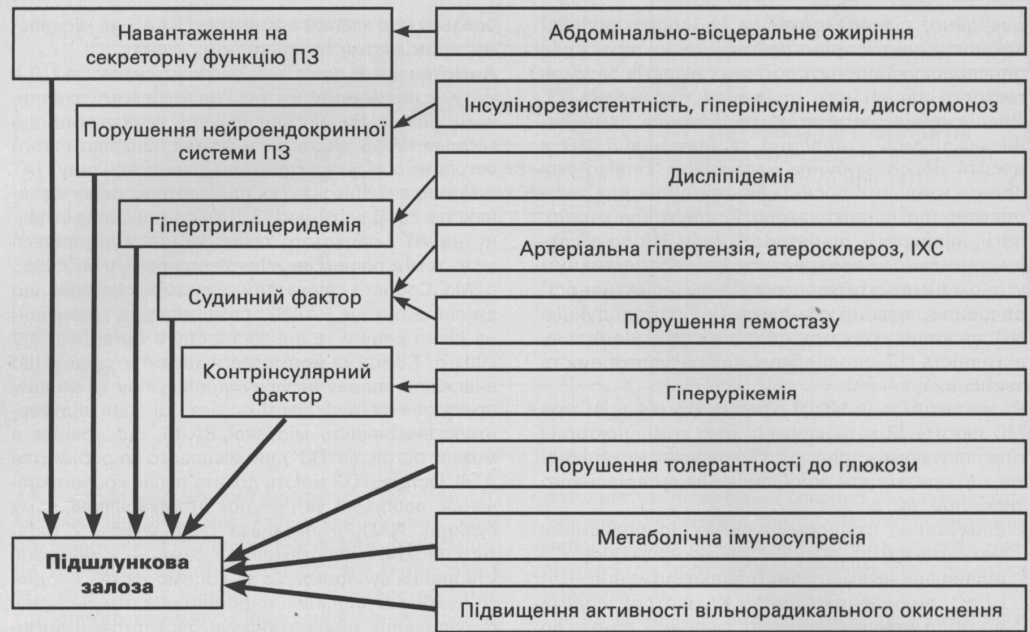


Рис. 5

Патогенез АГ при МС (Чазова І.Е., Мичка В.Б., 2002)

Рис. 6
Основні клініко-біохімічні фактори, що зумовлюють розвиток МС та ХП



згортаючої системи крові. Серед біохімічних змін каскаду коагуляції найбільш стійкими у хворих як з МС, так і з ХП є: збільшення вмісту фібриногену; підвищення активності інгібітору активатора тканинного плазміногену; порушення синтезу тканинного активатора плазміногену; зниження фібринолітичної активності плазми крові; підвищення адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів. Ще один важливий клінічний аспект — розвиток мікро- та макроангіопатій як специфічних ознак ЦД. Мікроангіопатія супроводжується порушенням мікроциркуляції в тканинах, а макроангіопатія зумовлює прогресування атеросклерозу, який стає одним з етіологічних факторів розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

Гіперурікемія досить часто асоційована з порушеннями толерантності до глюкози, дисліпідемією та гіпертензією у хворих з абдомінальним ожирінням і в останні роки розглядається як складова синдрому ІР — контрінсулярний фактор.

Ми виділили основні клінічні синдроми, що взаємозумовлюють розвиток як МС, так і ХП (рис. 6): Аналізуючи вищевикладене, можна зробити висновки, що патогенетичний підхід до терапії МС повинен базуватися на розумінні патогенетичного внеску функціонального стану ПЗ у метаболічні зміни. До лікування ХП практикуючому лікарю необхідно підходити з погляду системної терапії, не ігноруючи можливі метаболічні зміни.

Перспективність подальшого розкриття цієї проблеми — це можливість розробки клініко-інструментальних, морфологічних та лабораторних критеріїв діагностики МС при захворюваннях ПЗ. Це дозволить контролювати ефективність лікування, що має складатися з двох етапів — корекції МС та лікування пошкодженого органа-мішені, а саме — підшлункової залози.

Перелік рекомендованої літератури знаходиться в редакції.

Коментарій наукового редактора

професора Н.Б.Губергриц

к статтю Т.Н.Христинич, Т.Б.Кендзерської "Можлива роль функціонального стану підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому"

В своей статье авторы основное внимание уделили возможной роли нарушенной функционального состояния поджелудочной железы, в частности при хроническом панкреатите, в развитии метаболіческого синдрома. Представленные данные достаточно убедительны. Мне хотелось бы обратить внимание врачей на большую

вероятность обратной связи, когда хронический панкреатит и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы развиваются вторично — вследствие метаболіческого синдрома. Такую концепцию обосновал профессор Х.У.Клер (Германия) в своей лекции на V Национальной Школе гастроэнтерологов, гепатологов Украины (Киев, 2003) (рис.1).

Прежде всего, развитию и метаболіческого синдрома, и панкреатита (как острого, так и хронического) способствует избыточное потребление жирной пищи, алкоголя. Этому же способствует современный "американский" стиль питания в бистро типа Макдоналдс и др. (рис.2). При развитии метаболіческого синдрома нарушается

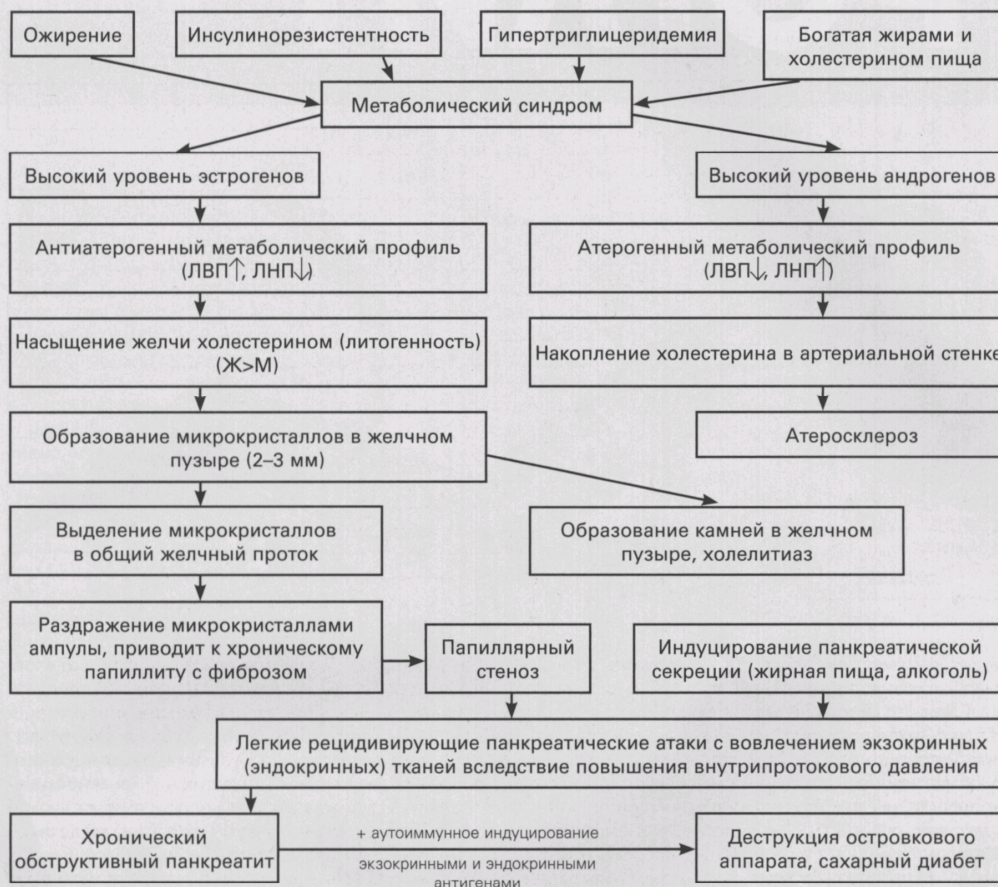


Рис. 1

Взаимосвязь метаболического синдрома и панкреатита (по Х.У.Клер, 2003)

Примечание. ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

гормональный профиль с повышением уровня в крови эстрогенов или андрогенов. При повышении содержания эстрогенов в крови формируется антиатерогенный липидный профиль крови, а поступающий с пищей холестерин в основном выделяется в желчь. Вследствие этого желчь перенасыщается холестерином, в ней образуются микролиты, а затем и конкременты. При длительном травмировании микролитами области фатерова соска формируется папиллостеноз, который, в свою очередь, способствует развитию внутрипротоковой панкреатической гипертензии, хронического обструктивного панкреатита.

При панкреатите прогрессирует функциональная недостаточность поджелудочной железы, в том числе эндокринная. Она включается в патогенез метаболического синдрома, усугубляя проявления сахарного диабета. Таким образом, формируется первое замкнутое патогенетическое кольцо. При преимущественном повышении уровня андрогенов в крови создается атерогенный липидный профиль, способствующий прогрессированию атеросклероза. Нарушение трофики

поджелудочной железы, как и других органов брюшной полости, ускоряет ее фиброзирование и прогрессирование панкреатической недостаточности. В этом случае вновь формирующийся панкреатогенный диабет усугубляет проявления метаболического синдрома (второе патогенетическое кольцо). Вообще ожирение как компонент метаболического синдрома само по себе способствует снижению внешней секреции поджелудочной железы, вероятно из-за жировой дистрофии ацинарных клеток и/или липоидоза органа. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность развивается приблизительно в трети случаев у больных ожирением.

Кроме папиллостеноза, о котором было сказано выше, развитию панкреатита способствует и желчнокаменная болезнь, которая является общепризнанным этиологическим фактором острого и хронического панкреатита.

Эту гипотезу, в большей части подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать на практике при составлении плана обследования и лечения пациентов.



Рис. 2

Взаимосвязь метаболического синдрома и характера питания