

Т.Л. Можина, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: миф или реальность?

В настоящее время в мире насчитывается более 1,6 млрд людей, имеющих избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) – 25-30 кг/м²), и примерно 400 млн больных ожирением (ИМТ >30 кг/м²) (Z.Levi et al., 2012). Эпидемия ожирения сопровождается ростом распространенности гастроэнтерологической патологии, что, в свою очередь, обуславливает увеличение объема медицинских данных о возникновении, течении и лечении специфических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, индуцированных наличием избыточной массы тела.

Ярким примером такой патологии является неалкогольная жировая болезнь печени. В последние годы активно обсуждается целесообразность выделения отдельной нозологии, подразумевающей поражение поджелудочной железы (ПЖ) при ожирении. Это предложение было впервые высказано в 2007 г. на VII Всемирном конгрессе Международной гепатопанкреатобилиарной ассоциации. Н. Pitt представил данные, свидетельствующие о том, что избыточная масса тела и ожирение могут провоцировать появление характерных изменений в ткани ПЖ, подобных таковым при неалкогольной жировой болезни печени: накопление адипоцитов в строме ПЖ и формирование стеатоза ПЖ, развитие прогрессирующего воспаления и появление острого/хронического панкреатита, трансформирующегося впоследствии в рак ПЖ. Описанный каскад патологических изменений ученый предложил рассматривать как новую нозологическую единицу – неалкогольную жировую болезнь ПЖ.

В данной статье отражены современные представления об этиопатогенезе, течении и прогнозе указанной патологии.

Ожирение и острый панкреатит

Первоначально сведения о взаимосвязи избыточной массы тела / ожирения и формирования воспаления в ткани ПЖ были получены учеными, анализировавшими особенности течения острого панкреатита (ОП). Исследователи обратили внимание на то, что тяжелое течение заболевания имеет место преимущественно у пациентов с ожирением (10% случаев). Формирование местных (отека ткани ПЖ, некроза, абсцедирования) и системных (поражения легочной или печеночной паренхимы) осложнений также чаще регистрировали у тучных больных. В ряде клинических исследований было показано, что ожирение негативно влияет на течение ОП, усиливая тяжесть воспалительного процесса, повышая частоту развития шока, легочной и почечной недостаточности, а также длительность стационарного лечения (J.L. Frossard et al., 2009). Несколько позже ученые из Германии убедительно продемонстрировали наличие выраженной экзокринной недостаточности ПЖ у больных ожирением: оказывается, содержание фекальной эластазы-1 у пациентов, ИМТ которых составляет 35-40 кг/м², значительно ниже ($p < 0,01$), чем у здоровых добровольцев (J. Teichmann et al., 2011).

Патогенетические механизмы

Механизмы, посредством которых ожирение провоцирует ухудшение течения ОП, окончательно не изучены, однако существует несколько гипотез, объясняющих этот феномен. Одна из них предполагает усиление синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) 1 α , 6, 8, 10, 12p70) на фоне повышения массы тела и формирования хронического воспалительного процесса в ткани ПЖ (В.Г. Передерий, 2011). Некоторые авторы придерживаются теории липотоксичности, считая, что ненасыщенные жирные кислоты, образующиеся в ходе липолиза триглицеридов, обладают

провоспалительными свойствами и индуцируют некроз ткани при ОП (К. Ray et al., 2012). Увеличение концентрации таких липотоксичных веществ на фоне ожирения приводит к развитию полиорганной недостаточности у больных ОП, включая респираторную и почечную недостаточность.

Приверженцы второй гипотезы убеждены, что чрезмерное накопление жира в перипанкреатической области может способствовать прогрессированию некротического процесса, формирующегося в ткани ПЖ. Ученые предполагают, что риск возникновения инфекционно-воспалительного процесса возрастает прямо пропорционально объему перипанкреатической клетчатки, и объясняют данный факт тем, что экспрессия провоспалительных цитокинов жировой тканью значительно повышается при наличии ожирения (J.L. Frossard et al., 2009). Таким образом, увеличение как пери-, так и интрапанкреатической жировой клетчатки, а также инфильтрация макрофагами жировой ткани могут объяснить высокую распространенность воспалительного процесса и некротизирования ПЖ у лиц с избыточной массой тела / ожирением. Еще одним доказательством этой теории является увеличение экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-1RA) при условии снижения массы тела.

В соответствии с третьей гипотезой у больных ожирением имеет место ухудшение панкреатической микроциркуляции, что ведет к увеличению риска ишемического повреждения и формированию локального инфекционного процесса (J.L. Frossard et al., 2009). Приверженцы этой теории также указывают на то, что ожирение ограничивает экскурсию грудной клетки и диафрагмы, т.е. ведет к снижению инспираторной способности, а уменьшение вентиляции/перфузии обуславливает развитие гипоксемии, замедление тока крови и снижение оксигенации ткани ПЖ. В рамках данной гипотезы дополнительно подчеркивается роль сопутствующего иммунодефицита, развивающегося при ожирении, в формировании местных инфекционных осложнений ОП.

Данные доказательной медицины

На протяжении последних 2 лет было опубликовано большое количество метаанализов, в которых анализировалось влияние ожирения на течение, исходы и прогноз ОП.

Одной из таких работ является метаанализ, выполненный китайскими учеными и посвященный изучению влияния ИМТ на риск развития ОП. S. Hong и соавт. (2011) установили, что вероятность развития ОП у лиц с ожирением значительно превышает таковую у пациентов с нормальной массой тела (суммарный относительный риск (СОР) 1,34; 95% ДИ 1,07-1,68; $p = 0,002$; $I^2 = 77,2\%$). Вместе с тем тяжелое течение ОП (СОР 1,82; 95% ДИ 1,44-2,30), большая частота формирования системных (СОР 1,71; 95% ДИ 1,17-2,50) и локальных (СОР 2,32; 95% ДИ 1,79-3,00) осложнений, а также высокие показатели летальности (СОР 2,21; 95% ДИ 1,28-3,83) были более характерны для больных с ожирением по сравнению с соответствующими

показателями у участников, имевших нормальные значения ИМТ.

В другой работе (S.M. Chen et al., 2012) анализировалась справедливость предположения о том, что ожирение является индикатором степени тяжести ОП. Выполнив метаанализ результатов 12 рандомизированных контролируемых исследований (n=1483), китайские исследователи подтвердили, что вероятность тяжелого течения ОП (относительный риск (ОР) 2,20; 95% ДИ 1,82-2,66; $p < 0,05$), а также риск развития местных (ОР 2,68; 95% ДИ 2,09-3,43; $p < 0,05$) и системных осложнений (ОР 2,14; 95% ДИ 1,42-3,21; $p < 0,05$) максимально выражены у больных ожирением по сравнению с таковыми у пациентов, имеющих нормальную массу тела. Кроме того, показатели внутригоспитальной летальности у лиц с ожирением значительно превосходили таковые у больных ОП с нормальной массой тела (ОР 2,59; 95% ДИ 1,66-4,03; $p < 0,05$). Получив такие данные, ученые высказали мнение о целесообразности внедрения в клиническую практику нового прогностического маркера тяжелого течения ОП, одновременно свидетельствующего о высокой вероятности внутригоспитальной летальности, – наличия сопутствующего ожирения.

Исходя из данных доказательной медицины, продемонстрировавших прямую зависимость между ожирением и ухудшением прогноза при ОП, S.Q. Wang и соавт. (2011) попытались установить, может ли небольшое увеличение массы тела негативно повлиять на исход заболевания у больных ОП. Проанализировав результаты 8 проспективных клинических исследований (n=939), ученые пришли к выводу, что вероятность развития тяжелого ОП (отношение шансов (ОШ) 2,48; 95% ДИ 1,34-4,60), риск формирования местных осложнений (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,20-5,57) и летального исхода (ОШ 3,81; 95% ДИ 1,22-11,83) у больных с избыточной массой тела значительно превышали аналогичные показатели у лиц с нормальными значениями ИМТ. В то же время распространенность системных осложнений среди последних не отличалась от таковой у пациентов с избыточным весом (ОШ 1,62; 95% ДИ 0,76-3,43).

Подобные данные были получены корейскими учеными (K.Y. Shin et al., 2011), также анализировавшими особенности течения ОП (n=403): вероятность развития ОП при наличии избыточной массы тела (ИМТ ≥ 23 кг/м²) признана достаточно высокой ($p = 0,003$), а ИМТ ≥ 25 кг/м² был расценен уже как фактор риска тяжелого течения ОП ($p < 0,001$). В дополнение исследователи подчеркнули, что системные и метаболические осложнения чаще развивались у больных с ИМТ 25-29,9 кг/м².

В последние годы была предпринята попытка установить наличие какой-либо статистической взаимосвязи между значениями ИМТ, окружностью талии, объемом висцеральной и подкожной жировой клетчатки с одной стороны и вероятностью развития острого воспаления в ПЖ с другой. Данные, полученные японскими учеными, свидетельствуют о том, что ни ИМТ, ни окружность талии, ни объем подкожной жировой

клетчатки не оказывают значимого влияния на вероятность развития воспалительного процесса в ПЖ (Y. Yashima et al., 2011). Сильная корреляционная связь была зафиксирована между объемом перипанкреатической висцеральной жировой ткани и тяжелым течением ОП. Ученые установили, что чем больше объем висцеральной жировой клетчатки, тем выше вероятность формирования местных осложнений (появления псевдоцист; $p < 0,001$) и ухудшения значений прогностических шкал (Ranson, APACHE II).

Результаты исследования, выполненного D.P. O'Leary и соавт. (2012), также подтвердили вышеописанную зависимость. Проанализировав данные компьютерной томографии у больных ОП (n=62), исследователи пришли к выводу, что наличие у пациента большого объема висцеральной жировой ткани ассоциируется с тяжелым течением ОП ($p = 0,003$), появлением системных осложнений заболевания ($p = 0,003$). Кроме того, D.P. O'Leary и соавт. зафиксировали сильную корреляционную зависимость между показателями летальности среди больных ОП и объемом висцеральной жировой клетчатки ($p = 0,019$). Получив указанные данные, ученые предположили, что в скором времени в прогностических шкалах, оценивающих тяжесть течения и прогноз для жизни у больных ОП, будет использоваться новый показатель – объем висцеральной жировой ткани.

Ожирение и алкогольный панкреатит

Существует мнение, что ожирение может спровоцировать развитие или усугубить течение хронического алкогольного панкреатита. Эта гипотеза была опровергнута в работе швейцарских ученых (R.W. Ammann et al., 2010), обследовавших 227 больных хроническим алкогольным панкреатитом. Исследователи отметили, что в отобранной когорте у подавляющего большинства участников имели место выраженная экзокринная недостаточность (97,4% пациентов) и наличие кальцификатов в ткани ПЖ (88,1%), при этом оперативное вмешательство было выполнено в 57,7% случаев, а летальный исход зафиксирован в 62,8% случаев. Ученые не зарегистрировали достоверной взаимосвязи между высокими значениями ИМТ и некоторыми клиническими параметрами, характеризующими течение заболевания (пол и возраст пациента, прогрессирование экзокринной недостаточности, развитие сопутствующего сахарного диабета, формирование кальцификатов, показатели летальности), однако отметили, что ожирение замедляет интенсивность репаративных процессов в постоперационном периоде.

Ожирение и рак ПЖ

В настоящее время ожирение считается фактором риска не только развития панкреатита, но и формирования неоплазий в ПЖ (H.G. Kim, 2012; S.H. Olson et al., 2012). Среди множества теорий, объясняющих патогенетические механизмы формирования рака ПЖ, большое внимание отводится роли гормонов адипоцитарного происхождения, в частности уменьшению синтеза адипонектина, обладающего противовоспалительными свойствами, и увеличению выработки лептина, имеющего выраженные провоспалительные характеристики. В работе немецких ученых анализировалась одна из составляющих этой гипотезы – содержание адипонектина в образцах крови, полученных от 452 больных раком ПЖ и 452 здоровых лиц. К сожалению, V.A. Grote и соавт.

(2012) не зафіксували достовірної взаємозв'язку між сировоточною концентрацією адипонектина і вероятністю виникнення рака ПЖ, однак зазначили, що в когорті ніколи не куривших пацієнтів високий рівень циркулюючого адипонектина був пов'язаний з низьким ризиком появи пухлики ПЖ (ОШ 0,44; 95% ДІ 0,23-0,82) в порівнянні з курящими пацієнтами (ОШ 1,59; 95% ДІ 0,67-3,76; $p=0,530$). По тому V.A. Grote і соавт. предположили, що зменшення сировоточної концентрації адипонектина у некурящих пацієнтів може свідчувати про високий ризик розвитку неопластичного ураження ПЖ.

Данні доказательної медицини

Свідоцтва про здатність ожиріння провокувати розвиток раку ПЖ були отримані в широкомасштабному дослідженні Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan), в якому взяли участь 2170 пацієнтів з раком ПЖ і 2209 здорових добровольців. Учені під керівництвом А. Arslan (2010) підтвердили наявність позитивної кореляційної взаємозв'язку між збільшенням ІМТ і ризиком розвитку раку ПЖ. Виявлена залежність показала справедливість для осіб чоловічої (ОШ 1,33; 95% ДІ 1,04-1,69; $p<0,003$), такої і жіночої (ОШ 1,34; 95% ДІ 1,05-1,70; $p=0,01$) статі. В той же час дослідники зазначили незначущі гендерні відмінності в частоті виникнення досліджуваної патології: збільшення індексу «талія-бедра» у жінок супроводжувалося зростанням ризику розвитку раку ПЖ (скорректированные значения ОШ: верхній квартиль vs нижній квартиль 1,87; 95% ДІ 1,31-2,69; $p=0,003$) в порівнянні з чоловічою статтю.

Подобні дані були отримані ізраїльськими ученими (Z. Levi et al., 2012), досліджуючи ймовірність формування раку ПЖ у 720 тис. підлітків у віці 16-19 років в залежності від значень ІМТ. Наблюдая за пацієнтами на протязі 23,3±8,0 років, дослідники зареєстрували 98 випадків розвитку раку ПЖ, при цьому максимальний ризик розвитку цієї патології був зафіксований у підлітків, які мали надлишкову вагу (ОШ 2,09; 95% ДІ 1,26-3,50; $p=0,005$). По порівнянню з підлітками, ІМТ яких відповідав нормативним значенням (Z-показатель від -1 до +1), учасники, у яких Z-показатель значно перевищував 1, мали вищу ймовірність захворіти раком ПЖ (ОШ 2,28; 95% ДІ 1,43-3,64; $p=0,001$).

Интересные данні були отримані J.M. Genking і соавт. (2011). Обобщенный анализ 14 когортных исследований, выполненный американскими учеными, не только подтвердил положительную взаимосвязь между ожирением и развитием рака ПЖ, но и зафиксировал зависимость между временем накопления избыточной массы и формированием опухоли. Так, риск диагностики рака ПЖ у пациентов, имевших в раннем взрослом возрасте (25-35 лет) избыточную массу тела или ожирение, на 54% (95% ДІ 24-93%) превышал таковой у лиц, масса тела которых в указанном возрастном периоде соответствовала нормативным значениям. Резкое увеличение ІМТ >10 кг/м² в переходном возрасте ассоциировалось с увеличением риска появления опухоли ПЖ на 40% по сравнению с таковым у участников, масса тела которых оставалась стабильной в течение этого времени. В заключение исследователи подчеркивали, что риск возникновения неоплазии ПЖ у тучных людей на 47% выше (95% ДІ 23-75%), чем у лиц, имеющих нормальную массу тела.

Кроме способности ожирения провоцировать развитие рака ПЖ, в последнее время активно изучается влияние избыточной массы тела на прогноз для жизни у больных раком ПЖ. Одной из таких работ является исследование, выполненное S. Gaцоux і соавт. (2012). Ученые проанализировали течение постоперационного периода у пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию по поводу аденокарциномы ПЖ, в зависимости

от объема висцеральной жировой ткани и ІМТ. Оказалось, что ни ІМТ, ни объем висцеральной жировой клетчатки не оказывали значимого влияния ни на один из рассматриваемых показателей (особенности течения интра- и постоперационного периода).

С другой стороны, мнение А. Ramsey і соавт. (2011) полностью противоречит результатам исследования французских ученых. В отличие от своих коллег американцы установили, что постоперационный период у больных раком ПЖ с ожирением достоверно чаще осложняется формированием панкреатических фистул (ОШ 1,6-4,2; $p<0,05$), чем у лиц с нормальной массой тела. По тому А. Ramsey і соавт. считают, что наличие избыточной массы тела оказывает негативное влияние на течение постоперационного периода у больных раком ПЖ.

Лечение

Возможность немедикаментозного и фармакологического лечения неалкогольной жировой болезни ПЖ еще только изучаются, тем не менее в настоящее время высказывается множество предположений об эффективности различных методов терапии.

Так, например, итальянские ученые считают, что резкое ограничение калорийности суточного рациона может существенно улучшить функцию β-клеток ПЖ. К такому выводу пришли I. Malandrucсо і соавт. (2012), проанализировав уровень гликемии натощак, триглицеридов и активность секреции инсулина у больных ожирением (ІМТ >40 кг/м²) и сахарным диабетом 2 типа (n=14). Пациентам рекомендовали соблюдать диету с очень низкой калорийностью (400 ккал/сут) на протяжении 7 дней. Зафиксировано значительное улучшение метаболического профиля (снижение уровня гликемии натощак ($p<0,05$) и концентрации триглицеридов ($p<0,01$), а также улучшение значений индексов, отражающих секрецию инсулина в первую и во вторую фазы ($p<0,02$), исследователи пришли к выводу, что существенное ограничение калорийности суточного рациона способствует улучшению функции β-клеток ПЖ.

Испанские ученые подчеркивают целесообразность изменения места проживания больных ожирением (L. Navalprotro et al., 2012). Исследователи установили, что лица, проживающие в социально неблагополучных районах, в 1,45 раза чаще страдают ожирением, чем люди, живущие в благоустроенной местности. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди жителей трущоб в 1,26 и 1,63 раза превышает соответствующие показатели у проживающих в престижных районах. Полученные данные ученые объясняют не разностью в стоимости фруктов и овощей, а низким уровнем физической активности, характерной для жителей неблагоустроенных районов, и советуют больным ожирением переехать в более благоустроенные районы.

В рамках еще одной интересной теории о целесообразности медикаментозной коррекции неалкогольной жировой болезни ПЖ предусматривается возможность применения препаратов, содержащих штаммы кишечных бактерий (M. Harrington, 2012).

Несмотря на разнообразие изложенных выше гипотез, большинство ученых предполагают, что терапия неалкогольной жировой болезни ПЖ должна быть комплексной и сочетать комбинацию как немедикаментозных (коррекция образа жизни и рациона питания, нормализация массы тела), так и фармакологических (применение ферментных препаратов, метаболических средств, статинов) методов лечения.

Таким образом, проблема неалкогольной жировой болезни ПЖ имеет особую актуальность для практикующих гастроэнтерологов, побуждая открывать новые горизонты в понимании механизмов патологических процессов, протекающих при ожирении, и уникальные возможности в предотвращении развития такой грозной патологии, как рак ПЖ.

Список литературы находится в редакции.

СОВЕТЫ АДВОКАТА

Реклама лекарственных средств: чему может верить врач?

Тот факт, что в современном мире без рекламы невозможно донести до потребителей информацию о предлагаемых на рынке товарах и услугах, является неоспоримым. Это утверждение касается и лекарственных препаратов, и медицинских услуг.

К сожалению, далеко не все врачи имеют возможность посещать конференции и симпозиумы, в ходе которых медики и фармацевты обмениваются опытом применения тех или иных препаратов. В то же время по итогам научных мероприятий можно прочитать статьи в медицинских газетах и журналах, причем компании – производители лекарственных препаратов непременно стараются разместить рядом с текстом рекламу своей продукции.

Реклама медикаментов в печатных средствах массовой информации жестко регулируется законодательством. Чтобы убедиться в добросовестности компании – производителя лекарства и достоверности предоставляемой ею информации, стоит внимательно рассмотреть цветной макет лекарственного препарата на странице газеты или журнала. Итак, что мы непременно должны увидеть в рекламе лекарственного средства?

Обязательные составляющие рекламы

1. Текст на рекламном макете может быть изложен как на украинском, так и на русском языке, если печатный орган – газета либо журнал – использует в своих материалах оба языка. Это допускается ст. 12 Закона Украины от 16.11.1992 г. № 2782-ХІІ «О печатных средствах массовой информации (прессе) в Украине», положениями п. 1 ст. 13 Европейской хартии региональных языков и языков меньшинств от 15.05.2003 г. № 802 – ІV, ч. 2 ст. 3 Закона Украины «О рекламе». Логотип компании или препарата может размещаться на том языке и в том виде, как он зарегистрирован в Украине, поскольку считается изображением, а не текстом.

2. Безусловно запрещена реклама препаратов, отпускаемых по рецептам, а также допинговых средств для спортсменов (ч. 2, 3 ст. 21 Закона Украины «О рекламе»).

3. На макете лекарственного средства непременно должны присутствовать фразы: «Реклама лекарственного средства»; «Перед употреблением препарата необходимо проконсультироваться с врачом и ознакомиться с инструкцией по применению». Не менее 15% площади макета должна занимать фраза о том, что самолечение может быть опасно для здоровья (согласно ч. 4 ст. 21 Закона Украины «О рекламе»).

4. Достоверность рекламной информации (ст. 7 Закона Украины «О рекламе») подтверждается ссылками на инструкцию по применению препарата, особенно если в рекламе предлагается использовать лекарственное средство детям или беременным либо сообщается о входящих в его состав натуральных веществах.

5. Добросовестность рекламодателя, утверждающего, что его препарат – уникальный, лучший, первый или единственный в своем роде, должна быть подтверждена авторитетной ссылкой на источник подобной информации. Таким источником могут стать данные

рандомизированных исследований, социологических опросов, проведенных конкретной компанией (обязательно указать исследователя и год, когда такое исследование было проведено). По мнению Антимонопольного комитета Украины, достаточно авторитетным подтверждением информации о препарате может стать вручение ему премии «Панацея» в соответствующей номинации.

6. На рекламе лекарственных средств непременно должен присутствовать номер регистрационного свидетельства отдельно для каждого представленного препарата. По этому номеру вы можете в любое время проверить в реестре на сайте МЗ Украины, действительно ли данное лекарственное средство разрешено применять уполномоченным органом в сфере здравоохранения и не просрочено ли это разрешение. Такое же требование выдвигается к пищевым и биоактивным добавкам.

7. Необходимо отметить, что специализированные печатные средства массовой информации, предназначенные для сотрудников медицинских учреждений и врачей, могут себе позволить не придерживаться требований ст. 21 Закона Украины «О рекламе», перечисленных выше.

Чего не должно быть в рекламе лекарственного средства

В соответствии с ч. 6 ст. 21 Закона Украины «О рекламе» нельзя размещать в рекламном макете информацию о том, что:

- консультироваться с врачом по поводу приема препарата не обязательно;
- эффект от применения препарата гарантирован;
- представленный препарат – вполне безопасное пищевое или косметическое средство, причем очень эффективное вследствие натурального происхождения входящих в него компонентов;
- препарат почти такой же сильный и эффективный, как другое похожее средство, причем не имеет побочных эффектов;
- если не применять данный препарат для лечения определенных заболеваний, здоровье пациента может ухудшиться.

Запрещено использовать в рекламе лекарственных средств изображения медицинских работников, популярных героев и авторитетных организаций, а также детей, принимающих лекарство; размещать отрывки из благодарственных писем пациентов или рекомендаций научных работников, касающиеся применения препарата; показывать пораженные болезнью участки тела человека; упоминать конкретные случаи излечения болезнью данным препаратом.

Безусловно, на основании одной лишь рекламной картинки нельзя делать вывод о свойствах рекламируемого лекарственного средства. Как правило, специализированные газеты и журналы для врачей публикуют материалы авторитетных исследований и рекомендации по практическому применению новинок в области фармацевтики. Однако добросовестная реклама препарата укрепляет доверие не только к его производителю, но и к источнику информации о нем.

Подготовил **Василий Сай**
Адвокатское объединение K.S.B. Lex Group