ZU_2014_Gastro_2.qxd 06.06.2014 11:20 Page 51

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, **Л.М. Мігенько**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

Хронічний панкреатит і ліпідний дистрес-синдром: спільні механізми, взаємозв'язок та невирішені проблеми

У статті представлено огляд наукових джерел щодо проблеми порушень ліпідного обміну і пов'язаних із ними формування та перебігу на їх тлі хронічного панкреатиту (ХП), а також роздуми щодо спільних ланок патогенезу і можливої корекції цих поєднаних станів.

Л.С. Бабінець

Л.М. Мігенько

Значна поширеність, швидке зростання захворювань підшлункової залози (ПЗ) (приріст у середньому на 70,0%: 182,9% у 2005 р., 169,8% – у 2003 р. проти 99,9% – у 1997 р.) (Ю.О. Філіппов і співавт., 2005) із високим рівнем випадків тимчасової непрацездатності й первинної інвалідизації (до 15,0%) ставлять цю патологію на одне з чільних місць серед медичних і соціально-економічних проблем. ХП є однією з найскладніших проблем у сучасній гастроентерології через труднощі ранньої діагностики, часті випадки гіпердіагностики та низьку ефективність лікування (Н.Б. Губергріц, 2012; Н.В. Харченко, 2011; І.В. Маєв, 2010; A. Ali-El-Wafa; 2007; M.W. Buchler, 2002; Ю.М. Степанов, 2011; О.Я. Бабак, 2011). Частота ХП серед населення різних країн у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) становить від 5,1 до 9,0% (Ю.О. Філіппов, 2006; Н.Б. Губергріц, 2008). У порівнянні зі статистикою 90-х років минулого сторіччя спостерігається тенденція до збільшення захворюваності ХП серед пацієнтів молодого віку, причому характеризується часторецидивуючим перебігом.

Актуальність проблеми зростає також через те, що в 70,0-90,0% випадків захворювання ШКТ поєднуються між собою або супроводжуються захворюваннями інших органів і систем. За результатами різних функціональних тестів, зовнішньосекреторну недостатність (ЗСН) ПЗ діагностують у середньому в 11,5% населення в світі. При цьому зміни ПЗ, характерні для ХП, виявляють у 5,0-10,0% випадків при аутопсіях. Така невідповідність частоти панкреатичної недостатності морфологічним змінам ПЗ свідчить про те, що причинами захворювання є не тільки ХП, але й низка інших патологій (біліогенні, гепатогенні, гастрогенні, ентерогенні, судинні), тобто зниження екскреторної функції залози може бути вторинним (Н.Б. Губергріц, 2010). Зовнішньо- та внутрішньосекреторна панкреатична недостатність, які прогресують при недостатньо ефективному лікуванні, призводять, зокрема, до тяжких метаболічних розладів і порушень ліпідного гомеостазу.

Відомо, що патологічні зміни в ПЗ, які виникають на тлі обмінних порушень (так звані дисметаболічні форми ХП, які найчастіше спостерігаються при цукровому діабеті – ЦД, дисліпідеміях, гемохроматозі, гіперпаратиреозі тощо), часто залишаються поза увагою практичних лікарів і тому діагностуються на пізніх стадіях (Н.Б. Губергріц, 2010; Т.М. Христич, 2011). Такі хворі не отримують диференційованої терапії з урахуванням корекції ліпідних порушень, які часто є домінуючим фактором прогресування ХП, наростання функціональної неспроможності ПЗ та розвитку трофологічної недостатності (Э.Р. Буклис, 2004; Л.С. Бабінець, 2008; S.N. Duggan, 2008).

У науковій літературі мало відомостей про особливості порушень ліпідного статусу при ХП, взаємозв'язки показників ліпідного гомеостазу з клінічними характеристиками ХП та параметрами трофологічного статусу (ТС). Особливу увагу слід звернути на хворих із симптомами прогресування ХП та типовими кластерами метаболічного синдрому (МС).

Поширення МС в загальній популяції залежно від країни коливається від 14 до 24%. Лідером серед країн світу стосовно поширеності МС є США, причому вона є вдвічі більшою порівняно з такою ЦД. У найближчі 25 років очікується зростання МС на 50% (Г.Д. Фадеєнко, 2008). Проте МС – це комплекс не тільки метаболічних, але й гормональних і клінічних порушень, що є чинником розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких лежать інсулінорезистентність (ІР) тканин та компенсаторна гіперінсулінемія (П.М. Боднар, 2008). Популяційні дослідження, проведені в Італії, засвідчили, що ІР спостерігається у 84% хворих на гіпертригліцеридемію, у 42% – на гіперхолестеринемію, у 95% – із МС (В.З. Свиридюк, 2005). Важливо, що гіперінсулінемія при МС пригнічує розпад жирів, що сприяє прогресуванню ожиріння (А.Н. Дмитриев, 2008; О.Н. Крючкова, 2006; Ю.И. Седлецкий, 2009; Л.К. Соколова, 2005). Порушення ліпідного метаболізму досить часто асоціюється з так званою ліпідною тріадою: підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ), атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та зниженням показників ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Ця тріада лежить в основі патогенезу атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших захворювань, а також оксидативного стресу в цілому (А.Н. Дмитриев, 2010; Т.Б. Кендзерська і співавт., 2005; В.С. Савельев, 1999). Ліпотоксичність, яка є однією з ланок патологічного процесу при дисліпідеміях, асоціюється з ІР, МС та ЦД 2 типу (Т.Н. Христич, 2004, 2006).

Ліпідний дистрес-синдром

В останні десятиліття в клініку внутрішніх хвороб введено термін «ліпідний дистрес-синдром» (ЛДС), який розглядають як системне порушення метаболізму, в основі якого лежать гіпер- і дисліпідемія (Т.Б. Кендзерська та співавт., 2005; В.А. Петухов, 2003; В.С. Савельев, 1999). ЛДС включає в себе багато патологій (ІХС, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, холестероз жовчного міхура, жовчнокам'яну хворобу, ліпогенний панкреатит, жировий гепатоз), об'єднаних спільними патогенетичними механізмами розвитку, та ІР зокрема. Зміни метаболізму при ЛДС мають системний характер і супроводжуються порушеннями функцій різних органів. Отже, ЛДС – це системна патологічна реакція організму на порушення ліпідного обміну (ПЛО), тобто це патобіохімічні й патоморфологічні процеси, які виходять за межі одного органу, спричиняючи виникнення нових або прогресування наявних захворювань. Патологічні процеси при ЛДС, зумовлені ПЛО, мають загальні принципи етіопатогенезу незалежно від причин виникнення цих порушень. Зокрема, атеросклероз на тлі ПЛО є чинником хронічної ішемічної хвороби органів травлення (яка, в свою чергу, також є проявом ЛДС, причому клінічні симптоми її неспецифічні) (Л.В. Глушко, 2011; М.Н. Долженко, 2006; В.А. Петухов, 2003; Т.Б. Кендзерська і співавт., 2005). Таким чином, концепція ЛДС на сьогоднішній день найбільш повно розкриває етіопатогенез багатьох захворювань, пов'язаних із порушенням ліпідного метаболізму.

На основі наведених вище даних можна зробити логічний висновок, що проявом ЛДС є також МС. Захворювання ПЗ виявляються у 18% хворих, у яких діагностовано МС, із них у 12% – ХП, у 6% – гострий ліпогенний панкреатит (А.Н. Дмитриев, 2008; В.З. Свиридюк, 2005; Т.Н. Христич, 2004). За результатами останніх досліджень, МС при ХП найчастіше спостерігається у віковому проміжку 40-60 років, його питома вага складає 78,4±2,1%. Серед усіх хворих на ХП питома вага таких пацієнтів складає 12,6±0,6%. Коефіцієнт поєднання ХП з МС дорівнює 2,90±0,34% (В.З. Свиридюк, 2005; С.М. Ткач, 2007).

Наявність МС та пов'язаної з ним дисліпідемії значно погіршує прогноз ХП і є одним із чинників ризику виникнення жирового панкреонекрозу, що пояснюється наростанням дисліпідемії. Такі хворі помирають від жирового панкреонекрозу в 5,6 раза частіше від хворих на ХП без МС (А.Н. Дмитриев, 2008; Т.Б. Кендзерська та співавт., 2005; В.З. Свиридюк, 2005).

Якщо ожиріння є зовнішньою ознакою МС, то гіперглікемія та дисліпідемія – головними біохімічними критеріями синдрому (Т.Д. Звягинцева, 2009; Ю.И. Седлецкий, 2009; О.Я. Томашевська, 2007). Багато науковців вважають, що за наявності МС одним із механізмів розвитку ХП є порушення гормонального профілю з тенденцією до підвищення рівнів естрогенів та андрогенів у крові. На тлі підвищеного рівня естрогенів у крові формується антиатерогений ліпідний профіль. За переважання підвищеного рівня андрогенів – атерогенний ліпідний профіль.

Окрім того, ожиріння як компонент МС сприяє зниженню зовнішньої секреції ПЗ, ймовірно, через жирову дистрофію ацинарних клітин або ліпоїдоз органа (Н.Б. Губергріц, 2007; О.Я. Томашевська, 2007; Т.Н. Христич, 2008). Враховуючи те, що ожиріння є основною причиною підвищення вивільнення жирних кислот, розвитку дисліпідемій та ІР, а також лежить в основі формування МС, то науковцям слід звернути увагу на окрему групу хворих на ХП із підвищеною масою тіла. За даними багатьох джерел, до 2007 р. переважна кількість дорослого населення США, країн Західної Європи має надмірну вагу або страждає на ожиріння. Підраховано, що всього в світі надмірну вагу з індексом маси тіла (ІМТ) >25 мають близько 1,6 млрд населення, а ожиріння (ІМТ>30) – близько 400 млн осіб (С.М. Ткач, 2007; C. Ogden, 2012). Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2003 р., майже 1,7 млрд жителів планети (приблизно кожна четверта особа) мають надмірну масу тіла, до 2025 р. від ожиріння страждатимуть майже 40% чоловіків та 50% жінок (A. Berrington de Gonzalez, 2003; C. Ogden, 2012).

На сьогодні доведено, що гастроінтестінальна та гепатобіліарна системи відіграють визначальну роль у регуляції маси тіла та енергетичного балансу, а ожиріння, у свою чергу, веде до серйозних порушень у функціонуванні ШКТ. Саме тому науковий та клінічний інтерес дослідників фокусується на взаємозв'язку ожиріння з панкреатичною патологією, неалкогольною жировою хворобою печінки, раком ПЗ та товстої кишки тощо (Ю.И. Седлецкий, 2009; Л.К. Соколова, 2005; A. Berrington de Gonzalez, 2003). Так, доведено, що за наявності ожиріння ризик розвитку ХП є підвищеним, а у разі виникнення цього захворювання на тлі ожиріння патологія ПЗ має несприятливий перебіг, гірше піддається терапії, підвищуються частота ускладнень і ризик раку ПЗ (A.B. Lowenfels, 1993; A. Berrington de Gonzalez, 2003; C. Ogden, 2012). Огрядні люди частіше страждають на тяжкі форми панкреатиту, що, ймовірно, пояснюється скупченням жиру навколо ПЗ, зниженням активності панкреатичних ферментів і накопиченням токсичних продуктів в організмі (Н.Б. Губергріц, 2007).

Систематичне споживання жирної їжі призводить до гіперпродукції холецистокініну-панкреозиміну та ліполітичних ферментів ПЗ при незмінному об'ємі секрету та бікарбонатів, що супроводжується підвищенням

Продовження на стор. 52.

ZU_2014_Gastro_2.qxd 06.06.2014 11:20 Page 52

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, **Л.М. Мігенько**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

Хронічний панкреатит і ліпідний дистрес-синдром: спільні механізми, взаємозв'язок та невирішені проблеми

Продовження. Початок на стор. 51.

концентрації ферментів у панкреатичному соку. Унаслідок цього виникає преципітація білка з утворенням «білкових пробок» у просвіті ацинусів і дрібних протоків, що зумовлює порушення відтоку секрету і сприяє розвитку панкреатиту (К.В. Лобас, 2006; В.Г. Передерий, 2001; С.М. Ткач, 2007). Окрім того, доведеним фактом у патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів, окрім вказаної вище жирової інфільтрації ацинарних клітин, є обструкція судин ПЗ (О.Н. Корнеева, 2011; В.Т. Ивашкин, 2012). Патогенез ХП при ожирінні також включає надмірне утворення вільних жирних кислот внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази. Як відомо, вільні жирні кислоти здійснюють цитотоксичну дію на ПЗ (Э.Р. Буклис, 2006; Л.Б. Лазебник, 2009). Явище ліпотоксичності – пригнічувального впливу підвищеної концентрації ліпідів на функцію β-клітин – є патогенетичним механізмом розвитку та прогресування ендокринної недостатності ПЗ за наявності ХП (Н.Б. Губергріц, 2007; А.Н. Дмитриев, 2007). Дисліпопротеїнемія при абдомінально-вісцеральному ожирінні часто супроводжується ураженням печінки та ПЗ у вигляді жирового гепатозу та ліпогенної панкреатиту (А.Н. Дмитриев, 2008; В.Т. Ивашкин, 2012; Г.Д. Фадеенко, 2008) і характеризується підвищенням рівня вільних жирних кислот, гіпертригліцеридемією, зниженням вмісту ХС ЛПВЩ, підвищенням рівнів ХС ЛПНЩ, аполіпопротеїну В; збільшенням співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ (Т.Н. Христич, 2004).

ХП з екзокринною недостатністю ПЗ часто супроводжується кишковим дисбіозом (Г.А. Анохина, 2007; Е.А. Белоусова, 2009; А.Н. Дмитриев, 2007; А.А. Шептулин, 1999). При зменшенні кількості лакто- і біфідобактерій знижується активність ферментів декон'югаз, які перетворюють кон'юговані глікохолеві та таурохолеві аміди у важкорозчинні жовчні кислоти, що можуть зв'язувати велику кількість вільного холестерину в товстій кишці та виводити його з калом. Унаслідок цього підсилюється всмоктування вільного холестерину в кров, що веде до гіперхолестеринемії і створює умови для розвитку МС.

Екзогенний холестерин виділяється в основному з жовчю. Це призводить до того, що жовч перенасичується ним і в ній формуються мікроліти (Н.Б. Губергріц, 2007). При тривалому травмуванні мікролітами ділянки фатерового соска формується стеноз, а це зумовлює розвиток внутрішньопротокової панкреатичної гіпертензії і обструктивного ХП (Н.Б. Губергріц, 2007; Т.М. Христич, 2006).

Оксидативний стрес

Не менш важливою у збільшенні кількості патологічних змін у ПЗ у хворих на ХП у поєднанні з дисліпідемією є роль патофізіологічних регуляторних систем організму – дисбаланс перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту та порушення цитокінового гомеостазу. Доведено, що у хворих на ХП навіть у період ремісії захворювання відбувається активізація ПОЛ з одночасним розвитком недостатності антиоксидантного захисту. Окисно-відновний дисбаланс є пошкоджувальною ланкою в ланцюгу метаболічного контролю, він впливає на формування і прогресування захворювання (С.В. Афанасьєв, 2005; В.А. Барабой, 1997; В.Г. Передерий, 2001). Інтенсифікація ПОЛ при ХП рідко пов'язана з аутолізом паренхіми ПЗ (Н.Б. Губергриц, 2000), частіше вона зумовлена гіпоксією органа, стресовими впливами. При цьому виникає так зване хибне коло: гіпоксія призводить до подальшого посилення процесів ПОЛ, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїнів, інгібування ферментів антиоксидантної системи, що в подальшому спричиняє наростання синдрому ендотоксемії, збільшення гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах, а також зумовлює порушення процесів апоптозу, розвитку системних метаболічних змін (Н.Б. Губергриц, 2000; Б.С. Запорожченко, 2001; И.В. Маев, 2005; М.В. Моргулис, 2005). Оксидативний стрес посилюється за наявності надлишкової кількості субстрату (гіпертригліцеридемії). При цьому вільні радикали блокують обмін речовин в ацинарних клітинах, розплавляють лізосомальні гранули та гранули зимогена, окислюють ліпіди клітинних мембран, внаслідок чого починається запальна реакція із дегенерацією мастоцитів, активацією тромбоцитів і комплементу, що, в свою чергу, активує панкреатичні проферменти (И.В. Маев, 2005; М.В. Моргулис, 2005; Т.Н. Христич, 2004). При сформованій трофологічній недостатності виникає дефіцит мікроелементів і вітамінів, що лежить в основі зниження антиоксидантного захисту при ХП та активізації ПОЛ і потенціює хронічний запальний процес у тканині ПЗ та прогресування фіброзу та атрофії паренхіми.

Таке поєднання патологічних станів надає ще більшої клінічної та патофізіологічної гетерогенності ХП; це сприяє тому, що в лікувальній тактиці надають перевагу діагностиці та попередженню серцево-судинної патології, а не функціональної недостатності ПЗ. Проте дисліпідемія при ХП у поєднанні з МС може індукувати патологічні зміни не тільки в ендокринному статусі, серцево-судинній системі, але й у тканині ПЗ із наростанням її зовнішньосекреторної неспроможності. Такий спільний патогенетичний механізм потребує максимально точної й ефективної корекції для усунення дисліпідемій.

Порушення ліпідного обміну як терапевтична мішень у хворих на ХП

Метою багатьох досліджень, проведених за останній час, є корекція метаболічних порушень, у тому числі ліпідних, у хворих на ХП у поєднанні з ожирінням або МС. Актуальність проблеми лікування ПЛО на сьогодні визнано в різних областях медицини. Це зумовлено широким діапазоном і надзвичайною розповсюдженістю захворювань, патогенез яких пов'язаний із дисліпопротеїнемією. Результати лікування ЛДС прийнято аналізувати за двома напрямками: метаболічна ефективність і регрес морфо-функціональних змін в органах-мішенях. Перший передбачає зниження концентрації плазмового холестерину в результаті проведеної терапії не менше, ніж на 25% (В.А. Петухов, 2003). Тільки за такої динаміки можна розраховувати на зміну морфологічної структури уражених органів-мішеней і відновлення їх функціональних параметрів.

У літературі описані дослідження, в основі яких є вивчення ліпідного гомеостазу та корекція його порушень у хворих на ХП у поєднанні з МС за допомогою включення у базисну терапію ХП есенціальних ліпосомних фосфоліпідів (К.Й. Гундерманн, 2002; В.З. Свиридюк, 2005). У результаті цих клінічних досліджень доведено позитивну динаміку в лікуванні розладів травлення та дисліпідемії цими препаратами.

Описані дослідження, у яких до комплексного лікування включали олігопептидний препарат із ембріональної тканини тварин та флавоноїд кверцетин, що сприяло більш швидкій нормалізації метаболічних змін і порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на ХП із супутньою ІХС (Т.Б. Кендзерська, 2005; Т.Н. Христич, 2004).

Доведено, що корекція дисліпідемії при ХП у поєднанні з МС урсодезоксихолевою кислотою упродовж понад 3 міс призводить до зменшення кількості рецидивів ХП та покращення низки показників функціонування ПЗ (В.З. Свиридюк, 2005).

Використання цитраргініну та ентеросорбенту на основі діоксиду кремнію при алкогольному ХП у поєднанні з ожирінням було описане як новий підхід до лікування ХП (Н.Б. Губергриц, 2003; К.В. Лобас, 2006). Цей спосіб терапії показав свою ефективність і переваги в порівнянні з традиційним. Під впливом запропонованої авторами терапії покращився перебіг ХП та суттєво знизились рівні індексу атерогенності, загальних ліпідів, холестерину, ТГ у крові, біохімічних маркерів синдромів цитолізу й холестазу, поліпшилась дезінтоксикаційна функція печінки.

Також описаний спосіб лікування рецидивуючого ХП у хворих на ожиріння за допомогою включення до комплексу традиційної терапії в якості засобу для корекції гіпертригліцеридемії препарату альфа-ліпоєвої кислоти. Поряд із прогнозованим зниженням у крові пацієнтів рівня ТГ та глюкози було також відзначено неочікуваний ефект: у тих хворих, які окрім ЦД мали ще й рецидивуючий ХП на тлі ожиріння, об'єктивно поліпшилась зовнішньосекреторна функція ПЗ (Н.Б. Губергріц, 2007).

Опубліковано дані закордонних досліджень щодо нормалізації ліпідного обміну, зокрема рівня ТГ, у хворих на ХП на тлі ожиріння за допомогою терапії препаратами фібратів, нікотинової кислоти та омега-3-жирних кислот (Н.Б. Губергріц, 2007; H.G. Beger, 1998). Проте недоліком такого лікування була недостатня ефективність та безпечність терапії для хворих, а також протипоказання щодо довготривалого застосування препаратів. Небезпечність описаної терапії для пацієнта полягає у можливості розвитку жовчнокам'яної хвороби під впливом фібратів, підвищення шлункової секреції під впливом нікотинової кислоти та ураження нею слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (Н.Б. Губергріц, 2007).

Окрім того, є результати дослідження, що довели необхідність корекції порушень антипероксидазної глутатіонової системи у хворих на ХП. З цією метою до комплексу традиційної терапії ХП було включено препарат глутаргін. У результаті проведеного дослідження відмічено збільшення активності антиоксидантної системи глутатіону, що дало можливість підвищити ефективність лікування за рахунок зменшення його тривалості (Ю.О. Філіпов та співавт., 2011).

Висновки і перспективи подальших досліджень

З вищеописаного можна зробити висновки, які підкреслюють актуальність подальшого наукового пошуку оптимальних схем лікування ХП із супутньою дисліпідемією:

– в умовах сучасного розвитку медичної науки будь-який патологічний процес усе частіше розглядають з точки зору метаболічних порушень в організмі, прогресування яких викликає спочатку недіагностовані в звичайних умовах зміни на клітинному рівні, а пізніше формує певний симптомокомплекс, який практичні лікарі стереотипно намагаються віднести до тієї чи іншої нозологічної одиниці; таким чином, дисліпідемія може спричинити розвиток багатьох захворювань або індукувати прогресування вже існуючої патології, зокрема ХП;

– усі захворювання, які виникають на основі гіперта дисліпідемій, розвиваються за подібними патогенетичними механізмами й об'єднані одним терміном «ЛДС»;

– функціональна недостатність ПЗ за наявності ХП може бути предиктором у формуванні патологічних змін у ліпідному обміні, що мало висвітлено в сучасних наукових джерелах і потребує детального дослідження;

– виходячи з основних принципів лікування ЛДС, можна припустити, що корекція дисліпідемії при ХП буде покращувати не тільки метаболічні процеси в цілому, але й позитивно впливати на функцію пошкодженого органа – ПЗ – та покращувати прогноз щодо прогресування ускладнень, що також вимагає наукового доведення;

– недостатньо досліджені характер і глибина порушень ліпідного статусу у хворих на ХП, зв'язок їх із клінічним перебігом ХП, ступенем порушення зовнішньосекреторної та інкреторної функцій ПЗ, особливостями трофологічних розладів;

– невивченим залишається вплив дисліпідемій при ХП на ПЛО, функціонування антиоксидантного захисту та системи цитокінів;

– немає ґрунтовних досліджень щодо використання гіполіпідемічних засобів у схемах терапії ХП, а таке лікування дасть змогу не тільки відкоригувати порушення в системі ліпідного гомеостазу, але, можливо, вплинути на функціонування та морфологічні зміни в ПЗ.