

Т.М. Христин, д. мед. н., професор кафедри фізіотерапії та пульмонології, Д.О. Гончарюк, Я.М. Телекі, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет

Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного гомеостазу

Продовження. Початок на стор. 30.

канцерогени на мутагенні, індукуючи проліферацію, ангиогенез, пригнічуючи апоптоз, формуючи морфологічні зміни, які включають дисплазію, порушують нормальну структуру тканини через редиференціацію.

Таким чином, каскад хемокинів, що секретуються клітинами, які підтримують запалення при ХП, є одним зі шляхів промоції онкогенезу запаленням [46]. Дуже важливу роль у цьому процесі відіграють макрофаги, оскільки вони у великій кількості виявляються на гістологічних зрізах злоякісних пухлин [62]. Після активації макрофаги є головним джерелом факторів росту цитокинів, які інтенсивно впливають на клітини ендотелію, епітеліальні та мезенхімальні клітини в локальному мікрооточенні пухлинної тканини ПЗ [58]. Фактор некрозу пухлини, що виділяється на початкових етапах хронічного запалення та пухлиноутворення, викликає посилення стимуляції панкреатичного фіброгенезу, а ІЛ-8 посилює онкогенні та метастатичні ефекти пухлинних клітин ПЗ [71]. Однак, крім цього, встановлено підвищення ІЛ-1, ІЛ-8, EGF, IGF-1, TGF- β 1, ІЛ-6, ІЛ-8, що сприяють стимуляції ангиогенезу та клітинній проліферації. Тобто патогенез та прогресування ХП, аденокарциноми ПЗ визначаються персистенням системного низькоінтенсивного запалення у тканині органа, формуючи неправильне диференціювання клітин, патологічну проліферацію.

У цих процесах також бере участь ядерний фактор транскрипції NF- κ B, який активується і значною мірою експресується на поверхні епітеліальних клітин як при раку ПЗ, так і при ХП. Активізація NF- κ B може підтримувати рецидивування хронічного запалення у тканині ПЗ, контролюючи транскрипцію запальних генів. Регулювальний вплив фактора NF- κ B призводить не тільки до інгібування апоптозу, а й до стимуляції індукованої форми оксиду азоту (iNOS) та COX-2, які є основними медіаторами запалення.

Отже, ХП має потужний вплив на розвиток раку ПЗ. У низці досліджень він розглядається як незалежний фактор ризику, сприятливе морфологічне середовище для росту пухлини, що зумовлює небезпечність геному та призводить до стимуляції ангиогенезу. Клітини, які підтримують патологічну імунну відповідь,

хронічне системне запалення, порушення регуляції росту, міграції та диференціювання клітин, у тому числі пухлинних, фіброblastів і ендотеліальних, знаходять у мікрооточенні аденокарциноми.

Таким чином, загальним механізмом, завдяки якому відбувається розвиток і прогресування ХП, ожиріння, ЦД 2 типу при їх поліморбідності, є хронічне низькоінтенсивне системне запалення, яке визначає та змінює характер і розвиток інсулінорезистентності, дисліпідемії, глюкозотоксичності та ліпотоксичності, дисбаланс адипоцитокінової регуляції. Клінічно такі порушення можуть проявлятися неалкогольною жировою хворобою печінки, ПЗ у відповідній послідовності: стеатоз – стеатопанкреатит з подальшим формуванням фіброзу, цирозу та раку. Така послідовність простежується при ЦД 2 типу, що пов'язують із розвитком і прогресуванням стеатопанкреатиту та розвитком аденокарциноми ПЗ. Відомо, що частота розвитку стеатозу ПЗ у хворих на ЦД 2 типу, МС становить 86,4%, що істотно вище, ніж у загальній популяції, причому ХП на фоні стеатозу ПЗ має більш тяжкий перебіг, збільшується частота ускладнень і формування резистентності до терапії, нижчою є якість життя пацієнтів [12, 69, 94].

Останніми роками одним із факторів ризику самостійного формування ХП і раку ПЗ вважають ожиріння. Зв'язок між ожирінням і ризиком розвитку раку ПЗ виявив аналіз 14 когортних досліджень (підвищення ризику на 47%) [63]. Аналіз 10000 випадків раку ПЗ показав, що наявність ожиріння в осіб з ІМТ >25 кг/м² є відносним ризиком порівняно з особами, в яких ІМТ становить <25 кг/м². Відомо, якщо ожиріння діагностується в осіб віком 13-19 років, то такі пацієнти на 60% частіше хворіють на рак ПЗ, ніж їх худорляві однолітки, а в пацієнтів, у яких ожиріння з'являється після 40 років, ризик виникнення раку ПЗ не відрізняється від осіб у загальній популяції [39]. У низці епідеміологічних досліджень підтверджено, що ожиріння є причиною близько 20% випадків смерті від раку ПЗ у жінок та 14% випадків у чоловіків [42].

Гіпотезою, що пояснює патогенез ХП і раку ПЗ при ожирінні, є зниження чутливості до інсуліну та гіперінсулінемія, зумовлені продукцією молекул-адипокінів. Саме вони регулюють чутливість до інсуліну, вуглеводний, ліпідний обмін. Згідно з цією гіпотезою підвищені рівні інсуліну сироватки крові впливають на збільшення швидкості та агресивності прогресування раку ПЗ [102].

У групі інших когортних досліджень було показано пряму залежність між рівнем циркулюючого С-пептиду і раком ПЗ. Зважаючи на те, що жирова тканина впливає на розвиток інсулінорезистентності й ліпотоксичності, а також імунну відповідь, ангиогенез, виникло припущення про роль хронічного системного низькорівневого запалення не тільки у розвитку ХП, ожиріння, а й раку ПЗ через стеатоз [87].

Раніше стеатоз ПЗ вважали незагрозливим захворюванням, супутнім вірусним інфекціям, ЦД, літньому та старечому віку. Однак з'явилися дослідження, в яких вказувалося, що ЦД 2 типу і тяжкий генералізований атеросклероз зустрічаються частіше в пацієнтів, ПЗ яких має 25% жиру. При цьому в розвитку стеатозу значення мали гіпертригліцеридемія та гіперхолестеринемія. На цей час є достатня кількість досліджень, які вказують на те, що дисліпідемія, ліпотоксичність, інсулінорезистентність разом з адипокінами є ключовими механізмами розвитку стеатозу ПЗ і реалізуються завдяки апоптозу β -клітин ПЗ. Рак ПЗ при неалкогольній жировій хворобі ПЗ має стадійність розвитку: неалкогольний стеатоз ПЗ – стеатопанкреатит – рак ПЗ (аденокарцинома).

Цій проблемі 4-7 серпня 2016 р. на зустрічі спеціалістів світового рівня (Міжнародної асоціації панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства та Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів) було приділено особливу увагу. Під час зустрічі розглядалися питання неалкогольної жирової хвороби ПЗ, а також можливості розвитку аденокарциноми ПЗ при МС. Було відзначено, що об'єм висцеральної жирової тканини (визначений за допомогою спеціального режиму комп'ютерної томографії) позитивно корелює з ризиком розвитку раку ПЗ. Запропоновано гіпотезу про патогенез розвитку раку ПЗ при ожирінні, МС (К. Hosono et al., Японія). Причиною ожиріння є надлишок жирів у раціоні та гіподинамія. Висцеральне ожиріння, яке розвинулося на цьому фоні, призводить до інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, яка виконує мутагенну дію. Водночас метаболічний ефект інсуліну не має можливості реалізуватися завдяки інсулінорезистентності. Цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням призводить до проліферації панкреатичних проток, їх блокування та деструкції, формується латентний ХП. При цьому розвиваються протокова метаплазія, дисплазія і рак ПЗ. Крім того, формуванню аденокарциноми сприяють спадковість і гіперінсулінемія.

Зважаючи на сказане вище, включення у групу ризику раку ПЗ хворих із ХП, ЦД 2 типу, ожирінням є доцільним, оскільки, в тому числі завдяки онконастору, дозволить виявляти рак ПЗ на ранніх стадіях. Перспективними для сучасної панкреатології та онкопанкреатології є вдосконалення наявних та розроблення нових високоспецифічних, чутливих маркерів генних мутацій.

Список літератури знаходиться в редакції.



Современные подходы к лечению функциональной кишечной патологии

В рамках XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиций доказательной медицины», состоявшейся 6-7 апреля этого года в г. Киеве, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Ткач привлек внимание аудитории к столь актуальной клинической проблеме, как функциональные кишечные расстройства (ФКР) и их современное лечение.



— К сожалению, лечение ФКР, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор (ФЗ) и функциональная диарея (ФД), представляет собой сложную задачу, а стойкий клинический эффект даже при удачно подобранном лечении отмечается не более чем у 25-30% больных. Это во многом связано с тем, что точные причины ФКР до конца неизвестны, следовательно, этиотропное лечение отсутствует. В то же время в последние годы был достигнут значительный прогресс в области изучения патофизиологии ФКР. Показано, что в их патогенезе играют роль генетические факторы, расстройства моторики, нарушение висцеральной чувствительности, дисрегуляция центральной нервной системы, психологические расстройства и психосоциальные факторы, нарушение барьерной функции кишечника и изменения кишечной микробиоты (КМ), постинфекционное воспаление и иммунная дисфункция, а также пищевая аллергия и пищевая непереносимость.

В комплексном лечении ФЗ и СРК с запорами традиционно применяются пищевые волокна, а также набухающие и осмотические слабительные средства. К более современным препаратам для лечения данной патологии относятся агонисты 5HT₄-рецепторов, антагонисты μ -опиоидных рецепторов, модуляторы желчных кислот, антагонисты 5HT₃-рецепторов, трициклические антидепрессанты, спазмолитики, пробиотики и др.

В лечении хронической ФД и СРК с диареей (СРК-Д) сегодня применяются агонисты μ -опиоидных рецепторов, селективные антагонисты 5HT₃-рецепторов, секвестранты желчных кислот, трициклические антидепрессанты,

пробиотики и другие. Перспективным направлением в лечении хронической ФД и СРК-Д является применение неабсорбирующегося антибиотика — рифаксимины (Альфа Нормикс), — благоприятные клинические эффекты которого при данной патологии активно изучаются в последние годы в клинических исследованиях. Так, в ходе исследований TARGET 1 и TARGET 2 было показано, что терапия рифаксимином у пациентов с СРК без запоров уже через 2 недели обеспечивала значимое уменьшение выраженности симптомов, в том числе вздутия живота (M. Pimentel et al., 2011). Адекватное облегчение общей симптоматики СРК на фоне применения рифаксимины сохраняется через 12 недель (по окончании исследования). Метаанализ 5 исследований по изучению эффективности рифаксимины у пациентов с СРК (S. Menees et al., 2012) также продемонстрировал общее улучшение клинического состояния и значимое ослабление основной симптоматики по сравнению с плацебо. Недавно A. Lembo и соавт. (2016) было установлено, что у пациентов с СРК-Д эффективно и безопасно не только первичное, но и повторное лечение рифаксимином. Повторные курсы лечения рифаксимином оказались сопоставимыми по эффективности с несколькими предшествующими курсами, что свидетельствует об отсутствии развития резистентности к данному антибиотику. Количество пациентов, ответивших на лечение рифаксимином, значимо не изменялось по мере увеличения количества курсов терапии.

Весьма неожиданным положительным свойством рифаксимины (Альфа Нормикс) оказалась его способность оказывать эубиотические эффекты: так, специальный микробиологический анализ продемонстрировал увеличение содержания лакто- и бифидобактерий в составе КМ по окончании лечения рифаксимином, которое сохранялось и спустя 1 мес

после прекращения приема препарата (A. Gasbarrini, 2015). Специальные исследования КМ с проведением глубокого секвенирования показали, что после применения рифаксимины сохраняется 98% изначальной нормальной КМ, которая обнаруживалась у пациентов до его назначения. В мае 2015 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) официально одобрило применение рифаксимины для лечения СРК-Д. Данное решение было основано на данных 3 клинических исследований (TARGET 1, TARGET 2, TARGET 3), участие в которых приняли более 3000 пациентов.

Таким образом, этиотропное лечение ФКР до настоящего времени не разработано, поскольку их точные причины нам до конца неизвестны. Однако в недавно опубликованной на сайте журнала Gastroenterology (M.M. Eamonn et al., 2017) статье напрямую ставится вопрос о том, что СРК-Д, возможно, может являться инфекционным заболеванием. Учитывая достаточно хорошую изученность основных патогенетических факторов и клинических особенностей ФКР, их лечение в настоящее время проводится с учетом преобладающего клинического синдрома и ведущего патофизиологического механизма. Наряду с традиционной фармакотерапией в клиническую практику постоянно внедряются новые препараты, более прицельно воздействующие на основные патогенетические мишени ФКР, эффективность которых установлена в исследованиях с высоким уровнем доказательности. Среди эффективных препаратов для лечения ФКР, доступных в Украине, следует рассмотреть рифаксимины (Альфа Нормикс), некоторые пробиотики, а также некоторые спазмолитики (в частности, отилиния бромид).

Подготовила Елена Терещенко

