

Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до їх корекції

Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай,
Б. О. Мігенько, О. С. Квасніцька

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет ім. І. Я. Горбачевського
МОЗ України», Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ліпідний дистрес-синдром, метаболічний синдром, статини, холестерин, інсулінорезистентність

У сучасній медичній науці відзначається формування тенденції інтегративного підходу до вивчення патогенезу й шляхів оптимізації діагностики та лікування багатьох захворювань. Серед таких нозологій і хвороби, зумовлені порушенням обміну речовин, зокрема ліпідного гомеостазу [1, 2]. Це, безумовно, такі захворювання, як атеросклероз, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), поліпоз, дискінезія жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, жировий гепатоз, ангиогенні кохлеовестибулопатії, діабетичні ангиопатії, синдром порушеного травлення, хронічний панкреатит (ХП) та ін. [11]. Практичні лікарі акцентують свою увагу на показниках ліпідного статусу здебільшого при серцево-судинній патології, ендокринних розладах, ожирінні, атеросклерозі. Проте глибокі порушення метаболізму, зокрема, ліпідного, відбуваються і при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Відомо, що підшлункова залоза (ПЗ) є активним і потужним регулятором багатьох біологічних реакцій в організмі, тому будь-які патологічні і навіть функціональні зміни в ній завжди призводять до різного ступеня вираженості метаболічних порушень. Зміни ліпідного метаболізму, незалежно від основного захворювання, досить часто асоціюються з так званою ліпідною тріадою: підвищення рівня ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) або тригліцеридів (ТГ), атерогенних ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) та зниження ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ). Ця тріада лежить в основі патогенезу як багатьох захворювань, так і оксидативного стресу в цілому. Науковими спостереженнями доведено, що ліпотоксичність, яка є закономірним явищем при дисліпідеміях, зазвичай асоціюється з інсулінорезистентністю (ІР), метаболічним синдромом (МС) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

За останні роки в клініку внутрішніх хвороб введено термін ліпідний дистрес-синдром (ЛДС), який та-

кож розглядають як системний метаболічний процес або системну патологічну реакцію на основі порушень ліпідного обміну (гіпер- і дисліпідемія) [2, 7, 9]. Явище ЛДС включає патобіохімічні та патоморфологічні процеси, які виходять за межі одного органу, спричиняючи виникнення нових або прогресування наявних захворювань. ЛДС складається з багатьох поєднаних патологій (ішемічна хвороба серця, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, холестероз жовчного міхура, ЖКХ, ліпогенний панкреатит, жировий гепатоз) [3]. Ці всі захворювання, окрім спільного етіопатогенетичного чинника — ліпідного дисбалансу, об'єднані спільним патогенетичним механізмом — ІР, яка є своєрідним маркером ожиріння, МС, ЦД, ХП та ін. Дослідженнями доведено, що одним із ранніх клінічних проявів ЛДС є холестероз жовчного міхура з порушенням його моторно-евакуаторної функції, що супроводжується розладом синтезу жовчі в печінці та уповільненням її надходження у кишечник [5, 12, 13]. Зустрічається й позаміхурова локалізація холестерозу, зокрема в міхуровій протоці, холедосі, вірсунгіановій протоці, що є причиною розвитку ХП і, відповідно, екзокринної недостатності ПЗ [10]. У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів також відіграє роль обструкція судин залози жировими часточками, жирово інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот (ВЖК), що утворюються в результаті інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази [5]. Абдомінальне ожиріння часто супроводжує ЛДС і є патогномонічною ознакою МС. МС тісно пов'язаний із ЛДС, вони взаємообумовлюють одне одного та мають багато спільних етіопатогенетичних механізмів, відповідно цікаві для вивчення в світлі виникнення та прогресування багатьох захворювань, і ХП зокрема.

При абдомінально-вісцеральному ожирінні дисліпопротеїнемія проявляється підвищенням рівня ВЖК, гіпертригліцеридемією, зниженням вмісту холестерину (ХС) ЛПВГ, підвищенням рівня ХС ЛПНГ, аполіпопротеїну В, збільшенням співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ. Цікавим є доведений факт про те, що ЛПНГ і ЛПДНГ знижують продукцію інсуліну клітинами острівців Лангерганса ПЗ. Контрінсулярним ефектом володіє аполіпопротеїн В, який має з інсуліном спільні антигенні детермінанти і, можливо, конкурує з ним за специфічні інсулінові рецептори [17, 19]. Це поглиблює явище ІР і створює хибне коло у виникненні множинних патологічних процесів, які

об'єднані порушеним ліпідним обміном і часто є клінічними проявами МС.

МС, або синдромом Х, це взаємозв'язок низки обмінних процесів (зокрема вуглеводного та жирового обміну), механізмів регуляції артеріального тиску, зумовлених розвитком ІР [8]. Отже, МС — це комплекс не тільки метаболічних, але й гормональних і клінічних порушень, які є фактором розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких є ІР і компенсаторна гіперінсулінемія [4].

Визначення МС включає п'ять ознак, серед яких два види дисліпідемії: підвищення рівня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л та зниження ХС ЛПВГ $< 1,29$ ммоль/л у жінок і $< 1,03$ ммоль/л у чоловіків. Рівень ХС ЛПНГ при МС зазвичай нормальний або незначно підвищений [18]. Предикторними чинниками розвитку МС є перевантаження раціону вуглеводами та жирами. Особливу роль при цьому відіграє частий прийом легкозасвоюваних вуглеводів на тлі зниженої фізичної активності, що зменшує транслокацію транспортерів глюкози в м'язи. Відомий той факт, що глікоген м'язів витрачається винятково під час фізичного навантаження. Підвищене надходження вуглеводів з їжею на тлі зниження енергетичних витрат і виснаження глікогендепонуальної функції печінки призводить до неспроможності печінки і м'язів депонувати глюкозу у вигляді глікогену. Це зумовлює гіперглікемію та стимулює процеси утворення жиру (частина глюкози в печінці перетворюється в жирні кислоти, ТГ, ХС, які в складі ЛПНГ потрапляють у кров). Надмірне споживання жирів на тлі гіподинамії призводить до збільшення загальної жирової маси тіла, яка модифікує гормональний баланс в організмі, що, в свою чергу, сприяє прогресуванню ІР та порушень метаболізму глюкози й ліпідів [6, 10, 15]. Якщо ожиріння є зовнішньою ознакою порушення маси тіла, то гіперглікемія та дисліпідемія — головні біохімічні критерії МС [14].

При вивченні патогенезу МС було виділено основні його критерії: ІР, гіперінсулінемія (компенсаторна), порушення толерантності до глюкози (пізніше гіперглікемія — рівень глюкози в плазмі крові натще $> 6,1$ ммоль/л), абдомінальне ожиріння (окружність талії > 80 см у жінок і > 94 см у чоловіків; індекс маси тіла більше 25 кг/м² у жінок, більше 27 кг/м² у чоловіків), гіпертригліцеридемія, низький рівень загального ХС, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, мікроальбумінурія, гіперурикемія, зниження фібринолітичної активності крові, гіперлептинемія та резистентність до лептину. Популяційні дослідження, проведені в Італії, засвідчили, що ІР спостерігається у 84% хворих із гіпертригліцеридемією, у 42% — з гіперхолестеринемією, у 95% — з МС. Важливо, що гіперінсулінемія при МС пригнічує розпад жирів, що сприяє прогресуванню ожиріння [11]. Багато науковців вважають, що при розвитку МС порушується гормональний гомеостаз з тенденцією до підвищення рівня естрогенів та андрогенів в крові. При підвищенні рівня естрогенів у крові формується антиатерогенний ліпідний профіль крові. Жовч, з якою виділяється екзогенний ХС, перенасичується ХС, що призводить до утворення мікролітів,

а пізніше і конкрементів, і внаслідок постійної травматизації зони фатерового соска розвивається стеноз. Стеноз є причиною внутрішньопроктової панкреатичної гіпертензії й розвитку обструктивного ХП. А при переважанні підвищеного рівня андрогенів у крові створюється атерогенний ліпідний профіль. Ожиріння як компонент МС сприяє зниженню зовнішньої секреції ПЗ через жирову дистрофію ацинарних клітин або ліпоїдозу органу [5].

Потрібно відзначити, що науковці також часто використовують термін дисметаболічні форми ХП, які найчастіше спостерігаються при ЦД, гіперліпідеміях, гемохроматозі, гіперпаратиреозі та ін. Такі форми ХП залишаються поза увагою практичних лікарів і тому діагностуються на пізніх стадіях захворювання [16].

На основі наведеного вище можна стверджувати, що питання вивчення характеру та глибини порушень ліпідного обміну у хворих на ХП та їхній вплив на подальше прогресування торпідного запалення в ПЗ, фіброзу тканини і функціональної недостатності органу є дуже актуальним і потребує поглибленого дослідження. Це спонукало нас до більш детального вивчення даної проблеми.

Тому у комплекс заходів з діагностики ХП незалежно від етіології необхідно включати визначення показників ліпідного гомеостазу. З цією метою визначають вміст загального ХС плазми крові, ТГ, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ, коефіцієнт атерогенності, також рівні сироваткових ферментів, глюкози і глікозильованого гемоглобіну. А комплексне лікування ХП різного генезу, через наявність патологічних змін в ліпідному гомеостазі, які часто є значимими для характеру подальшого перебігу захворювання, має включати також корекцію показників ліпідного метаболізму.

Відомо, що у розвитку атеросклерозу суттєве значення мають модифіковані ЛПНГ, захоплення яких моноцитами та макрофагами через скавенджер-рецептори призводить до утворення пінистих клітин та є основою формування атеросклеротичної бляшки. Патоморфологічні зміни, які відбуваються у ПЗ на тлі ЛДС, схожі до таких при атеросклерозі. Тобто, зважаючи на представлені дані, можна говорити про єдність патогенетичних метаболічних ланок розвитку ХП та атеросклерозу, тому підхід до лікування може мати спільні ланки.

Найбільш ефективними засобами для лікування гіпер- і дисліпідемій на сучасному етапі вважають інгібітори ГМГ-КоА-редуктази або статини. Враховуючи швидкий прогрес у фармакологічній індустрії, багато виробників удосконалюють хімічну формулу препаратів цієї групи, що підвищує їхній профіль безпеки, усуваючи побічні дії, які обмежували раніше їх застосування в широкій практиці. Найбагатшою базою клінічних досліджень із хорошими та переконливими результатами ефективності та безпеки застосування статинів у клініці володіють розувастатин та аторвастатин, які є незамінними засобами при ЛДС з доведеною клінічною ефективністю.

Питання використання статинів при ХП із порушеним ліпідним обміном є недостатньо вивченим, а прогнозування впливу такої терапії на подальший перебіг ХП безумовно актуальним.

Аналізуючи все викладене вище, можна зробити висновок, що патогенетичний підхід до терапії ХП повинен базуватися на більш глибокому розумінні патогенетичної ролі метаболічних змін в організмі, зокрема ЛДС. До програм комплексного лікування ХП необхідно включати засоби для корекції метаболічних порушень, які повинні допомогти не тільки змінити перебіг захворювання, але й попередити виникнення супутніх функціональних та органічних змін, як в ПЗ, так і в інших органах.

Вивчення застосування статинів у лікуванні ХП із ЛДС дозволить відповісти на багато викликів — це можливість оптимізації діагностичних алгоритмів

та програми комплексного лікування ХП, поєднаного з ЛДС; розробка системи контролю ефективності такого лікування, яке має складатися з двох етапів — корекції порушень ліпідного гомеостазу та лікування пошкодженого органа-мішені, а саме — ПЗ. Такий підхід, на нашу думку, може сприяти гальмуванню деструкції тканини ПЗ, зменшенню глибини запальних змін і фіброзу в ній, зниженню частоти загострень ХП, також дозволить контролювати тяжкість клінічних проявів ХП і супутньої патології, покращить якість життя пацієнтів, знизить частоту ускладнень і випадків інвалідизації при ХП.

Література:

1. Анохіна С. В. Вплив комплексної терапії, збагаченої незамінними нутрієнтами та есенціальними фосфоліпідами, на структурно-функціональний стан еритроцита у хворих на метаболічний синдром / С. В. Анохіна // Суч. гастроентерологія. — 2007. — № 2. — С. 58–61.
2. Базилевич А. Я. Роль ліпідного дистрес-синдрому в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки та ішемічної хвороби серця / А. Я. Базилевич // Новости медицины и фармации. Кардиология. — 2010. — № 327. — С. 23–28.
3. Бугаєва А. Что скрывает метаболіческий синдром? / А. Бугаєва // Здоров'я України. — 2009. — № 1–2. — С. 44–45.
4. Бутрова С. А. Метаболіческий синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 56–61.
5. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецьк : ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
6. Гундерманн К. Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / К. Й. Гундерманн // Клин. перспект. гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 3. — С. 21–24.
7. Долженко М. Н. Липидный дистресс-синдром или Новое — это хорошо забытое старое? / М. Н. Долженко // Мистецтво лікування. — 2006. — № 7. — С. 28–31.
8. Метаболіческий синдром. Можно ли изменить прогноз? / О. Н. Крючкова, И. Л. Кляритская, Г. Шахбазиди, Е. А. Ицкова // Крымский терапевтический журнал. — 2006. — № 1. — С. 10–13.
9. Савельев В. С. Липидный дистресс-синдром в хирургии / В. С. Савельев // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. — 1999. — № 1. — С. 36–39.
10. Савельев В. С. Холестероз желчного пузыря / Савельев В. С., Петухов В. А., Болдин Б. В. — М., 2002. — 173 с.
11. Седлецкий Ю. И. Ожирение и метаболіческий синдром / Ю. И. Седлецкий // Новости медицины и фармации. — 2009. — Т. 301, №21. — С. 12–14.
12. Фадеенко Г. Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г. Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерол. — 2003. — Т. 13, № 3. — С. 9–17.
13. Фадеенко Г. Д. Роль ожирения как компонента метаболіческого синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / Г. Д. Фадеенко, К. А. Просоленко, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — Т. 40, № 2. — С. 4–9.
14. Харченко Н. В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н. В. Харченко, С. В. Анохіна, С. В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — Т. 27, № 1. — С. 36–39.
15. Холестериноз: холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты / [Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М.]. — М.: Медицина, 1983. — 352 с.
16. Христинич Т. Н. Дисметаболіческие формы хронического панкреатита / Т. Н. Христинич, Т. Б. Кендзерская, И. В. Трефаненко // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — Т. 20, № 6. — С. 79–84.
17. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of noninsulindependent diabetes mellitus of obese rats: Impairment in adipocyte betacell relationships / Y. Lee, H. Hirose, M. Ohneda [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 10878–10882.
18. Effects of insulin resistance and obesity on lipoproteins and sensitivity to egg feeding / R. H. Knopp, B. Retzlaff, B. Fish [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 1437–1443
19. Poitout V. Minireview. Secondary betacell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity / V. Poitout, R. P. Robertson // Endocrinology. — 2002. — Vol. 143. — P. 339–342.

УДК 612.015.3–02:616.37–002–036.12]–085

UA Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до їх корекції

**Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай,
Б. О. Мігенько, О. С. Квасніцька**
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет ім. І. Я. Горбачевського
МОЗ України», Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ліпідний дистрес-синдром, метаболічний синдром, статини, холестерин, інсулінорезистентність

Проведено висвітлення основних аспектів патологічних змін у ліпідному статусі хворих на хронічний панкреатит та вплив наявного ліпідного дисбалансу на виникнення та прогресування морфофункціональних порушень у підшлунковій залозі. На основі доведеної спільності патогенетичних механізмів різних патологій, що виникають на тлі метаболічного дисбалансу і при дисліпідеміях зокрема, обґрунтовані нові підходи до комплексного лікування хронічного панкреатиту з урахуванням корекції зрушень у ліпідному гомеостазі.

УДК 612.015.3–02:616.37–002–036.12]–085

RU Патогенетические аспекты нарушений липидного обмена при хроническом панкреатите, подходы к их коррекции

**Л. С. Бабинец, Л. М. Мигенько, К. Ю. Кицай,
Б. О. Мигенько, О. С. Квасницкая**
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский
университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины»,
Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, липидный дистресс-синдром, метаболический синдром, статини, холестерин, инсулинорезистентность

В статье проведено обозрение основных аспектов патологических изменений липидного статуса больных с хроническим панкреатитом и влияние липидного дисбаланса на возникновение и прогрессирование морфофункциональных нарушений в поджелудочной железе. На основе доказанной общности патогенетических механизмов различных патологий, возникающих на фоне метаболического дисбаланса и при дислипидемии в частности, обоснованы новые подходы к комплексному лечению хронического панкреатита с учетом коррекции сдвигов в липидном гомеостазе.

EN Pathogenetic aspects of lipid metabolism disorders upon chronic pancreatitis, approaches to their correction

**L. S. Babinets, L. M. Migen'ko, K. Y. Kytsai,
B. O. Migen'ko, O. S. Kvasnitskaya**
Ternopil State Medical University
n. a. I. Y. Gorbachevsky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, lipid distress syndrome, metabolic syndrome, statins, cholesterol, insulin resistance.

The basic aspects of lipid metabolism and influence of lipid imbalance on development of morphological and functional changes in pancreas in patient with chronic pancreatitis is described. The new approaches in the complex treatment of chronic pancreatitis with correction of lipid homeostasis were offered basing on the pathogenetic mechanisms of different pathologies, developed due to metabolic imbalance including dyslipidemias.