

Сучасні погляди на варіанти перебігу хронічного панкреатиту при цукровому діабеті

Т. М. Христин¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, підшлункова залоза, ендокринна та зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, метаболічний синдром, цукровий діабет

Цукровий діабет (ЦД) може розвинутися на тлі хронічного панкреатиту (ХП) (при певному терміні його перебігу). У такому випадку він буде кваліфікуватися як панкреатогенний (за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, він позначається як ЦД3с, в американській літературі він позначається як ЦД4). При цьому підкреслюється значення хронічного системного запалення, яке призводить до ушкодження паренхіми підшлункової залози (ПЗ) (зокрема острівцевого апарату ПЗ), печінкової інсулінорезистентності і, насамкінець, до формування ЦД3с. При цьому ЦД, у свою чергу, сприяє формуванню зовнішньосекреторної недостатності, яка посилює активність хронічного системного запалення локально у ПЗ і призводить до розвитку ендокринної недостатності і ЦД.

З іншого боку, клінічна практика показує, що ЦД 1-го і 2-го типу при прогресуванні супроводжується зниженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ, що вважається вторинним процесом [13, 14]. Встановлено, що при ЦД 2-го типу панкреатична недостатність частіше буває легкого або помірного ступеня [8]. Зміщення максимуму абсорбції нутрієнтів у дистальні відділи тонкої кишки, що характерно для екзокринної недостатності ПЗ, є однією з ланок механізму розвитку зовнішньосекреторної недостатності у таких випадках. Обсяг нутрієнтів, які надходять у клубову кишку, збільшується, порушується її моторика та секреція, виникають симптоми кишкової диспепсії (спастичні кишкові больові симптоми, метеоризм, гурчання, порушення властивостей калу). Вони сприймаються як діабетична гастро-, ентеро-, колопатія, що тягне за собою запізнення призначення замісної ферментної терапії і негативно впливає на перебіг захворювання, відображається на тактиці лікування та якості життя пацієнтів [6, 10].

Фіброз залози та розвиток її атрофії є одним із важливих механізмів розвитку зовнішньосекреторної недостатності [2, 13]. На цьому процесі при ЦД

2-го типу може відбиватися зниження трофічного впливу інсуліну на ацинарну тканину ПЗ (через зменшення його надходження до ацинусів). З іншого боку, інгібування базальної та холецистокінін-стимульованої секреції ферментів ПЗ за умов гіперглікемії сприяє зменшенню об'єму органа. При цьому відбувається проліферація та активація зірчастих клітин, що призводить до утворення колагену і фіброзу ПЗ. При ЦД 2-го типу за умов тривалої гіперінсулінемії та дисбалансу інших гормонів острівців ПЗ послаблюється синтез травних ферментів. Підтвердженням може бути той факт, що соматостатин завдяки прямій пригнічуючій дії зменшує секрецію холецистокініну та базальну панкреатичну секрецію на 50%. Існує гіпотеза про вплив глюкагону на розвиток атрофії ПЗ. Характерним є зниження секреції трипсину та ліпази при малих рівнях глюкагону, а при великих дозах підвищується секреція амілази [5].

Роль автоімунних механізмів у розвитку панкреатичної недостатності вивчена недостатньо, також залишається не встановленою роль вірусів як тригерних факторів автоімунного процесу. Передбачається, що ці механізми сприяють одночасному зниженню ендо- та екзокринної функції залози. Вважається, що автоімунний процес може спочатку задіяти екзокринну паренхіму із подальшим переходом на ендокринну. Припускається, що зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ прогресує при утворенні антитіл, специфічних для ЦД 1-го типу. У пацієнтів із ЦД 1-го типу частіше зустрічається атрофія залози в ділянці тіла, ніж при ЦД 2-го типу, доведені наявність антитіл до клітин острівців і розвиток трофічних змін у системі проток, діагностується фіброз і жирова інфільтрація [19]. Особливою діагностичною ознакою є наявність антитіл у плазмі крові (антитіла до β -клітин ПЗ, антитіла до глутаматдекарбоксилази та інсуліну), що вважається передвісником ЦД 1-го типу. А зниження продукції

панкреатичних ферментів може бути предиктором розвитку і прогресування ЦД 1-го типу [3].

Інсулінорезистентність часто асоційована з ознаками ЦД 2-го типу. Крім змін у протоках, при ЦД 2-го типу встановлено фіброз та жирову інфільтрацію тканини ПЗ, атрофію ацинарних клітин, які знаходяться біля островців (можливо, завдяки зниженню трофічної функції інсуліну при ЦД).

Отже, при ЦД 1-го та 2-го типу поряд із ендокринними порушеннями (або спочатку) може розвиватися зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Розвиток екзокринної недостатності у даної групи хворих сприяє формуванню мальдигестії та мальабсорбції, порушенню секреції регуляторних інтестинальних гормонів [14].

Більшість авторів знаходять зв'язок між тривалістю ЦД і частотою зовнішньосекреторної недостатності ПЗ [4, 5]. Розглядається гіпотеза про роль діабетичної ангіопатії у формуванні недостатності панкреатичної секреції. Діабетична мікроангіопатія бере участь у формуванні недостатності перфузії через локальне мікроциркуляторне русло, а отже, і у розвитку ішемії екзокринної частини, фіброзу, атрофії ацинарної частини органа та у формуванні і прогресуванні зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у таких хворих.

Автономна нейропатія при ЦД 2-го типу порушує реакцію панкреатичної секреції на холецистокінін та його аналоги. Так, при ЦД 2-го типу продукція ферментів знижується у відповідь на стимуляцію холецистокініном і амінокислотами. Тобто автономна нейропатія порушує ентеропанкреатичні рефлекси [21].

На сьогодні у патогенезі хронічного системного запалення, що бере участь у формуванні та прогресуванні недостатності зовнішньої секреції ПЗ, ХП, більше уваги приділяється значенню сигнальної функції білків [1]. Припускається, що вони відповідають за знижений синтез ферментів і розвиток атрофії залози. Отримані дані вказують, що рівень протеїнкінази В (загальної PKB), білків p70S6K, 4E-BP1, Erk1/2 та NF-kB у ПЗ при цьому знижується. Відомо декілька молекулярних сигнальних шляхів, які відіграють ключову роль в активації панкреатичних зірчастих клітин. До них відносять Rh0-кіназний, мітоген-активуючий протеїнкіназний (MAPK), трансформуючий фактор росту β , асоційований з білком, який кодується у людини геном SMAD (TGF- β /SMAD), фосфатидилінозитол-3-кіназний (PI3K), JAK-STAT-кіназний сигнальний шлях (JAK — Janus-кіназа; STAT — сигнальний трансдуктор та активатор транскрипції) [15].

Білки сімейства Rh0 (Rh0A, Rac та Cdc42) відносяться до молекул ядра і викликають стрес-індуковане утворення фіброзних волокон, регулюють клітинну адгезію, ремоделюють цитоскелет панкреатичних зірчастих клітин, регулюють активацію та виділення трипсиногену з ацинусів із подальшим формуванням хронічного системного запалення, кінцевим механізмом якого є розвиток фіброзу ПЗ.

Мітоген-активуючий шлях було продемонстровано при алкогольному тесті, де сам етанол та його

метаболіт ацетальдегід активували протеїн-1 і MAPK у зірчастих клітинах ПЗ. PI3K відповідає за зниження активації трипсиногену та активності прозапальних цитокінів при гострому панкреатиті [22]. TGF- β бере участь у патогенезі ХП та гострого панкреатиту і розвитку фіброзних змін у ПЗ [16, 17].

JAK-STAT-кіназний сигнальний шлях бере участь у регуляції проліферації, диференціації клітин, у формуванні хронічного та гострого запалення у ПЗ (за участі інтерлейкіну-6). Вважається, що JAK-1-STAT-1 бере участь у патогенезі ранніх змін у тканині ПЗ при формуванні панкреатиту [15]. Останнім часом активно вивчаються клінічні, функціональні, морфологічні ознаки раннього ХП (так, за даними угорських дослідників, для розвитку раннього ХП має бути 2–3 попередні атаки гострого панкреатиту). На сучасному етапі значення у діагностиці раннього ХП надається ендоехтразвуковому дослідженню з еластографією.

Отже, механізм розвитку ХП, недостатності зовнішньої секреції ПЗ при ЦД 1-го і 2-го типу є багатфакторним.

У розвитку ХП, ферментної недостатності ПЗ значення має не тільки ЦД, але й інші складові метаболічного синдрому (МС). Особливістю перебігу МС можна вважати формування неалкогольної жирової хвороби ПЗ (НАЖХПЗ) поряд із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), що частіше спостерігається при супутньому ожирінні [7, 12].

Значення для розвитку МС гормонального дисбалансу у роботі ПЗ (зокрема інтестинального механізму регуляції) обговорюється з 2004 року [9]. Концепцію Х. У. Клера (Німеччина) про механізми розвитку зовнішньосекреторної недостатності при МС (де ЦД є складовою МС) вважаємо важливою. Він розвинув цю концепцію у своїй лекції під час V Національної школи гастроентерологів, гепатологів України у 2003 році. У своїй концепції він приділив увагу порушенню гормонального профілю із підвищенням у крові пацієнтів рівня естрогенів або андрогенів, що може вказувати на формування антиатерогенного ліпідного профілю. Тобто автор припускає наявність механізму, який пов'язаний із дисліпідемією. При підвищенні рівня андрогенів у крові виникає атерогенна дисліпідемія, прогресує атеросклероз, порушується трофіка ПЗ ще й унаслідок порушення мікроциркуляції та гіпоксії тканини органа та інших органів черевної порожнини. Прискорюється фіброзування, прогресує панкреатична недостатність. У цьому випадку сформований ЦД (не виключено, що у деяких випадках і панкреатогенний) погіршує прояви МС.

При цьому (як вважає автор) екзогенний холестерин (у більшості) виділяється у жовч. Жовч перенасичується холестерином, формуються мікроліти, конкременти, викликаючи травмування великого дуоденального сосочка, папілостеноз. При довготривалому травмуванні розвивається внутрішньопотокова панкреатична гіпертензія, хронічний обструктивний панкреатит, прогресує панкреатична недостатність (зокрема ендокринна). Вона виступає в ролі певної ланки патогенезу МС, погіршуючи прояви ЦД [8].

Отже, ХП (який у такому випадку може бути як первинним, так і вторинним) самостійно бере участь не тільки у формуванні ЦД 2-го типу, але й у складі МС шляхом розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, впливаючи на характер абдомінального болю, диспептичного синдрому, ступінь зовнішньосекреторної недостатності, а також на формування НАЖХП, НАЖХПЗ у хворих на ЦД.

Але висунута концепція не бере до уваги роль хронічного системного запалення у формуванні ХП, ЦД як механізму, який визначає коморбідність цих захворювань у складі МС. Крім того, ожиріння як компонент МС викликає зниження зовнішньої секреції ПЗ, про що свідчить розвиток панкреатичної недостатності у третини пацієнтів з ожирінням. Панкреатична недостатність при МС з ожирінням і ЦД визначатиме характер абдомінального болю, диспептичного синдрому, порушення структури калу. Крім того, чеські дослідники при вивченні стану зовнішньосекреторної функції ПЗ при МС майже у 60% випадків діагностували НАЖХПЗ (гіперехогенність, гіпертригліцеридемія) [3], підтверджуючи наші припущення [10, 12]. Отже, ожиріння як компонент МС викликає зниження зовнішньої секреції (мабуть, унаслідок жирової дистрофії ацинарних клітин та/або ліпоїдозу ПЗ).

В умовах ожиріння надлишок вживання простих цукрів, які стимулюють секрецію інсуліну, викликає гіперінсулінемію з подальшою гіперсекрецією панкреатичних ферментів. При цьому захисний механізм утилізації глюкози за участі кишкової амілази не перекриває рівень вільного інсуліну в крові, що формує інсулінорезистентність, яка прогресує при підвищенні рівня протеїназ у крові. Подальша гіперстимуляція ферментів ПЗ, виснаження ацинарно-інсуло-ацинарної осі супроводжується різким зниженням продукції травних ферментів і бікарбонатів у ПЗ та відсутністю реакції ацинусів на інсулін. Усе це може спровокувати порушення функції ацинусів і вплинути на чутливість рецепторів до інсуліну, що призведе до розвитку ендокринної та екзокринної недостатності (можливо, за зменшення секреції ферментів ПЗ). Такий механізм розвитку ХП, стеатозу, стеатопанкреатиту разом із накопиченням ліпідів, інфільтрацією ними клітин ПЗ можливий за наявності інсулінорезистентності, яка є одним із головних механізмів розвитку МС і, можливо, НАЖХПЗ (зокрема при ЦД) [11, 19].

Але ми не маємо права нехтувати таким етіологічним і патогенетичним механізмом, як жовчнокам'яна хвороба, що формується на тлі ожиріння. Встановлено, що частота виникнення ХП у хворих із надлишковою масою тіла становила близько 27%, при цьому найвищий показник реєструвався при ожирінні III ступеня. Формування жовчнокам'яної хвороби залежало від ступеня ожиріння пропорційно. Характерним є той факт, що крива захворюваності на ХП не змінювалася пропорційно ступеню ожиріння. Тобто біліарна патологія посідає своє місце у механізмі розвитку хронічного біліарного панкреатиту та стеатозу ПЗ при ожирінні (що є складовою МС і часто супроводжує ЦД) [6].

На сьогодні термінологія, патогенез стеатозу ПЗ чітко не визначені [20]. Термін «стеатоз» означає накопичення внутрішньоклітинного жиру у паренхімі органа. Цей стан вважається таким, що може бути ліквідований. Синонімами можуть бути такі терміни, як «ліпоматоз», «жирова хвороба ПЗ». НАЖХПЗ визначається як накопичення жирової тканини у ПЗ, пов'язане з ожирінням або МС без ознак запалення. Значення надається окисному стресу, при якому розвивається хронічне локальне низькоінтенсивне імунне запалення (за участі цитокінів) та дисбаланс у синтезі прозапальних (лептин) та протизапальних адипокінів (адипонектин), що сприяє проникненню ще й моноцитів у тканину ПЗ [6]. Після надходження макрофаги посилюють синтез інтерлейкіну-1 β і мієлопероксидази, що з часом призводить до розвитку неалкогольного жирового стеатопанкреатиту. Тобто він розвивається на тлі вираженої інсулінорезистентності, дисліпідемії, накопичення жирової тканини у ПЗ, пов'язаний з ожирінням, ЦД або МС і характеризується розвитком і прогресуванням хронічного системного запалення із формуванням у низці випадків аденокарциноми ПЗ [12].

У верифікації діагнозу значення мають ультразвукові критерії діагностики стеатозу ПЗ [20]:

- при нормі щільність ПЗ відповідає щільності кортикального шару нирки;
- при легкому ступені щільність ПЗ вища від щільності кортикального шару нирки, але нижча від щільності заочеревинної клітковини;
- при помірному ступені щільність ПЗ відповідає щільності заочеревинної клітковини;
- при тяжкому ступені щільність ПЗ вища від щільності заочеревинної клітковини.

На сьогодні пропонується виокремлювати три ступеня тяжкості стеатозу ПЗ згідно з ультрасонографічним методом діагностики:

- I ступінь характеризується рівномірною ехогенністю жирової тканини в ділянці верхньої брижової артерії. Розміри ПЗ не збільшені, ехогенність рівномірно підвищена, контур гладкий, добре візуалізуються селезінкова вена, верхня брижова артерія, панкреатична протока;
- II ступінь характеризується підвищеною ехогенністю на тлі послабленого сигналу у віддаленій, дорсальній частині ПЗ (зниженою провідністю акустичного сигналу, затуханням ультразвукового сигналу за задньою поверхнею ПЗ), нечіткістю краю селезінкової вени та протоки ПЗ із практичною відсутністю візуалізації ділянки брижової артерії;
- III ступінь характеризується зниженням ультразвукової провідності ПЗ, хвилеподібністю, відсутністю чіткого зображення контурів ПЗ, візуалізації селезінкової артерії, ділянки брижової артерії і проток ПЗ.

Щодо скарг, то вони при НАЖХПЗ неспецифічні. Характерним є абдомінальний біль низької та помірної інтенсивності, превалюють диспептичні явища. Іноді відмічається чергування запорів із кашкоподібним характером калу. Стеаторея

зустрічається рідко [8]. Із метою ранньої діагностики НАЖХПЗ рекомендується обстежити осіб із ожирінням, ЦД 2-го типу, ознаками МС. У план обстеження необхідно включати біохімічний аналіз крові з визначенням відповідного ліпідного профілю, активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтрансептидази, ліпази, рівня глюкози і проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. З метою визначення стану ПЗ використовують магнітно-резонансну томографію, комп'ютерну томографію ПЗ. Сучасні методики магнітно-резонансної томографії дозволяють значно підвищити специфічність і чутливість діагностики стеатозу ПЗ (він діагностується, якщо вміст жирової тканини у залозі більше ніж 10,4%) [7].

У патогенезі екзокринної недостатності, НАЖХПЗ, стеатопанкреатиту при ЦД, МС значення має і порушення складу мікробіоти у тонкій кишці. При ожирінні, НАЖХП простежується підвищення рівня ароматичних амінокислот із розгалуженим ланцюгом та вмісту *Prevotella copri*, *Bacteroides vulgates*, що асоціюється із резистентністю до інсуліну. При цьому, крім кишкової мікробіоти, суттєву роль відіграє кишкова проникність, ендотоксемія. Вони відіграють важливу роль у метаболічній регуляції глюкози та ліпідів, формуючи НАЖХП, стеатопанкреатит. Вважається, що це може зумовлюватися тісним анатомічним та функціональним зв'язком між печінкою і кишечником завдяки портальному кровотоку.

Унаслідок існування дисбалансу мікробіоти тонкої кишки при ЦД, МС підвищується проникність кишкової стінки, бактеріальна транслокація, підвищується абсорбція моносахаридів із кишечника, розвивається гіперглікемія та інсулінорезистентність. Усе це сприяє формуванню системного хронічного запалення, що асоціюється з порушенням метаболізму глюкози, дисліпідемією та дисбіозом. Як відомо, прогресуюча інсулінорезистентність при ожирінні сприяє розвитку значимого ліполізу у жировій тканині з надлишковим надходженням вільних жирних кислот у печінку. У результаті розвивається стеатоз печінки, що сприймається як «перший удар», характерний для патогенезу НАЖХП. Подальший розвиток процесу пов'язаний з формуванням та активним розвитком оксидативного стресу, який є підґрунтям для «другого удару» у механізмі розвитку неалкогольного стеатогепатиту. «Третім ударом» пропонується вважати розвиток дисбіозу.

Більше того, зміни кишкового мікробіотичного пейзажу призводять до підвищення кишкової проникності, ендотоксемії, яка є ланкою патогенезу хронічного системного запалення, може сприяти розвитку ожиріння, НАЖХП, стеатозу ПЗ у пацієнтів із ХП на тлі ЦД, МС. Знання механізмів участі мікробіоти, порушення кишкової проникності у процесах розвитку ХП, НАЖХП, неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу ПЗ із подальшим розвитком у низці випадків неалкогольного стеатопанкреатиту важливі для тактики ведення таких хворих, включаючи диференційоване застосування пре-, пробіотиків та синбіотиків у терапії й медикаментозну профілактику такого поєднання станів у пацієнтів із метаболічними порушеннями.

Кишкова мікробіота має здатність контролювати кишкову проникність. Разом із епітелієм кишечника вона являє імунологічний бар'єр, який відкривається і закривається залежно від сигналів, що запускають цитокіни та бактеріальні антигени з просвіту кишечника. Кишкова проникність характеризує ступінь щільності між дендритними клітинами слизової оболонки кишки, при порушенні якої у портальний кровоток можуть надходити різні бактеріальні продукти у підвищеній кількості і досягати печінки (наприклад, бактеріальна ДНК, пептидоглікани (молекули з класу патоген-асоційованих молекулярних структур), ліпополісахариди грамнегативних бактерій (рівень ліпополісахариду грамнегативних бактерій є високим), а у деяких випадках — й інтактні бактерії). Важливо, що ступінь проникності кишкового слизу, продукція муцину регулюються специфічним складом кишкової мікробіоти і через активацію толл-рецепторів (TLR). У свою чергу, проникність кишки регулюється зв'язком між системою мікробіоти кишечника та печінкою, мозком, жировою тканиною й іншими системами організму [5].

Отже, у розвитку ожиріння (як одного із порушень обміну речовин, що впливає на якість життя та його тривалість при ЦД) важливе значення надається вивченню взаємодії осі «кишечник — мозок — мікрофлора». Одним із механізмів такого зв'язку вважають інгібування активності інтерстиціальних клітин Кахалія, які регулюють перистальтику кишечника та роботу ентеральної нервової системи. При цьому змінюється частота вивільнення медіаторів у ентеральній нервовій системі, порушується моторика кишечника. Разом із цим змінюється секреція інтестинальних гормонів, а отже, послаблюється зв'язок мікробіоти із сигнальними механізмами кишково-мозкової осі. Встановлено цікавий факт, що після хірургічного лікування ожиріння збільшується популяція ендокринних клітин кишечника. Це сприяє збільшенню продукції пептидів, поліпшенню нейрональної комунікації, підвищенню секреції гормонів після приймання їжі. Такий факт потребує детального вивчення ролі кишково-мозкової осі.

Ефективним методом регулювання енергетичного балансу може стати збільшення енерговитрат завдяки активації симпатичних гілок вегетативної нервової системи та осі «кишечник — мозок — бура жирова тканина» (разом із функціонуванням нейрогуморальної системи). Необхідним є також дослідження ролі блукаючого нерва та інших соматосенсорних шляхів, що надасть можливість зрозуміти роль кишково-мозкової осі, тим більше беручи до уваги її наявність уздовж травного тракту.

Існує гіпотеза, згідно з якою вважається, що мікрофлора кишечника може безпосередньо впливати на сигнальні механізми в ЦНС, на формування хронічного стресу, тривоги. Припускається, що патогенні бактерії, кількість яких збільшується при стресі, харчуванні з високим вмістом жирів, вивільняють ліпополісахарид, активуючи TLR4 у аферентних волоках блукаючого нерва. Тим самим у гіпоталамусі та інших центрах головного мозку посилюється сигнал, який активує відповідну харчову поведінку і не тільки. Детальне вивчення гіпотетичних механізмів

впливу мікробіоти кишечника має перспективи у розробці тактики і стратегії лікування, профілактики розвитку і прогресування МС, ожиріння, ЦД, хронічної НАЖХП та НАЖХПЗ, що є важливим для прогнозу і життя пацієнтів.

Мікрофлора шлунково-кишкового тракту може бути важливим фактором, який регулює розвиток ЦД, МС, НАЖХП, НАЖХПЗ, стеатогепатиту, що важливо для проведення реабілітаційних заходів. Тим більше, що існують докази участі деяких бактерій у захисті від ожиріння і формування НАЖХП (грамнегативна бактерія *Akkermansia muciniphila*). Наявність цієї бактерії прямо пропорційно корелює зі здоровим метаболічним статусом в осіб із надлишковою масою тіла та ЦД [11, 12].

Література:

1. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2 (43). С. 20–24.
2. Винокурова Л. В., Варварина Г. Г., Дубцова Е. А. Хронический панкреатит как фактор риска развития сахарного диабета. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018. № 3. С. 42–44.
3. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М. Новости Европейской панкреатологии (по материалам 50-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов). *Вестник клуба панкреатологов*. 2018. № 4 (41). С. 4–15.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Бережная Э. В. Доказательная панкреатология 2017/2018 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы). *Вестник клуба панкреатологов*. 2018. № 2 (39). С. 12–20.
5. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Фоменко П. Г. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика и лечение. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 3 (44). С. 7–22.
6. Журавлева Л. В., Шеховцова Ю. А. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика хронического панкреатита и его коморбидность с сахарным диабетом. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019. № 3. С. 47–51.
7. Стародубова А. В., Косюра С. Д., Ливанцова Е. Н., Вараева Ю. Р., Красилов А. А. Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4 (45). С. 30–33.
8. Ферфецька К. В. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ужгород, 2017. 23 с.
9. Христин Т. М., Кендзерська Т. Б. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку і прогресуванні метаболічного синдрому (Частина I. Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпидемія, активація вільнорадикального окиснення). *Досягнення біології та медицини*. 2004. № 1 (3). С. 20–27.
10. Христин Т. М., Пишак В. П., Кендзерська Т. Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы, 2006. 280 с.
11. Христин Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О. Ю., Гончарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції. Чернівці, 2017. 248 с.
12. Христин Т. М., Гончарюк Д. О. Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2 (43). С. 15–19.
13. Ewald N., Kaufman C., Raspe A., et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic disease (type 3c). *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. Vol. 28. P. 338–342.
14. Cummings M. H., Chong L. V., Kar P. S., Meeking D. R., Cransron I. C. Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and 2 diabetes. *Practical Diabetes*. 2015. Vol. 32. P. 54–58.
15. Chen P., Huang L., Zhang Y., Qiao M. The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity of cerulean-stimulated pancreatic injury via inhibition of NF-κB activity. *Int. J. Mol. Med*. 2011. Vol. 27. P. 731–738.
16. Deng S., Zu S., Deng, S., Wang B. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Let*. 2014. Vol. 355. P. 184–191.
17. Garcia-Carracedo D., Garip G., Yu C. C., Akhavan N. Smad4 loss synergizes with TGFα overexpression in promoting pancreatic metaplasia, PanIN development, and fibrosis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0120851.
18. Garip G., Sarand E., Kaya E. Effects disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis. *Word J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, No 44. P. 8065–8070.
19. Keller J., Keller J., Laver P. Acinar-islet interactions: pancreatic exocrine insufficiency I diabetes mellitus.

Pancreatic disease: basic science and clinical management. London, 2004. Vol. 21. P. 267–278.

20. Smits M. M., van. Geenen E. J. M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2011. Vol. 8, No 3. P. 169–177.

УДК 616.37-002.2-036.1-092-06:616.379-008.64

doi: 10.33149/vkp.2021.03.03

UA Сучасні погляди на варіанти перебігу хронічного панкреатиту при цукровому діабеті

Т. М. Христин¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, підшлункова залоза, ендокринна та зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, метаболічний синдром, цукровий діабет

У статті проаналізовані зв'язки між екзокринною та ендокринною паренхімою підшлункової залози, які можуть спричинити розвиток хронічного панкреатиту та цукрового діабету (зокрема «панкреатогенного»). Представлено літературні дані щодо механізму розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при цукровому діабеті 1-го і 2-го типу, що є свідченням фіброзу та атрофії залози (через хронічне системне запалення). Воно є єдиним патогенетичним механізмом, характерним як для формування хронічного панкреатиту, так і цукрового діабету. Акцент зроблено на ролі ацинарно-острівцево-ацинарної вісі у розвитку стеатозу та стеатопанкреатиту при метаболічному синдромі, складовою якого є цукровий діабет і ожиріння. Увага акцентується на значенні для розвитку метаболічного синдрому як гормонального дисбалансу у функціонуванні підшлункової залози, так і дисбалансу у діяльності адипокінів (лептину, адипонектину). Розглядається можливість існування гіпотези про роль діабетичної ангиопатії у формуванні і прогресуванні недостатності панкреатичної секреції через розвиток ішемії екзокринної частини, фіброзу, атрофії підшлункової залози у таких хворих.

Підкреслюється значення сигнальної функції білків, яке полягає в утворенні фіброзних волокон, регуляції клітинної адгезії, ремоделюванні цитоскелету панкреатичних зірчастих клітин, активації та виділенні трипсиногену з ацинусів, розвитку та персистуванні з наступним формуванням хронічного системного запалення (JAK-STAT-кіназний сигнальний шлях). Детально представлені можливі механізми розвитку стеатозу підшлункової залози при метаболічному синдромі (цукровому діабеті). Підкреслюється, що

21. Ross J. J., Wasserfall C., Ross J. J., Perry D. J. Exocrine pancreatic function as a novel biomarker in pre-T1D. *Diabetes.* 2018. Vol. 67. P. A412–A413.

22. Xu P. Wang J., Yang Z. W. Regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in rats with severe acute pancreatitis. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P. e81767.

механізм розвитку хронічного панкреатиту, недостатності зовнішньої секреції підшлункової залози при цукровому діабеті 1-го і 2-го типу, метаболічному синдромі є багатофакторним.

УДК 616.37-002.2-036.1-092-06:616.379-008.64

doi: 10.33149/vkp.2021.03.03

RU Современные взгляды на варианты течения хронического панкреатита при сахарном диабете

Т. Н. Христин¹, Д. А. Гонцарюк²

¹Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, Черновцы, Украина

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, эндокринная и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболічний синдром, сахарный диабет

В статье проанализированы взаимосвязи между эндокринной и экзокринной паренхимой поджелудочной железы, которые могут обеспечить развитие хронического панкреатита и сахарного диабета (в том числе «панкреатогенного»). Представлены литературные данные относительно механизма развития внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете 1-го и 2-го типа, что является свидетельством фиброза и атрофии железы (в результате хронического системного воспаления). Хроническое системное воспаление является единым патогенетическим механизмом формирования хронического панкреатита и сахарного диабета. Акцентируется внимание на роли ацинарно-островково-ацинарной оси в развитии стеатоза и стеатопанкреатита при метаболіческом синдроме, составной частью которого является сахарный диабет и ожирение. Внимание акцентируется на значении для развития метаболіческого синдрома как гормонального дисбаланса в работе поджелудочной железы, так и дисбаланса в деятельности адипокинов (лептина, адипонектина). Рассматривается возможность существования гипотезы о роли диабетической ангиопатии в формировании и прогрессировании недостаточности панкреатической секреции в результате развития ишемии экзокринной части, фиброза, атрофии поджелудочной железы у таких больных. Подчеркивается значение сигнальной функции белков, которая заключается в образовании фиброзных волокон, регуляции клеточной адгезии, ремоделировании цитоскелета панкреатических звездчатых клеток, актива-

ции и выделении трипсинагена из ацинусов, развитии и персистировании хронического системного воспаления (JAK-STAT-киназный сигнальный путь). Детально представлены возможные механизмы развития стеатоза поджелудочной железы, стеатопанкреатита при метаболическом синдроме (сахарном диабете). Подчеркивается, что механизм развития хронического панкреатита, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете 1-го и 2-го типа является многофакторным.

EN

Modern views on the options for the course of chronic pancreatitis in diabetes mellitus

T. N. Khristich¹, D. O. Hontsariuk²

¹Yuriy Fedkovych National University, Chernivtsi, Ukraine

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, pancreas, endocrine and exocrine pancreatic insufficiency, non-alcoholic pancreas fatty disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus

The article analyzes the relationship between the endocrine and exocrine pancreatic parenchyma, which can provide the development of chronic pancreatitis and diabetes mellitus (including “pancreatogenic” one). The literature data on the mechanism of development of exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type

2 diabetes mellitus are presented, which is evidence of fibrosis and atrophy of the pancreas (due to chronic systemic inflammation). Chronic systemic inflammation is the same pathogenetic mechanism for both chronic pancreatitis and diabetes mellitus. Attention is paid to the role of the acinar-islet-acinar axis in the development of steatosis and steatopancreatitis in metabolic syndrome, which includes diabetes mellitus and obesity. Attention is drawn to the importance of hormonal imbalance for the development of metabolic syndrome both in the functioning of the pancreas and imbalance in the activity of adipokines (leptin, adiponectin). The possibility of the hypothesis about the role of diabetic angiopathy in the formation and progression of pancreatic secretion insufficiency through the development of ischemia of the exocrine part, fibrosis, atrophy of the pancreatic cavity in such patients is considered.

The significance of the signaling function of proteins, which consists in the formation of fibrous fibers, regulation of cell adhesion, remodeling of the cytoskeleton of pancreatic stellate cells, activation and release of trypsinogen from acini, development and persistence of chronic systemic inflammation (JAK-STAT-kinase signaling pathway), is emphasized. Possible mechanisms of development of pancreatic steatosis, steatopancreatitis in metabolic syndrome (diabetes mellitus) are presented in detail. It is emphasized that the mechanism of development of chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and 2 diabetes mellitus is multifactorial.