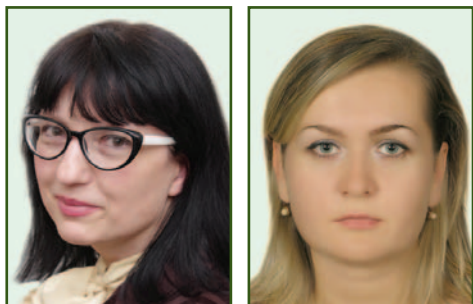




УДК 616.37-002-02:616.36-008.8-06:616-056.52]-08



БАБІНЕЦЬ Л.С., КИЦАЙ К.Ю.  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,  
м. Тернопіль, Україна

## КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ БІЛІАРНОГО ГЕНЕЗУ ТА ОЖИРІННЯ

**Резюме.** У статті наведено аналіз літературних джерел щодо зв'язку хронічного панкреатиту біліарно-го генезу та ожиріння. При ожирінні спостерігаються дисгормональні розлади з утворенням надмірної кількості гормонів, що мають прозапальні властивості, та зниження кількості гормонів, що мають протизапальні властивості. Це супроводжується підтриманням і наростанням хронічного запального процесу у підшлунковій залозі (ПЗ), також підвищується ризик виникнення ускладнень. Ожиріння знижує зовнішньосекреторну функцію ПЗ внаслідок жирового переродження ацинарних клітин, призводить до атеросклерозу судин із наступним погіршенням трофіки ПЗ. При ожирінні спостерігається підвищений синтез та екскреція холестерину з жовчю, що супроводжується підвищенням її літогенності з утворенням біліарного сладжу та конкрементів.

**Ключові слова:** хронічний біліарний панкреатит, ожиріння, захворювання гепатобіліарної системи, метаболический синдром, індекс маси тіла.

На сьогодні ожиріння розглядають як глобальну епідемію неінфекційного характеру [1, 5, 26]. Статистика свідчить про зростання кількості огрядних людей протягом останніх років у цілому світі, незважаючи на підвищену увагу до цієї проблеми з боку наукової і практичної медицини. Ожиріння має системний характер і впливає на метаболізм і фізіологічні параметри. Порушення ліпідного метаболізму і пов'язані з ним захворювання протягом останніх 50 років стали об'єктом уваги лікарів різних спеціальностей.

Учені відмічають, що при незначному надлишку ваги тривалість життя зменшується в середньому на 3–5 років, а при вираженому ожирінні III–IV ступеня — до 15 років [22]. У двох випадках із трьох смерть людини настає від захворювань, пов'язаних із порушенням жирового обміну та ожирінням. Якщо б людству вдалося розв'язати дану проблему, то середня тривалість життя зросла б на 4 роки (для порівняння: розв'язання проблеми злоякісних пухлин дало б збільшення всього на 1 рік) [1].

У 2004 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ) оголосила ожиріння головною проблемою століття, чуюмою XXI століття. За даними економічних досліджень, витрати на лікування ожиріння і супутніх із ним захворювань становлять 0,7 і 2,8 % від загальних витрат на охорону здоров'я (Vajro P., Lenta S., Socha P. et al., 2012) [22]. Річна вартість лікування хворих із надмірною масою тіла на 25–44 % вища, ніж лікування хворих із нормальною вагою (Bray G.A., 1998; Wolf A., 2002).

Поряд з ожирінням росте і поширеність захворювань, патогенетично зв'язаних з ним. Наявний факт, що середня тривалість життя огрядних людей на 8–10 років коротша, ніж у загальній популяції, а від захворювань, пов'язаних з ожирінням, у світі щороку помирає більше ніж 2,5 млн людей [11]. Ожиріння може провокувати

© Бабінець Л.С., Кицай К.Ю., 2016

© «Гастроентерологія», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

розвиток різних захворювань травної системи, а саме: жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), функціональних порушень травного тракту та ін. [22]. Коморбідні патології ускладнюють перебіг одна одної, створюють труднощі у встановленні діагнозу та виборі тактики лікування, значно погіршують якість життя хворого. Важливою клініко-соціальною проблемою є необхідність удосконалення методів діагностики і лікування захворювань, асоційованих з ожирінням, внаслідок ранньої інвалідизації і високої смертності. В основі цих захворювань — формування порушень вуглеводного обміну і дисліпопротеїдемія атерогенного профілю, що поєднується з абдомінальним ожирінням.

Ожиріння — одна із серйозних медико-соціальних проблем, невирішена проблема сучасного суспільства, один із головних факторів ризику цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинних і онкологічних захворювань, патології опорно-рухової та травної систем, а також репродуктивної дисфункції у чоловіків і жінок [1, 13, 17, 18, 22, 30, 31]. За даними ВООЗ, у 2007 р. у світі зареєстровано 523 млн хворих з ожирінням, і прогнозується, що до 2025 р. половина населення планети буде мати надлишкову масу тіла. За статистикою, ожиріння є причиною передчасної смерті близько 300 000 американців на рік. У країнах Західної Європи близько 30 % населення мають надлишкову масу тіла. У США 25 % населення мають ожиріння і 50 % — надлишкову масу тіла [1, 17]. Серйозне занепокоєння викликає поширеність ожиріння серед дітей і підлітків. Так, у більшості країн Європи в 10–20 % дітей віком 10 років є надлишкова вага, а в Греції, Італії, на Мальті — більше ніж у 30 % [1].

З 1984 р. Міжнародною класифікацією хвороб ожиріння виділено як самостійну хворобу [1]. Основним фактором, що призводить до ожиріння, є порушення енергетичного балансу, невідповідність між енергетичним надходженнями в організм і їх затратами. Прогрес подарував нам не тільки високі технології, але й пов'язану з ним гіподинамію, а також фастфуд — головні причини ожиріння. Гіподинамія сприяє сповільненню процесів життєдіяльності і призводить не тільки до ожиріння і жирового переродження органів і тканин, але і до виникнення цілого спектра захворювань. При ожирінні відбувається жирова інфільтрація таких органів, як печінка, підшлункова залоза (ПЗ), поперечносмугасті м'язи, серце та ін.

За даними Q. Zhao [9], відносний ризик розвитку гострого панкреатиту при ожирінні становить 3,16, при гіподинамії — 1,36, при неправильному харчуванні — 2,95, при вживанні у їжу великої кількості м'яса — 1,93, при переїданні після епізодів голоду — 1,96. Проте відносний ризик виникнення цього захворювання значно нижчий у тих, хто вживає молочні продукти, рис, морепродукти, овочі, і становить 0,43; 0,67; 0,59; 0,33 відповідно [9, 11].

Найчастішою причиною виникнення ожиріння є переїдання. Також велику роль відіграють спадково-конституційні особливості, вікові, статеві, професійні фак-

тори, характер харчової поведінки, дисфункції нервової та ендокринної систем. Відомо, що достатньо одного «неприкритого» енергозатратами бутерброду з сиром і стаканом молока на день, щоб маса тіла за 10 років збільшилась на 10 кг [1].

У минулому надмірне накопичення жиру сприяло виживанню в складних життєвих ситуаціях. У наш час ожиріння розглядається як хронічне захворювання, що не є самостійним, а тягне за собою цілий ряд інших патологій і призводить до втрати працездатності і передчасної смерті. Відомий вислів Гіппократа: «Передчасна смерть більш характерна для товстих, ніж для худих» [17].

У 1926 році J.H. Schaefer повідомив про те, що маса ПЗ корелює з масою тіла, а у 1933 році R.F. Ogilvie виявив, що ПЗ осіб із низькою масою тіла містить 9 % жиру, а в осіб з ожирінням — 17 % і більше [27, 29].

За даними Torgerson і співавт. [11], у жінок індекс маси тіла (ІМТ) і співвідношення «талія — стегна» є незалежним фактором ризику біліарної патології і панкреатиту, а у чоловіків — тільки ІМТ [11].

Завдяки поєднанню зовнішньосекреторної та ендокринної функцій ПЗ бере участь у багатьох фізіологічних процесах. Унікальна цінність ПЗ полягає в тому, що вона виробляє ряд гормонів, протилежних за дією, які тісно взаємодіють між собою, утримуючи гомеостаз у стані динамічної рівноваги [18]. Тому захворювання ПЗ, у тому числі і хронічний панкреатит (ХП), розглядають як захворювання, що уражують секреторні й інкреторні відділи органа, що призводить до порушення сталості внутрішнього середовища організму [9].

Щодо етіологічних варіантів ХП, то ризик розвитку даного захворювання в осіб з ожирінням найвищий при біліарному та алкогольному типах. Наявний зв'язок між ожирінням і захворюваннями біліарної системи. Як відомо, при ожирінні спостерігаються підвищений синтез і екскреція холестерину (ХС) з жовчю, що супроводжується відповідно зміною складу жовчі (підвищенням її літогенності), розвитком біліарного сладжу (БС), холелітіазу. При цьому кількість продукованого ХС прямо пропорційна ІМТ. У хворих із надлишковою масою тіла у жовчі спостерігається зниження вторинних (дезоксихолевих) і підвищення рівня первинних (холевих) кислот [1]. Цікавим є той факт, що низькокалорійні дієти, яких дотримуються пацієнти з метою схуднення, у чверті випадків супроводжуються утворенням БС і конкрементів.

У пацієнтів із надлишковою масою тіла значно вищий внутрішньочеревний тиск, ніж у людей з нормальною масою тіла. Це обумовлено надмірним накопиченням жиру в органах черевної порожнини, сидячим способом життя. Також у такої групи пацієнтів збільшена разова порція їжі і вища її калорійність, що збільшує час знаходження їжі у шлунку і внутрішньочеревний тиск [1, 11].

Відомо, що підвищений тиск у просвіті дванадцятипалої кишки (ДПК) призводить до рефлюксу її вмісту в головну панкреатичну протоку з наступною активацією протеаз, що може призвести до розвитку ХП [4]. Існують кореляційні зв'язки між внутрішньочеревним тиском і ризиком розвитку панкреатиту. За даними Navarro і співавт. [9], підвищення внутрішньочеревного

тиску на 1 мм рт.ст. збільшує ризик розвитку гострого панкреатиту у 2,23 раза [9].

Хворі на ожиріння частіше страждають від тяжких форм панкреатиту, що пояснюється скупченням жиру навколо ПЗ, зниженням активності панкреатичних ферментів. Порушення ліпідного обміну при ожирінні часто супроводжується ураженням ПЗ та печінки у вигляді ліпогенного панкреатиту та жирового гепатозу.

Патогенетичний механізм розвитку ХП при ожирінні — жирова інфільтрація ацинарних клітин, мікроемболія судин ПЗ жировими часточками, тромбози мікросудин із повільним прогресуванням дистрофічних змін в органі. Ожиріння знижує зовнішню секрецію ПЗ внаслідок жирового переродження ацинарних клітин або ліпоїдозу органа [3, 16, 20]. Також відомий механізм токсичної дії на тканину ПЗ надмірної концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у крові. Ліпотоксичність виникає внаслідок надмірного утворення ВЖК та їх дії як на острівцеві, так і на ацинарні клітини [3]. Є дані, що для виникнення ХП на тлі гіперліпідемії необхідна наявність додаткової вторинної дії алкоголю або лікарських речовин [7].

При додатковій дії алкоголю збільшується відкладення жиру в ділянці живота (абдомінальний тип ожиріння), підвищується ризик метаболічного синдрому (МС) і серцево-судинних захворювань. Вплив етанолу на метаболізм ліпідів призводить до депонування нейтральних жирів у печінку та інші органи. Для осіб, що зловживають алкоголем, характерна перебудова метаболізму, що полягає у переключенні енергетичного обміну з вуглеводного на жировий, при якому організм починає активно використовувати для підтримання гомеостазу ВЖК і ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [7].

На сьогодні жирова тканина розглядається не тільки як регулятор функцій, спрямованих на зберігання енергії та теплообмін, бере участь у регуляції апетиту, активності пресорних і гіпотензивних систем, метаболізму жирів, вуглеводів, але і як самостійну залозу внутрішньої секреції, клітини якої — адипоцити секретують лептин, резистин, ангіотензин, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), адипонектин, ліпокаїн, ретинолзв'язувальний протеїн [21].

Найтяжчий тип ожиріння — абдомінальний, тому що вісцеральна жирова тканина має ряд агресивних факторів, що пов'язані з її ендокринною і паракринною функціями [11].

Лептин — гормон жирової тканини, що бере участь у регуляції апетиту і маси тіла, викликає активацію симпатичної нервової системи, здійснює зворотний зв'язок між жировою тканиною і центральною нервовою системою [21, 23–25]. Висока концентрація лептину в крові призводить до стимуляції інших нейропептидів (меланоцитстимулюючого гормону, кортикотропіну, релізинг-фактора та ін.), внаслідок чого активується ліполіз у жировій тканині та надходження ВЖК безпосередньо у портальну систему та печінку, де вони перешкоджають всмоктуванню інсуліну, та виникнення інсуліно-резистентності (ІР) [13]. На рівні печінки відбувається посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з на-

ступним пошкодженням великою кількістю вільних радикалів мембрани та клітинних структур гепатоцита [21]. А оскільки печінка стоїть біля витоків порушення ліпідного і вуглеводного метаболізму, то це безпосередньо призводить до дисфункції ПЗ, розвитку ІР.

Як відомо, підвищена активність вільнорадикального окиснення ліпідів є токсичною для клітин і тканин внаслідок пошкодження ліпідів, нуклеїнових кислот, білків [20]. Окислювальний стрес відіграє важливу роль у розвитку вогнищового амілоїдного переродження клітин острівців, що відповідно призводить до порушення зовнішньосекреторної функції та внутрішньосекреторної функції ПЗ. Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення при ХП пов'язана з гіпоксією органа, стресовими чинниками. Гіпоксія в подальшому призводить до посилення процесів ПОЛ, пригнічення антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), підвищення атерогенної фракції ліпопротеїдів з наступним розвитком і наростанням синдрому ендотоксемії, підвищенням гіпоксичних та ішемічних змін у тканинах та органах, активізацією апоптозу та системних метаболічних порушень [21]. Пошкоджувальній дії вільних радикалів на клітини ПЗ протистоїть система АОСЗ, що запобігає утворенню і забезпечує зв'язування та модифікацію вільних радикалів, екранування функціональних груп білків [21].

За результатами досліджень хворих на ожиріння, у 64 % випадків спостерігається захворювання печінки та біліарного тракту (НАЖХП, холестероз жовчного міхура, ЖКХ) [21]. Враховуючи те, що основне навантаження у хворих на ожиріння припадає на печінку як основний орган метаболізму, то відсоток ураження є невеликим. Можливо, це пов'язане з відсутністю чітких клінічних симптомів захворювань печінки і ПЗ, наявністю перехресних симптомів, відсутністю паралелізму між клінічними, функціональними та морфологічними змінами печінки, пізньою діагностикою захворювань органів травлення у хворих з ожирінням.

Ожиріння в більшості випадків не є самостійним захворюванням, а складовою МС, до якого ще належать артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД 2-го типу, гіперліпідемія, гіперурикемія тощо. В більшості випадків ожиріння має аліментарний характер, тобто виникає внаслідок вживання їжі, що містить легкозасвоювані вуглеводи та тваринні жири, зниження рухової активності. В нормі жирова тканина становить 20 % маси тіла людини, а при ожирінні її кількість збільшується [13]. Жирова тканина поділяється на підшкірну та інтраабдомінальну. Остання тісно контактує з портальною системою, має значно більше іннервації, широку мережу капілярів. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність  $\beta$ -адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку — до антиліполітичної дії інсуліну, що забезпечує добре сприйняття гормональних змін, що супроводжують абдомінальне ожиріння [20].

Зниження функціональної активності ПЗ при МС може бути наслідком процесів окиснення і фосфорилування, пригнічення циклазної системи панкреоцитів,

погіршення реологічних властивостей крові й атеросклеротичних змін судин ПЗ [21].

Встановлено, що жирова інфільтрація печінки відіграє важливу роль у розвитку патологічного процесу при ХП. Розвиток НАЖХП супроводжується не тільки змінами функціональної активності її клітин, але і комплексною перебудовою регуляції гомеостазу, що сприяє прогресуванню порушень вуглеводного і ліпідного обмінів [1].

НАЖХП і ХП є взаємозв'язаними, тобто кожне з цих захворювань може передувати іншому. Поширення НАЖХП становить близько 30 % в країнах Європи та зростає до 90 % за наявності ожиріння [1, 2, 15, 28]. НАЖХП розглядається як печінкова маніфестація МС. Відомі три механізми накопичення ліпідів у печінці: надмірне надходження, надмірний синтез самим органом і недостатнє їх виведення [1].

При тривалому прогресуючому перебігу ХП розвивається інкреторна недостатність ПЗ (ЦД), ІР. Одним із механізмів, що пояснює розвиток НАЖХП при ХП, є те, що при ІР підвищується активність ферменту — синтетази жирних кислот, яка продукує надлишок тригліцеридів та ХС. Систематичне вживання жирної їжі призводить до підвищеної продукції холецистокініну-панкреатозиміну (ХК-ПЗ) і ліполітичних ферментів при нормальному об'ємі секрету та бікарбонатів. У результаті відбувається преципітація білків з утворенням «білкових корків», порушується відтік секрету, розвивається запалення ПЗ. Внутрішньосекреторна недостатність виникає значно пізніше, ніж зовнішньосекреторна, і пояснюється тим, що інсулоцити краще зберігаються, ніж ацинарні клітини, завдяки наявності в них механізму блокування апоптозу [8].

Термін «неалкогольний стеатогепатит» був введений J. Ludwig у 1980 році для характеристики морфології печінки у 20 хворих, які не вживали алкоголь, але мали зміни, що були характерними для алкогольної хвороби. Переважно це були пацієнти з різними ступенями ожиріння та ЦД [2, 26].

Пояснення патогенезу запропоноване С.Р. Day та О.Ф. Games у 1998 році [2, 12]. Згідно з теорією 2 ударів: перший удар (морфологічно — жирова дистрофія) відбувається при надмірному накопиченні ліпідів у гепатоцитах; при другому (морфологічно — стеатогепатит) продукти окиснення ліпідів пошкоджують паренхіму. При подовженні впливу негативних факторів відбувається активізація процесів фіброгенезу, що може призвести до розвитку цирозу. Тривалий час вважали, що НАЖХП проходить доброякісно, але протягом останніх років доведено, що у 27 % пацієнтів протягом 9 років розвивається фіброз, у кожного п'ятого (19 %) — цироз печінки. Численні дослідження свідчать про те, що близько 80 % криптогенних цирозів печінки є наслідками НАЖХП [1].

Існує тісний зв'язок основних компонентів МС (ожиріння, гіперліпідемія, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія) з високим розвитком раку печінки, стравоходу, ПЗ, жовчних шляхів, товстої кишки. Численні дослідження хворих раком ПЗ показали, що ризик його

розвитку на 20 % вищий у хворих з ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup>), ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ [6, 9].

Ожиріння призводить до збільшення розмірів печінки, переважно за рахунок її лівої частки, порушення біохімічних печінкових показників, функціональних проб, зміни структури органа. Поступове зниження маси тіла на 10 % і більше може зменшити рівень печінкових ферментів, сприяти зменшенню розмірів і нормалізації структури печінки [1].

Порушення балансу секреторних та інкреторних речовин ПЗ може бути одним із патогенетичних компонентів формування та прогресування МС. Ожиріння часто поєднується з ІР і є складовим МС. Тривала гіперінсулінемія сприяє зниженню просвіту артерій за рахунок проліферації їх гладком'язових клітин, що відіграє важливу роль у порушенні кровопостачання у ПЗ і призводить до дистрофічних та атрофічних змін [21].

При гіперінсулінемії, яка є наслідком ІР, тривалий час у крові може утримуватися нормальний вміст глюкози (нормоглікемія) при збереженій здатності клітин острівцевого апарату адекватно реагувати на гіперглікемію. Але постійна стимуляція β-клітин і дія підвищеної кількості ВЖК на них сприяє виникненню секреторної недостатності, зниженій секреції інсуліну з наступним розвитком порушення толерантності до глюкози та виникненням ЦД 2-го типу [20]. Надлишок інсуліну посилює синтез ХС, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ЛПДНЩ, а також гальмує процеси ліполізу [3, 18].

Відомо, що порушення ліпідного обміну у вигляді збільшення рівня ЛПНЩ призводять до зниження клітинних імунологічних реакцій [19]. ЛПНЩ та ЛПДНЩ знижують продукцію інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса. Носієм контрінсулярного ефекту є аполіпопротеїн В, який має спільні з інсуліному антигенні детермінанти [3, 19].

При дослідженні Л.М. Пасієшвілі [13] механізмів формування надлишкової маси тіла та ожиріння в осіб з хворобами біліарного каналу було доведено, що порушення кальцієвого гомеостазу при коморбідних патологіях ожиріння — ХП — хронічні захворювання біліарного тракту сприяє формуванню метаболічних порушень. Гіпокальціємія порушує надходження панкреатичних ферментів та жовчі і змінює процеси реполяризації клітин, що виступає як передумова розвитку атеросклерозу та АГ [13].

Для ожиріння характерне порушення ліпідного обміну з виникненням дисліпідемії, що проявляється ліпідною тріадою: підвищення рівня ЛПДНЩ та ЛПНЩ і зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [3, 10]. Цей процес лежить в основі ліпідного дистрес-синдрому (ЛДС) — системної патологічної реакції організму на основі ПЛО, що являє собою патобіохімічні і патоморфологічні процеси, які виходять за межі одного органа, спричиняючи виникнення нових або прогресування наявних захворювань [10]. Доведено, що найбільш раннім клінічним проявом ЛДС є холестероз жовчного міхура з порушенням його моторно-евакуаторної функції, що супроводжується розладом синтезу жовчі в печінці та уповільненням її надходження у кишечник.

Як відомо, основою холестеринового гомеостазу є ентерогепатична циркуляція ХС. Ендогенний та екзогенний ХС у кишечнику піддається обробці ферментами ПЗ. ХС всмоктується в кишечнику в складі міцел із жовчними кислотами, ВЖК, моноацилгліцеринами. Далі переходить у складі хіломікронів до інших органів і тканин. Транспорт ХС з кишечника до позапечінкових органів і тканин здійснюється за допомогою ЛПНЩ, а з клітин до печінки — ЛПВЩ для катаболізму [10, 14].

На тлі глибоких мікроекологічних порушень у кишечнику завжди спостерігаються зміни ліпідного складу крові. Ці порушення проявляються у вигляді підвищеної кількості анаеробів, гемолітичних кишкових паличок, стафілококів, грибів, а також зниження лакто- і біфідобактерій у фекаліях [14].

Біфідобактерії інгібують активність гідроксиметил-глутарил-кофермент А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), зменшуючи при цьому вихід ХС з гепатоцитів. Деякі штами посилюють катаболізм ХС в жовчні кислоти (ЖК). А різноманітні компоненти мікробної клітини (ендотоксин, зимозан, мурамідипептиди) і інші сполуки мають властивість індукувати підвищене утворення ХС в різних клітинах організму людини, особливо в осіб, схильних до гіперхолестеринемії [14].

Посилене розмноження бактерій у тонкій кишці внаслідок дисбіозу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на тлі стресу призводить до посиленої декон'югації ЖК і утворення їх токсичних ендогенних солей, які порушують мікроциркуляцію в стінці кишки, збільшуючи всмоктування і повернення в печінку до 100 % виділених у просвіт тонкої кишки ЖК. Це призводить до зменшення синтезу ЖК у гепатоцитах і відповідно до збільшення рівня ХС у плазмі крові у зв'язку з відсутністю потреби для його використання в синтезі ЖК [10, 14].

У тонкій кишці недостатність ЖК призводить до порушення всмоктування і травлення їжі, а у товстій — до зниження стерилізуючих властивостей жовчі. У товстій кишці в умовах дисбіозу значно знижується синтез легких жирних кислот (оцтова, масляна, ізомасляна, пропіонова) — головного механізму водно-електролітного, кислотно-лужного і енергетичного балансу організму людини. Порушується діяльність травно-транспортного конвеєру з формуванням замкненого кола: дисбіоз — порушення ентерогепатичної циркуляції ЖК — зниження синтезу ЖК і попадання їх в кишечник — дисбіоз [1].

Найчастіше ХП розвивається у пацієнтів з гіперхіломікронемією та гіпертригліцеридемією (1, 4 та 5-й типи гіперліпопротеїнемії за Фредриксоном) [16, 20].

Одним із механізмів розвитку ХП біліарного генезу є порушення гормонального балансу, а саме — підвищення рівня чоловічих і жіночих статевих гормонів. При підвищеному рівні естрогенів формується антиатерогенний ліпідний профіль і ХС виділяється з жовчю, що веде до формування БС та конкрементів. А тривале травмування мікролітами фатерового сосочка призводить до розвитку внутрішньопотокової панкреатичної гіпертензії. При підвищеному рівні андрогенів спостерігається атерогенний ліпідний профіль, що сприяє

прогресуванню атеросклерозу. Порушення трофіки ПЗ, як і інших органів черевної порожнини, прискорює її фіброзування і прогресування панкреатичної недостатності [6].

При вторинній зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, що виникає на тлі захворювань гепатобіліарної системи, порушується активація ліпази внаслідок зниженої кількості ЖК, що порушує регуляцію надходження жовчі та ферментів ПЗ у ДПК і призводить до стеатореї [8].

Зовнішньосекреторна панкреатична недостатність ПЗ виникає у вигляді порушення продукції ліпази, бікарбонатів і рідкої частини секрету, частіше за умов 2а та 4 типів гіперліпопротеїнемій, і розвивається приблизно у третини хворих на ожиріння, часто без клінічних проявів захворювання органа, тобто неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози (НАЖХ ПЗ), яка на сьогодні мало досліджена [16].

«Стеатоз» — загальний термін для визначення внутрішньоклітинної акумуляції жиру в паренхімі ПЗ. Даний термін застосовують при накопиченні жиру в острівцевих чи ацинарних клітинах.

У патогенезі виникнення НАЖХ ПЗ велику роль відіграє порушення співвідношення між основними адипоцитокінами: адипонектином (протизапальним), лептином та резистином, що мають прозапальні властивості. При ожирінні рівень адипонектину у крові знижується, а лептину і резистину, навпаки, збільшується. Протизапальні ефекти адипонектину полягають у зниженні регуляції і секреції прозапальних цитокінів (інтерлейкін 6 (ІЛ-6), ФНП- $\alpha$  тощо). ІЛ-6 — молекула гострої фази, що активна при захисті організму, метаболізм глюкози та ліпідів, тому при ожирінні продукується в підвищеній кількості. ФНП- $\alpha$  збільшує проникність судин, медіатор деструкції тканин. Підвищення рівня ФНП- $\alpha$  відбувається за принципом зворотного зв'язку при інгібуванні адипонектину. Прозапальна активність лептину характеризується вивільненням ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  із макрофагів [9].

Останніми еспериментальними дослідженнями (Mathur A.) показано, що при панкреатиті знижується експресія AdipoR1 — рецептора, через який реалізується ефект адипонектину в ПЗ [9]. Рівень адипонектину не змінюється при голодуванні чи після прийому їжі, а рівень лептину і резистину знижується при голодуванні та підвищується після їжі. Рівень адипонектину має більше значення, ніж рівень лептину, а показники адипонектину обернено корелюють з тяжкістю експериментального панкреатиту [9, 16].

Травний тракт є своєрідною ареною битви у людей з надмірною масою тіла, у яких вже на ранніх етапах розгортаються основні патогенетичні механізми формування компонентів МС, що, безумовно, негативно впливає на перебіг ХП і функціональні розлади СО. У свою чергу, розвиток моторних і секреторних розладів ШКТ призводить до порушення функціональної активності мікробно-тканинного комплексу кишечника і дисбалансу між активністю про- і протизапальних цитокінів, що відображається наявністю тривалого хронічного системного запалення [6].

Н.А. Pitt (2007) висунув гіпотезу патогенезу НАЖХ ПЗ, що подібна до гіпотези патогенезу НАЖХП. На його думку, неалкогольний стеатоз ПЗ прогресує в ХП і далі в рак ПЗ [9].

D.R. Cottam et al. (2004) сформулювали гіпотезу хронічного запалення, що пояснює асоціацію ожиріння, стеатозу різних паренхіматозних органів із хронічним запальним процесом і розвитком раку [9].

R. Ogilvie (1933) вперше описав стеатоз ПЗ, де на аутопсійному матеріалі показав, що у худорлявих людей ПЗ містить не більше 9 % жиру, а при ожирінні вміст жиру зростає до 17 % і більше. T.S. Olsen (1978) заявив, що кількість жиру в ПЗ збільшується з віком, а у дітей і підлітків зростає в міру збільшення об'єму ПЗ [9].

За даними І.Р. Попової (2012), частота стеатозу ПЗ у хворих з ожирінням і МС істотно вище, ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ, і становить 86,4 %. Ряд авторів вважають, що існує пряма залежність між наявністю ліпоматозу ПЗ і вагою пацієнта [15].

При гістологічному дослідженні стеатозу ПЗ визнається збільшення кількості адипоцитів у тканині залози. Вираженість стеатозу оцінюють за допомогою шкали, розробленої М.М. Smits et al., що має назву Pancreatic Lipomatosis Score.

Стеатоз ПЗ відрізняється від ХП малоінтенсивним больовим синдромом, гіперліпідемією, уробіліногенурією, невисоким рівнем амілази в крові, тенденцією до гіперглікемії [9]. Однією з можливих причин стеатозу ПЗ є гіперхолестеринемія. Припускають, що в цих випадках розвивається гіперамілаземія.

При стеатозі ПЗ підвищується ризик формування панкреатичних нориць після панкреатодуоденектомії. У хворих із вмістом жирової тканини у ПЗ більше 10 % ризик формування нориць високий, оскільки при стеатозі ПЗ має більш м'яку консистенцію (Mathur et al., 2007) [9].

У дослідженнях І.В. Маєва і співавт. [9] продемонстровано зв'язок ожиріння і ХП: у 72,8 % хворих на ХП біліарної етіології, які знаходилися на лікуванні у хірургічному та терапевтичному відділеннях, була виявлена надлишкова маса тіла. Автори показали, що ускладнений перебіг ХП при підвищеному ІМТ розвивається значно частіше, а також збільшена тривалість стаціонарного лікування таких хворих. На даний час багато дослідників вважають доцільним враховувати ІМТ як прогностичний фактор, що може модифікувати лікувальну тактику при панкреатиті [9].

Печінка і ПЗ не тільки є органами-мішенями при МС, а й самі відіграють провідну роль у формуванні ІР і МС.

Важливим пусковим механізмом у розвитку МС є дисфункція ендотеліальних клітин. Ці клітини першими стикаються з вільними радикалами, гіперхолестеринемією, ЛПНЩ, високим гідростатичним тиском в середині судин (при АГ), гіперглікемією (при ЦД). Усі вищепераховані чинники призводять до дисфункції ендотелію, розвитку ангіопатій, атеросклерозу.

Існує дві теорії ендотеліальної дисфункції. Згідно з першою, проявляється вторинно за наявності

АГ, гіперглікемії, дисліпідемії, ІР. При гіперглікемії активуються ПОЛ та фермент протеїназа С, що призводить до пригнічення судинорозширювальної функції судин, підвищення проникності судинної стінки до білків, зниження ендотеліозалежної релаксації судин. Підвищений артеріальний тиск спричиняє підвищену проникність судинної стінки до альбуміну, посилення секреції ендотеліну, ремоделювання судинної стінки. Дисліпідемія підвищує експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до формування атером [18].

За другою теорією, ендотеліальна дисфункція є первинною. Інсулін для з'єднання з рецепторами проникає крізь ендотелій. При наявності ендотеліальної дисфункції порушується його проникність з наступним виникненням ІР [18].

Враховуючи всі вищенаведені факти щодо клініко-патогенетичних взаємозв'язків ХП біліарного генезу із ожирінням, що вкладається у поняття дисліпідного синдрому, необхідно констатувати, що для досягнення ефективності комплексного лікування і реабілітації таких хворих мусимо коригувати ці дисліпідні порушення.

## Список літератури

1. Анисимова Е.В. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор) / Е.В. Анисимова [и др.] // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. — 2011. — Vol. 7, № 4. — P. 851-856.
2. Бабак О.Я. Проблема фиброгенеза неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // *Сучасна гастроентерологія*. — 2007. — № 4(36). — С. 4-11.
3. Бабінець Л.С. Порушення ліпідного обміну в патогенезі хронічного панкреатиту, підходи до їх корекції / Л.С. Бабінець, Л.М. Мізенько // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — С. 5-10.
4. Баженко С.Ф. Хронический панкреатит / С.Ф. Баженко, А.А. Курыгин [и др.]. — СПб.: Питер, 2000. — 402 с.
5. Бондаренко О.А. Клиническая диагностика хронического панкреатита в сочетании с ожирением / О.А. Бондаренко // *Український терапевтичний журнал*. — 2012. — № 3-4. — С. 35-39.
6. Гриневиц В.Б. Проблема хронического панкреатита с позиции терапевта и хирурга / В.Б. Гриневиц, Н.А. Майстренко [и др.] // *Медицинский академический журнал*. — 2012. — Т. 12, № 2. — С. 35-53.
7. Губергриц Н.Б. Алкоголь, ожирение и поджелудочная железа / Н.Б. Губергриц, О.А. Голубова, Е.В. Лобас // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — № 19. — С. 26-29.
8. Губергриц Н.Б. Панкреатогенный сахарный диабет / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Н.В. Беляева [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2007. — № 6. — С. 11-16.
9. Губергриц Н.Б. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц, Т.М. Христинич, О.А. Бондаренко. — Донецк: Лебедь, 2013. — 234 с.
10. Долженко М.Н. Липидный дистресс-синдром, или Все новое — это хорошо забытое старое? / М.Н. Долженко // *Мистецтво лікування*. — 2006. — № 7(33). — С. 4-8.

11. Москалева А.Б. Оценка нутритивного статуса при хроническом панкреатите: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.04; 14.01.28 / А.Б. Москалева. — М., 2012. — 25 с.
12. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единства патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Л.Н. Белоусова [и др.] // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 2. — С. 92-96.
13. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасішвілі [і ін.] // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 6(44). — С. 6-8.
14. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром Савельева: 20 лет спустя / В.А. Петухов, М.С. Магомедов // Поликлиника. — 2007. — № 2. — С. 90-94.
15. Попова И.Р. Распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела / И.Р. Попова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 5. — С. 24-29.
16. Радченко О.М. Підшлункова залоза та метаболічний синдром / О.М. Радченко, Л.М. Радченко // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 5(73). — С. 21-26.
17. Савельева Л.В. Современная концепция лечения ожирения / Л.В. Савельева // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 1. — С. 51-56.
18. Ферфецька К.В. Роль метаболічного синдрому в розвитку хронічного панкреатиту / К.В. Ферфецька, О.І. Федів // Буковинський медичний вісник. — 2012. — Т. 14, № 2(66). — С. 174-176.
19. Христин Т.Н. Дисметаболические формы хронического панкреатита / Т.Н. Христин [и др.] // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 6(20). — С. 79-84.
20. Христин Т.М. Возможна роль функціонального стану підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому / Т.М. Христин, Т.Б. Кендзерська // Мистецтво лікування. — 2006. — № 4. — С. 53-59.
21. Хухліна О.С. Деякі гастроентерологічні прояви метаболічного синдрому / О.С. Хухліна, Л.В. Каньовська [та ін.] // Новості медицини і фармації. — 2013. — С. 4-8.
22. Черняк О.О. Изучение адипокинов и полиморфизм генов, регулирующих обмен липидов у больных с ожирением: Автореф. дис... канд. биол. наук: 03.01.04 / О.О. Черняк // Научно-исследовательский институт питания. — М., 2014. — 25 с.
23. Adipocytokine levels in chronic pancreatitis / C.N. Erzin, T. Dogru, G. Erdem [et al.] // *Pancreas*. — 2009. — Vol. 38, № 4. — P. 470-471.
24. Adiponectin as a potential differential marker to distinguish pancreatic cancer and chronic pancreatitis / M.C. Chang, Y.T. Chang, T.C. Su [et al.] // *Pancreas*. — 2007. — Vol. 35. — P. 16-21.
25. Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis / E. Tukiaainen, M.L. Kylanpaa, P. Ebeling et al. // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 32, № 2. — P. 211-214.
26. Neoptolemos J.P., Bhutani M.S. *Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract*. — Oxford: Health Press, 2006. — 128 p.
27. Ogilvie R.F. The islands of Langerhans in 19 cases of obesity // *J. Pathol. Bact.* — 1933. — Vol. 37. — P. 473-481.
28. Pitt H.A. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly / H.A. Pitt // *HPB*. — 2007. — Vol. 9. — P. 92-97.
29. Schaefer J.H. The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study / J.H. Schaefer // *Anat. Rec.* — 1926. — Vol. 32. — P. 119-132.
30. Van Raalte D.H. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? / D.H. van Raalte, N.J. van der Zijl, M. Diamanti // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 2010. — Vol. 13. — P. 478-485.
31. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions / C. Wilborn, J. Beckham, B. Campbell [et al.] // *J. Int. Soc. Sports. Nutr.* — 2005. — Vol. 2(2). — P. 4-31.

Отримано 21.02.16 ■

Бабинец Л.С., Кицай Е.Ю.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь, Украина

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА БИЛИАРНОГО ГЕНЕЗА И ОЖИРЕНИЕ**

**Резюме.** В статье приведен анализ литературных источников о связи хронического панкреатита билиарного генеза и ожирения. При ожирении наблюдаются дисгормональные расстройства с образованием избыточного количества гормонов, которые имеют провоспалительные свойства, и снижение количества гормонов, которые имеют противовоспалительные свойства. Это сопровождается поддержанием и нарастанием хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе (ПЖ), также повышается риск возникновения осложнений. Ожирение

снижает внешнесекреторную функцию ПЖ вследствие жирового перерождения ацинарных клеток, приводит к атеросклерозу сосудов с последующим ухудшением трофики ПЖ. При ожирении наблюдается повышенный синтез и экскреция холестерина с желчью, что сопровождается повышением ее литогенности с образованием билиарного сладжа и конкрементов.

**Ключевые слова:** хронический билиарный панкреатит, ожирение, заболевания гепатобилиарной системы, метаболический синдром, индекс массы тела.

Babinets L.S., Kytsai K.Yu.

SHEI «Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevskiy of the Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, Ukraine

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF CHRONIC PANCREATITIS OF BILIARY GENESIS AND OBESITY**

**Summary.** The article presents an analysis of the literature data on the connection of chronic pancreatitis of biliary genesis and obesity. The obesity is associated with hormonal disorders with excessive production of hormones with anti-inflammatory action, and reduction of pro-inflammatory hormones. It is accompanied by maintenance and enhancement of the chronic inflammatory process in pancreas as well as increases the risk of further complications. Obesity reduces the

pancreatic exocrine function due to fatty degeneration of the acinar cells; it also leads to atherosclerosis of vessels with further deterioration of pancreatic trophism. The obesity is associated with enhanced synthesis and excretion of cholesterol with bile following concurrent increase of its lithogenicity as well as appearance of biliary sludge and concretion.

**Key words:** chronic biliary pancreatitis, obesity, hepatobiliary diseases, metabolic syndrome, body mass index.