

Функциональные и клинично-морфологические изменения поджелудочной железы при метаболическом синдроме

Л.А.Звенигородская, Н.Э.Хачатурян✉

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

В предлагаемой статье рассматриваются тесная взаимосвязь эндо- и экзокринной функций поджелудочной железы (ПЖ), а также развитие стеатоза ПЖ у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Показано, что у больных с нарушениями эндокринной функции ПЖ отмечаются выраженные изменения внешнесекреторной функции ПЖ. Пусковым механизмом прогрессирования патологии ПЖ при МС выступает воспаление, тесно сопряженное с жировой инфильтрацией органа на фоне ожирения. При стеатозе ПЖ у больных с МС развивается дисфункция β -клеток с последующим формированием нарушения толерантности к глюкозе и развитием сахарного диабета (СД) типа 2. В рамках диагностики ПЖ помимо ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в настоящее время используется тонкоигольная аспирационная биопсия ПЖ, что позволяет получить более точную морфологическую картину ПЖ при стеатозе у пациентов с МС и СД типа 2. Учитывая сопряженность МС со стеатозом ПЖ, представляется важным уточнение состояния ПЖ у больных с МС.

Ключевые слова: поджелудочная железа, экзокринная, эндокринная часть, функции, ферменты, инсулин, глюкагон.

✉ nane18@list.ru

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Хачатурян Н.Э. Функциональные и клинично-морфологические изменения поджелудочной железы при метаболическом синдроме. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 51–58.

Functional, clinical and morphological transformations of the pancreas and metabolic syndrome

L.A.Zvenigorodskaya, N.E.Khachatryan✉

Moscow Clinical Science-Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

This article discusses a close relationship of the endo- and exocrine functions of the pancreas (pancreatic), and the development of pancreatic steatosis in patients with metabolic syndrome (MS). It is shown that in patients with disorders of the endocrine pancreas function observed marked changes in exocrine function of the pancreas. The trigger mechanism of the progression of pancreatic pathology in MS inflammation appears closely paired with fatty infiltration of the body on the background of obesity. With pancreatic steatosis in patients with MS the β -cell dysfunction with subsequent formation of impaired glucose tolerance and development of diabetes mellitus (DM) type 2 develops. As part of the diagnosis of pancreas besides ultrasound, computed and magnetic resonance imaging is currently used by fine-needle aspiration biopsy pancreas that allows you to get a more accurate picture of the morphological RV with steatosis in patients with the metabolic syndrome and diabetes type 2. Given the contingency MS with steatosis RV, it is important to clarify the state of the pancreas in patients with MS.

Key words: pancreas, exocrine and endocrine part, function, enzymes, insulin, glucagonum

✉ nane18@list.ru

For citation: Zvenigorodskaya L.A., Khachatryan N.E. Functional, clinical and morphological transformations of the pancreas and metabolic syndrome. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 51–58.

Поджелудочная железа красива и спокойна, как спящая черная пантера. Она вальяжно разлеглась, расположив голову на солнечное сплетение, брюшную аорту, нижнюю полую и воротную вены. Голову заботливо обвила подкова двенадцатиперстной кишки... Хвост пантера уложила в ворота селезенки, а укрылась желудком и большим сальником. Но разбудите ее – и она не станет вести себя спокойно.

Выдающийся патолог АИАБрикозов

Поджелудочная железа (ПЖ) – один из самых загадочных органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обладающий смешанной функцией: экзо- (внешней) и эндокринной (внутренней). Экзокринная часть ПЖ вырабатывает панкреатический сок, секреция которого в сутки достигает 2 л, содержащий пищеварительные ферменты (в настоящее время выделено более 20 ферментов). ПЖ синтезирует и секретирует пищеварительные ферменты с огромным запасом. Такой широкий спектр ферментов и большая их масса делают ПЖ «... королевой физиологии пищеварения» [1, 2].

Эндокринная часть ПЖ представлена островками Лангерганса, в клетках которых синтезируется и инкретируется целый ряд гормонов: инсулин (β -клетки), глюкагон (α -клетки), самостатин (δ -клетки), панкреатический полипептид – ПП (PP-клетки), вазоактивный интестинальный полипептид – ВИП (D1-клетки), амилин.

Существует тесная взаимосвязь между эндо- и экзокринной частью ПЖ. На рис. 1 показаны тесное соседство между островками и ацинусами и развитая капиллярная сеть, связывающая их. Выделяют инсулоацинарную сосудистую систему [1, 4].

Она состоит из афферентных сосудов, образующих внутриостровковые клубочки, которые выходят из панкреатических островков уже как эфферентные капилляры и снабжают кровью экзокринную часть ПЖ [1]. Такая «портальная система» обеспечивает доставку гормонов в экзокринную часть ПЖ. Таким образом, концентрация гормонов значительно выше в экзокринной ткани, чем в общем кровотоке [5]. Гормоны влияют на экзокринную функцию ПЖ. На ацинарных клетках имеются инсулиновые рецепторы (IGF-1), которые участвуют в регуляции синтеза пищеварительных ферментов.

Экзокринная часть ПЖ

Экзокринная часть образует основную массу (97%) объема долек ПЖ и представляет собой сложную альвеолярно-трубчатую серозную железу, состоящую из концевых отделов (ацинусов) и системы выводных протоков. Ацинусы представляют собой мешочки размерами 100–150 мкм, выстланные призматическим эпителием. Образованы двумя типами клеток: ациноцитами и центроацинозными клетками.

В ациноцитах скоплено большое количество крупных секреторных гранул, содержащих в себе проферменты, в

связи с чем обеспечивается защита клеток ПЖ от возможного самопереваривания.

Центроациназные клетки располагаются центрально, выстилая просвет не полностью, с промежутками, через которые в него поступает секрет ациноцитов. У выхода из ацинуса протоки сливаются, образуя вставочный проток и фактически являясь его начальным участком, вдвинутым внутри ацинуса.

Важное значение имеют панкреатические звездчатые клетки. Они находятся в околоацинарном пространстве и имеют длинные цитоплазматические отростки. Профибриногенные медиаторы, такие как метаболиты этанола, цитокины, факторы роста, вызывают переход клеток в активное состояние. При их активации они мигрируют к местам поражения железы и участвуют в починке поврежденного матрикса. Сбой работы панкреатических звездчатых клеток может играть роль в патогенезе панкреатита и рака ПЖ [5].

Система выводных протоков представлена:

- 1) вставочными протоками;
- 2) внутридольковыми протоками;
- 3) междольковыми протоками;
- 4) общим протоком.

Вставочные протоки переходят в межациназные протоки, которые, в свою очередь, впадают в более крупные внутридольковые. Последние переходят в междольковые протоки, впадающие в общий проток ПЖ. Общий проток проходит по всей железе, становясь более крупным в головке и открываясь в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в области фатерова соска. В устье протока циркулярно расположенные гладкомышечные клетки образуют сфинктер.

Важнейшей функцией экзокринной части ПЖ является выработка панкреатического сока, который состоит из неорганических и органических компонентов. Неорганическим компонентом панкреатического сока является бикарбонат, выделяющийся клетками вставочных протоков, создающий щелочную реакцию панкреатического сока (рН 8,0–8,3). Одновременно в просвет переносятся значительные количества воды. Указанные процессы стимулируются гормоном секретинном, вырабатываемым S-клетками тонкой кишки.

Важнейшими органическими компонентами являются панкреатические ферменты, находящиеся в зимогенных гранулах. Механизмом экзоцитоза содержимое гранул в виде неактивных проферментов (см. таблицу) выделяется в узкий просвет ацинуса и межклеточные секреторные каналы.

Проферменты активируются только в просвете ДПК (не активируются в ПЖ за счет наличия в ней ингибитора трипсина). Клетки стенки ДПК вырабатывают фермент энтерокиназа, который оказывает пусковое действие, активируя небольшое количество трипсина. Далее трипсин активирует все панкреатические протеолитические ферменты, в том числе сам себя по механизму аутокатализа.

Все ферменты подразделяются на:

- 1) протеолитические (трипсин, химотрипсин, карбоксиполипептидаза и эластаза);
- 2) липолитические (панкреатическая липаза, фосфолипаза и холестеролэстераза);
- 3) амилалитические (α -амилаза).

Эндокринная часть ПЖ

Эндокринная часть ПЖ представлена островками Лангерганса, состоящими из нескольких тысяч инсулиноцитов, между которыми располагаются ретикулярные волокна, фенестрированные кровеносные капилляры и нервные волокна. Выделяют 5 основных типов инсулиноцитов: инсулин (β -клетки), глюкагон (α -клетки), саматостатин (δ -клетки), ПП (PP-клетки), ВИП (D1-клетки), амилин (рис. 4).

Рис. 1. Экзо- и эндокринная часть ПЖ [3].

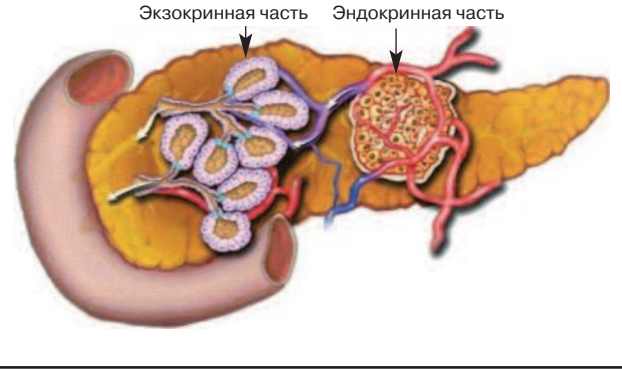


Рис. 2. Структура ацинарных клеток и выводных протоков [3].

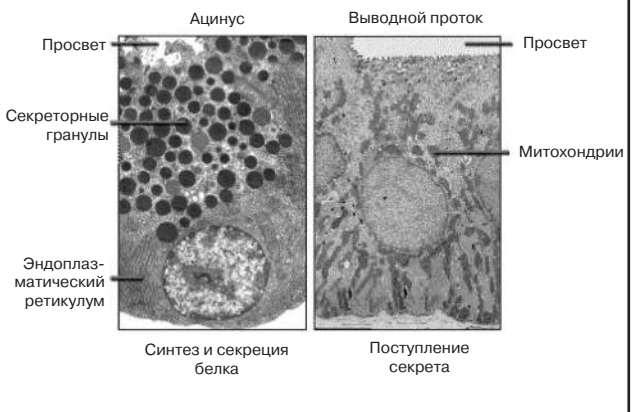
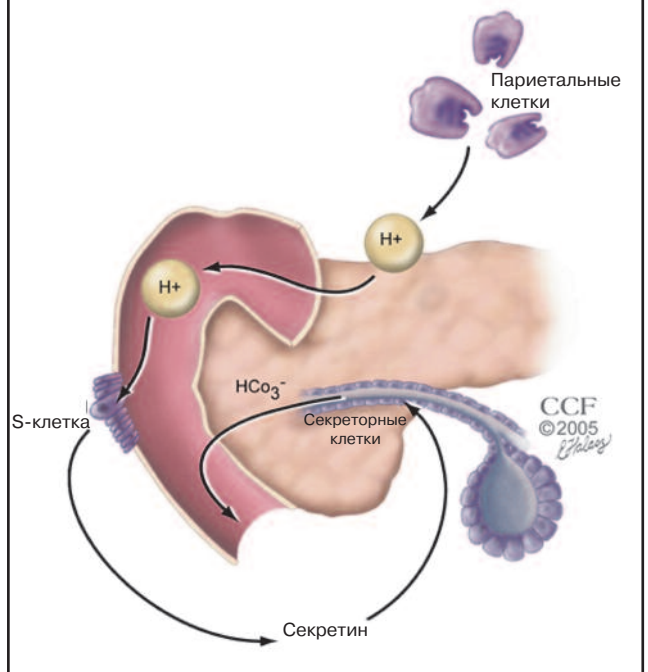


Рис. 3. Регуляция секреции бикарбоната.



Островки Лангерганса

Основную массу островков Лангерганса составляют β -клетки (70–80%), синтезирующие амилин и инсулин, образуя центральную часть островков. Основным гормоном β -клеток является инсулин. Синтез и выделение инсулина представляют собой сложный процесс, включающий несколько этапов. На рибосомах шероховатой эндоплазматической сети (ЭПС) синтезируется пептид-предшественник – проинсулин. Он представляет собой полипептидную цепь, построенную из 110 аминокислотных остатков.

Ферменты ПЖ			
Фермент	Профермент	Активатор	Действие
Трипсин	Трипсиноген	Энтерокиназа, трипсин	Гидролиз внутренних пептидных связей
Химотрипсин	Химотрипсиноген	Трипсин	Гидролиз внутренних пептидных связей
Карбоксиполипептидаза	Прокарбоксиполипептидаза	Трипсин	Отщепление аминокислоты с С-конца белковой молекулы
Эластаза	Проэластаза	Трипсин	Гидролиз внутренних пептидных связей
Фосфолипаза	Профосфолипаза	Трипсин	Отщепление жирных кислот от фосфолипидов
Липаза	–	–	Отщепление жирных кислот от триглицеридов
Холестеролэстераза	–	–	Гидролиз эфирных связей между холестерином и другими молекулами
Альфа-амилаза	–	–	Гидролиз крахмала и гликогена
Рибонуклеаза	–	–	Гидролиз РНК до нуклеотидов
Дезоксирибонуклеаза	–	–	Гидролиз ДНК до нуклеотидов

Рис. 4. Островки Лангерганса. β -Клетки, вырабатывающие инсулин, располагаются по центру и окружены кровеносными капиллярами и глюкагонпродуцирующими α -клетками. Снаружи располагаются δ -клетки, продуцирующие соматостатин, и PP-клетки, продуцирующие ПП.

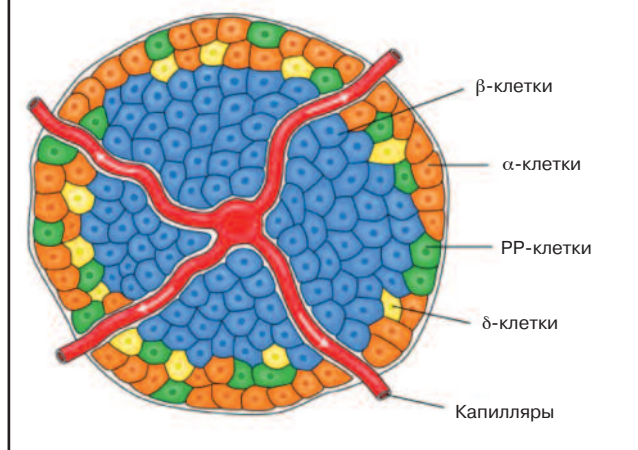
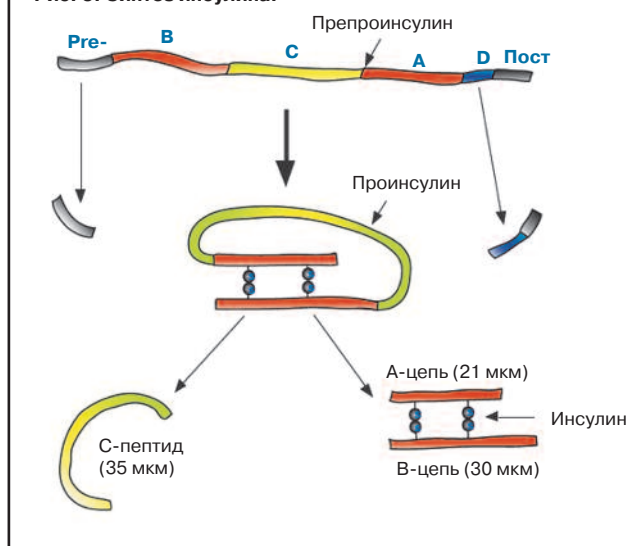


Рис. 5. Синтез инсулина.



ков, и включает в себя расположенные последовательно: L-пептид, B-пептид, C-пептид и A-пептид. Сразу после синтеза в ЭПС происходит отщепление L-пептида (последовательность из 24 аминокислот), тем самым образуя проинсулин. Проинсулин транспортируется в комплекс Гольджи, в цистернах которого происходит созревание инсулина. В процессе созревания из молекулы проинсулина с помощью специфических эндопептидаз вырезается C-пептид – фрагмент из 31 аминокислоты, соединяющий

В-цепь и А-цепь. Следовательно, молекула проинсулина разделяется на инсулин и биологически инертный пептидный остаток (рис. 5).

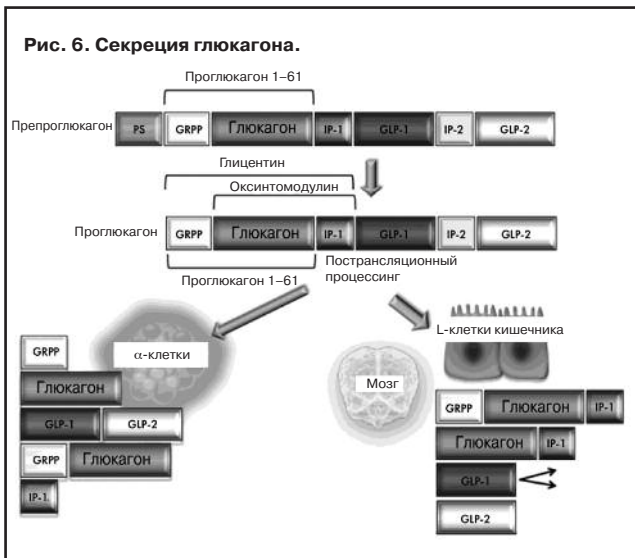
В секреторных гранулах инсулин, соединяясь с ионами цинка, образует кристаллические гексамерные агрегаты.

Основной функцией инсулина является снижение уровня глюкозы в крови. Механизм секреции инсулина сложен. β -Клетки чувствительны к повышению уровня глюкозы в крови. Глюкоза, попадая в β -клетки с помощью белка транспортера GluT2, подвергается гликолизу и далее окисляется в дыхательном цикле с образованием аденозинтрифосфата. Аденозинтрифосфат приводит к деполяризации клеточной мембраны: происходят закрытие ионных каналов и открытие потенциалзависимых кальциевых каналов. Повышение уровня кальция в клетке активирует фосфолипазу C, которая расщепляет один из мембранных фосфолипидов – фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат – на инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерат. Инозитолтрифосфат связывается с рецепторными белками ЭПС. Это приводит к высвобождению связанного внутриклеточного кальция и резкому повышению его концентрации, что, в свою очередь, приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза.

При стимуляции β -клеток секреция инсулина меняется двухфазно. Повышение уровня глюкозы в крови вызывает быстрый выброс инсулина в кровь (I фаза), пик действия которого приходится на 3–4-ю минуту, затем снижается и вновь нарастает, но уже медленнее и дольше (II фаза). Первая фаза секреции не требует синтеза белка и связана с опустошением «зрелых» гранул, находящихся вблизи плазматической мембраны клетки. Во II фазу инсулин выделяется из менее доступного внутриклеточного запаса.

Вторыми по значимости являются α -клетки (20–25%), синтезирующие глюкагон, представляющий собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков с остатком гистидина на N-конце и треонина на C-конце молекулы. Синтез глюкагона так же, как и инсулина, начинается с образования препроглюкагона на рибосомах шероховатой ЭПС. Далее сигнальный пептид отщепляется от препроглюкагона и в комплексе Гольджи кодируется в проглюкагон (глицентин), являющийся предшественником для образования пептидов (глюкагон, глюкагоноподобный пептид-1, глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-1, ГПП-2)). В цитоплазматических гранулах α -клеток глицентин расщепляется на N-концевой пептид – глюкагон и C-концевой гексапептид. Секреция глюкагона осуществляется путем экзоцитоза (рис. 5).

Также не стоит забывать, что ген глюкагона экспрессируется в L-клетках кишечника и специфических областях центральной нервной системы с образованием не только глюкагона, но и ГПП-1 и ГПП-2. Таким образом, большая часть проглюкагона преобразуется в глюкагон. В некоторых ситуациях при повреждении β -клеток ГПП-1 может



обнаруживаться в клетках островков одновременно с глюкагоном [7].

Секретия глюкагона так же, как и инсулина, зависит от уровня глюкозы крови. Концентрация глюкагона натощак довольно низкая, около 10 пмоль/л. При снижении уровня глюкозы в крови до 2–3 ммоль/л концентрация глюкагона возрастает до 40 пмоль/л и снижается до 1–2 пмоль/л, когда уровень глюкозы достигает 10–12 ммоль/л. Таким образом, глюкагон является антагонистом инсулина, стимулируя в печени гликогенолиз, а затем и глюконеогенез.

При дисбалансе инсулина и глюкагона в организме происходит нарушение метаболизма глюкозы, что ведет к развитию сахарного диабета (СД).

В δ -клетках (5–10%) островков Лангерганса синтезируется соматостатин. По своей функции он относится к антагонистам соматотропного гормона, а по химическому строению – к пептидным гормонам, состоящим из 14 аминокислотных остатков. Он не является исключительно панкреатическим гормоном. Вырабатывающие его клетки находятся также в гипоталамусе, желудке, кишечнике, щитовидной железе. Важно отметить, что в δ -клетках продуцируется и соматостатин, состоящий из 28 аминокислотных остатков. Именно эта форма является основной в ЖКТ. Соматостатин обладает широким спектром действия. Он подавляет секрецию гипоталамусом соматотропин-рилизинг-гормона, передней доли гипофиза, соматотропного и тиреотропного гормонов, кальцитонина, паратгормона, гормонов ЖКТ, соляной кислоты, бикарбонатов и пищеварительных ферментов. Влияя на α и β -клетки ПЖ, соматостатин тормозит действия инсулина и глюкагона, вследствие чего развивается гипергликемия. Тем самым стимуляторы секреции инсулина (глюкоза, аминокислоты, глюкагон, препараты сульфонилмочевины и др.) одновременно усиливают секрецию соматостатина, который ограничивает эффект таких стимуляторов.

В последнее время PP-клетки (2–5%) делят на 2 типа: F-клетки, содержащие ПП, и D1-клетки, содержащие ВИП.

ПП состоит из 36 аминокислотных остатков. Это единственный из островковых гормонов, который секретируется и ацинарной тканью ПЖ. ПП тормозит внешнесекреторную активность ПЖ. Этот полипептид в физиологических концентрациях действует как антагонист холецистокинина, т.е. подавляет секрецию панкреатического сока и расслабляет гладкие мышцы желчного пузыря. Установлено, что прием пищи, голодание, физическая нагрузка и гипергликемия приводят к повышению уровня ПП в плазме.

ВИП – нейропептидный гормон из семейства секретина. В органах пищеварения ВИП секретируется в большей степени в D1-клетках островков Лангерганса и в меньшей сте-

пени – в желудке, толстой и тонкой кишке. Состоит из 28 аминокислотных остатков. ВИП обладает выраженным расслабляющим действием на гладкие мышцы кровеносных сосудов, желчного пузыря, сфинктеров. Кроме того, он увеличивает количество выделяемых панкреатических ферментов, тормозит секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желудка, усиливает кишечную секрецию, стимулирует секрецию пепсиногена главными клетками желудка, усиливает секрецию бикарбонатов ПЖ.

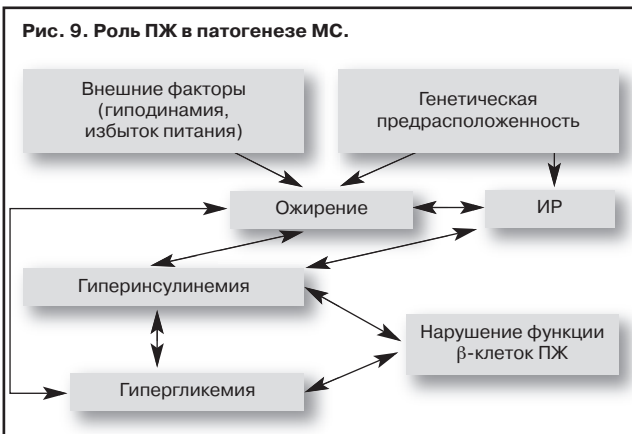
Эра инкретинов

В последние годы особый интерес у ученых вызывают инкретины. Изучение инкретинов началось еще в прошлом веке. В 1902 г. Baylis и Starling описали фактор, который вырабатывается в тонком кишечнике и стимулирует секрецию ПЖ; термин «инкретин» впервые появился в 1932 г. В 1964 г. был впервые описан «инкретиновый эффект» в эксперименте, когда ответ со стороны секреции инсулина был более выраженным при пероральном применении глюкозы, чем при внутривенном ее введении.

Выделяют два вида инкретинов: глюкозозависимый инсулинтропный полипептид (ГИП) и энтероглюкагон или ГПП-1.

ГИП – первый инкретин человека – был выделен в 1973 г. ГИП состоит из 42 аминокислотных остатков (17q21.3-q22), вырабатывается K-клетками ДПК и тощей кишки. Основными его функциями являются стимуляция биосинтеза и глюкозозависимой секреции инсулина, пролиферации β -клеток и повышение их резистентности к апоптозу, а также стимуляция липогенеза в печени, мышечной и жировой тканях (рис. 7) [10].

Позднее, в 1987 г., был открыт человеческий ГПП-1. Он также обладает инсулинтропной активностью и представляет собой посттрансляционный продукт гена проглюкагона. ГПП-1 состоит из 30 аминокислотных остатков, представлен двумя биологически активными формами ГПП-1-(7-37) и ГПП-1-(7-36)NH₂ (80% всего пула ГПП-1), синтезируется из молекулы проглюкагона L-клетками, локализованными преимущественно в дистальном отделе тонкого кишечника, а также толстом кишечнике. ГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина, стимулируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию матричной РНК внутриклеточных транспортеров глюкозы – глюкокиназы и GLUT2, обеспечивающих периферическую утилизацию глюкозы; стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина; оказывает положительное влияние на β -клетки, подавляя их апоптоз, стимулируя их гипертрофию и пролиферацию, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников, что сопровож-



дается увеличением массы β -клеток; снижает секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на α -клетки ПЖ, так и увеличения синтеза соматостатина, это приводит к снижению выделения глюкозы из печени; замедляет опорожнение желудка и вызывает снижение аппетита (рис. 8) [10].

Таким образом, основным эффектом инкретинов является стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина – «инкретиновый эффект». Тем самым до 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено эффектом инкретинов.

Доказано, что в физиологических условиях циркулирующие ГИП и ГПП-1 расщепляются ферментом дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Семейство ДПП – это подсемейство полиоловых олигопептидаз, включающее 4 фермента: ДПП-4, белок активации фибробластов, ДПП-8, ДПП-9 и два белка без ферментативной активности: ДПП-4-подобный белок-6 и ДПП-10. ДПП-4 – наиболее широко распространенный фермент этой группы, представленный как в виде пептидазы, связанной на поверхностной мембране клетки, так и в растворимой форме, циркулирующей в плазме крови. Этот фермент отщепляет по два аминокислотных остатка от N-терминального конца интактных биологически активных форм инкретинов, что приводит к образованию укороченных фрагментов гормонов, почти полностью лишенных гормональной активности.

Стеатоз ПЖ у пациентов с МС

У больных с метаболическим синдромом (МС) отмечаются выраженные изменения внешнесекреторной функции ПЖ. Пусковым механизмом прогрессирования патологии ПЖ при МС выступает воспаление, тесно сопряженное с жировой инфильтрацией органа на фоне ожирения. Изменения ПЖ, характерные для МС, не только вто-

Рис. 10. УЗИ-диагностика стеатоза ПЖ.



ричны на его фоне, но и способствуют прогрессированию данного синдрома и развитию осложнений, замыкая патогенетический круг.

История изучения изменений ПЖ при ожирении насчитывает вот уже около 100 лет, когда в 1930-х годах J.Schaefer и R.Ogilvie провели сравнительные исследования между массой ПЖ и общей массой тела человека. Они показали, что у тучных людей масса ПЖ была больше, чем у людей с нормальной массой тела [11, 12]. В дальнейшем, с появлением лучевых методов исследования, была выявлена высокая корреляция между стеатозом ПЖ, избыточной массой тела и СД типа 2 [13].

В современных экспериментальных работах на подопытных животных (мыши, крысы), которые получали специальную диету, богатую жирами, была показана достоверная связь между режимом питания и стеатозом ПЖ с последующим развитием дисфункции β -клеток и формированием СД типа 2 [14, 15]. У особей подопытных животных, страдающих ожирением, ПЖ содержала больше общего панкреатического жира, триглицеридов, свободных жирных кислот (СЖК), но достоверно меньше фосфолипидов и холестерина по сравнению с мышами с неизменной массой тела. В связи с тем что СЖК являются субстратом перекисного окисления липидов, тем самым способствуя нарушению целостности клеточных мембран клеток ПЖ, одновременно повышая выработку провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6, интерлейкин-8), данными исследователями было сделано предположение, что выявленные отличия могут быть связаны с провоспалительной активностью жировой ткани. Так, впервые этими авторами был предложен термин «неалкогольный стеатопанкреатит».

Имеются экспериментальные данные относительно влияния эндотоксемии на развитие стеатоза ПЖ с формированием СД типа 2 [16].

В исследовании E.-J.van Geenen и соавт. [17] была продемонстрирована прямая связь между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ПЖ. Авторы сделали заключение о том, что внутрилобулярное и тотальное ожирение ПЖ (стеатоз) достоверно зависело от активности стеатогепатита ($p=0,02$ и $p=0,03$).

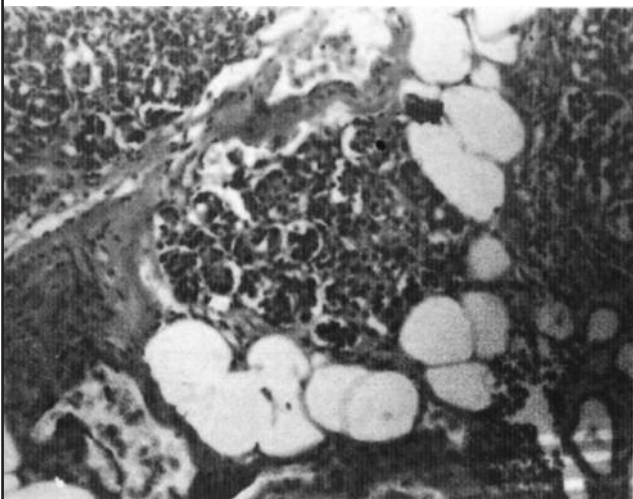
Нарушение липидного обмена проявляется атерогенной дислипидемией, при которой происходит значительное повышение концентрации СЖК в паренхиме ПЖ, что, в свою очередь, приводит как к снижению активности инсулина, так и дисфункции β -клеток и главным образом – их апоптозу, это подтверждается рядом исследований [18, 19].

Ряд исследователей до сих пор изучают в экспериментах другие причины развития инсулинорезистентности (ИР), являющейся одной из главных в развитии МС и стеатоза

Рис. 11. КТ-картина при стеатозе ПЖ.



Рис. 12. ПЖ. Жировая инфильтрация. Дистрофия и некроз ацинусов (окраска гематоксин-эозином, x20).



ПЖ (к которым относятся агенты, усиливающие воспалительную реакцию, такие как фактор транскрипции – NF-κB и его активатор – ИКК-β) [20, 21], селенопротеин Р [22], адипокины (лептин, апелин, оментин и т.д.) [23].

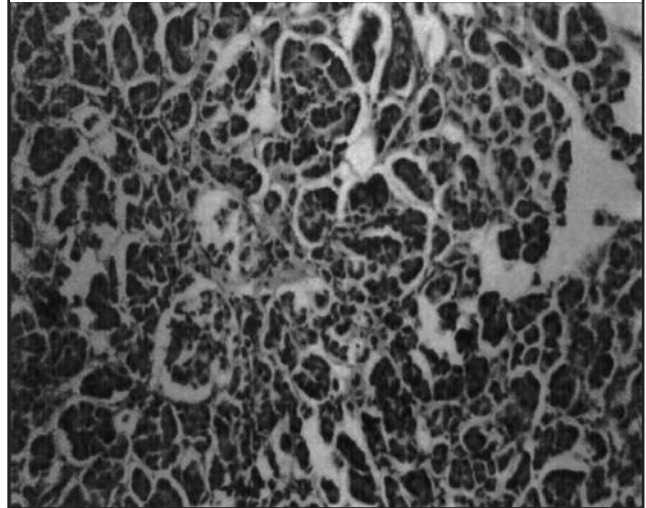
Следует отметить, что к панкреатогенным факторам также относятся алкоголь и желчнокаменная болезнь, которые тоже могут приводить к развитию стеатоза ПЖ [24].

Таким образом, можно предполагать совершенно разные пути развития жирового перерождения (стеатоза) ПЖ, что, в свою очередь, доказывает его полиэтиологичность (от банального избыточного питания, связанного с пищевым поведением больного, до нарушений на генном уровне); рис. 9.

Большинство исследователей сходятся в одном, что клиничко-функциональное состояние ПЖ при МС представляет собой дисметаболическую панкреатопатию (стеатоз, липогенный панкреатит, неалкогольную жировую болезнь ПЖ), которая заключается в диффузном развитии жировой ткани во всех отделах органа и сочетается с вялотекущим воспалением на фоне ожирения/МС [12, 14, 24].

Мировой рост количества онкологических заболеваний на фоне ожирения также затрагивает проблему стеатоза

Рис. 13. ПЖ. Отек стромы на фоне жировой инфильтрации (окраска гематоксин-эозином, x20).



ПЖ. Так, в некоторых работах отмечена высокая вероятность развития злокачественных образований ПЖ на фоне ее стеатоза [15]. Помимо этого хронический панкреатит (ХП), протекающий на фоне стеатоза ПЖ, характеризуется более тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом для жизни [24, 26].

Однако клиничко-функциональное состояние ПЖ при МС, а также диагностические особенности стеатоза ПЖ изучены недостаточно [27, 28]. В литературе представлено незначительное количество работ, в основном это обзорные статьи или экспериментальные работы, в которых мало уделено внимания клиничко-функциональному состоянию ПЖ при МС [14, 26, 29]. При этом опубликованные в данных работах исследования носят противоречивый характер.

Все перечисленное, несомненно, определяет актуальность проблемы стеатоза ПЖ и, в частности, его клинических особенностей и вопросов диагностики.

Клинические особенности. Следует отметить, что специфических клинических проявлений стеатоза ПЖ не существует. Ведущим признаком стеатоза ПЖ является болевой синдром (БС), который отличается от ХП тем, что он менее выражен. Схожими остаются его локализация и иррадиация. При этом абдоминальная боль у 45–56% больных сопровождается диспептическими явлениями, такими как рвота, тошнота, вздутие живота [24]. Наиболее часто сочетание именно этих двух симптомов в разной степени выраженности отмечается у пациентов с СД типа 2 и/или нарушением толерантности к глюкозе [15, 16, 21]. Обращает на себя внимание и тот факт, что стеатоз ПЖ часто сочетается с НАЖБП, холестерозом желчного пузыря, хронической ишемической болезнью органов пищеварения и т.д., которые относятся к холестеринассоциированным заболеваниям.

Некоторыми отличительными признаками характеризуется и внешний вид больных со стеатозом ПЖ. У этих пациентов индекс массы тела нормальный либо, как правило, превышает норму (более 30 кг/м²), что отличает их от больных с ХП. Для пациентов с ХП характерно снижение индекса массы тела (менее 25 кг/м²) [24].

Диагностические особенности. При обследовании больных со стеатозом ПЖ применяются как общеклинические, лабораторные, так и инструментальные методы исследования. В биохимическом анализе крови наиболее часто выявляются гиперхолестеринемия, преимущественно за счет триглицеридов, и невысокий уровень амилаземии, а также имеется тенденция к гипергликемии и более высоким показателям в сыворотке крови γ-глутамилтранспептидазы. Для ХП характерно более высокое значение

показателей воспаления, таких как лейкоцитоз, СОЭ, и повышен уровень амилаземии.

Из наиболее доступных инструментальных методов исследования в диагностике стеатоза ПЖ чаще всего применяется ультразвуковое исследование (УЗИ) [30], чувствительность которого варьирует от 37 до 94%, а специфичность – от 48 до 100% [31]. При УЗИ стеатоз ПЖ отображается в виде неравномерного повышения эхогенности железы, сочетающегося с некоторой неотчетливостью внутренней структуры органа (уменьшение внутренней зернистости) и смазанностью контуров (рис. 10).

Сочетание УЗИ-признаков НАЖБП и стеатоза ПЖ отмечается в 68%, стеатоза ПЖ и нормальной УЗИ-картины печени в 30% случаев, и лишь в 2% признаки стеатоза печени не ассоциируются со стеатозом ПЖ [32].

Следует отметить, что интерпретация УЗИ-критериев стеатоза несет больший элемент субъективизма врача по сравнению с методикой расчета денситометрических параметров, полученных при проведении компьютерной томографии (КТ).

В связи с этим наряду с УЗИ-методом диагностики стеатоза ПЖ необходимо использовать КТ. Данный метод рассматривается как неинвазивный метод исследования, позволяющий достоверно диагностировать стеатоз ПЖ. Прямыми признаками стеатоза ПЖ при КТ служат снижение денситометрических показателей (менее 30 единиц Хаусмана – ед. Н), дольчатое строение железы с выраженными жировыми прослойками (рис. 11).

На рис. 11 представлена КТ-картина нескольких последовательно выполненных срезов, на основе которых можно четко определить изменения ПЖ во всех ее отделах. В то же время плотность нормальной ткани ПЖ существенно выше и составляет 35–50 ед. Н.

Следует отметить, что чаще встречается распространенный характер стеатоза ПЖ. На сканограммах он выглядит в виде ослабления сигнала. Реже отмечаются так называемые локальные формы, что требует дифференциальной диагностики с очаговым поражением ПЖ. Обычно они встречаются в теле и хвосте ПЖ, реже в области головки. Трудности в дифференциальной диагностике стеатоза ПЖ от очаговых поражений ПЖ отмечаются при невыраженном стеатозе. В связи с этим КТ не рассматривается в качестве единственно достоверного метода исследования. В таких случаях для уточнения диагноза стеатоза ПЖ используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), позволяющую более точно подтвердить предполагаемую патологию. Таким образом, лучевые методы диагностики (КТ, МРТ) позволяют объективизировать диагностику стеатоза ПЖ. В настоящее время с диагностической целью используется тонкоигольная пункционная биопсия ПЖ (представлена на рис. 12, 13).

Подходы к терапии. Лечение стеатоза ПЖ без клинических проявлений (отсутствие болевого и диспептического синдромов) предусматривает соблюдение общих рекомендаций для больных с МС: коррекцию массы тела, сбалансированное питание, лечение, терапию ИР, атерогенной дислипидемии, сопутствующих заболеваний билиарного тракта. При симптомном течении стеатоза ПЖ показаны прежде всего ферментные препараты (ФП) как средства заместительной терапии купирования болевого и диспептического синдромов. При выборе ФП следует руководствоваться степенью секреторной недостаточности ПЖ и выраженностью БС. При стеатозе ПЖ секреция липазы страдает раньше, чем амилалитических и протеолитических ферментов [9]. Наиболее обоснованным является применение ферментных препаратов в микроформах – Креон или Эрмита 25 000 Ед амилазы 3 раза в сутки; при наличии БС – миотропные спазмолитики, препараты, улучшающие микроциркуляцию (Дибикор 500 мг/сут 3 раза в течение 4 нед), статины при гиперхолестеринемии

(Крестор 5 мг/сут до нормализации липидного спектра), препараты фибровой кислоты при гипертриглицеридемии (Трайкор 145 мг/сут в течение 4 нед), санация кишечника рифаксимин 800 мг в сутки в течение 7 дней с последующим приемом пробиотиков, сорбенты, ингибиторы протонной помпы (Омес 20 мг/сут по требованию), препараты, уменьшающие ИР (Метформин Лонг от 1000 мг/сут), коррекция массы тела.

Заключение

Изложенное свидетельствует о сопряженности МС со стеатозом ПЖ. В связи с этим представляется важным уточнить особенности состояния ПЖ при МС. Поскольку, с одной стороны, изменения функций ПЖ имеет значительный удельный вес в развитии основных составляющих МС, таких как гиперинсулинемия, ИР, нарушение толерантности к глюкозе; с другой – гиперинсулинемия, гипергликемия и дислипидемия, а также микроциркуляторные нарушения отягощают состояние ПЖ.

Литература/References

- Gubergrits N.B., Beliaeva N.V. Экзо- и эндокринная функция поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли. Сучасна гастроентерологія. 2006; 4 (30). / Gubergrits N.B., Beliaeva N.V. Ekzo- i endokrinnaia funktsiia podzhehudochnoi zhelezy: odin shag ot dueta do dueli. Suchasna gastroenterologіia. 2006; 4 (30). [in Russian]
- Коротько Г.Ф. Секрeция поджелудочной железы. Краснодар: Изд-во Кубанского медицинского университета, 2005. / Korot'ko G.F. Sekretsiia podzhehudochnoi zhelezy. Krasnodar: Izd-vo Kubanskogo meditsinskogo universiteta, 2005. [in Russian]
- Gorelick F, Pandol SJ, Topazian M. Pancreatic physiology, pathophysiology, acute and chronic pancreatitis. Gastrointestinal Teaching Project, American Gastroenterologic Association. 2003.
- Keller J, Layer P, Johnson CD et al. Acinarislet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus: Pancreatic disease: Basic science and clinical management. Eds. C.D.Johnson, C.W.Imrie et al. London, 2004; 21: 267–78.
- Pandol SJ. The Exocrine Pancreas. University of California. Morgan&Claypool Life Sciences, 2010.
- http://www.uptodate.com/contents/insulin-secretion-and-pancreatic-beta-cell-function?source=search_result&search=insulin+secretion&selectedTitle=2~118
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Синицына Е.И., Шестакова М.В. Глюкагон и α -клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета. Сахарный диабет. 2013; 3: 35–40. / Petunina N.A., Trukhina L.V., Sinityna E.I., Shestakova M.V. Gliukagon i α -kletki – novaia terapevticheskaia mishaen' v lechenii sakharnogo diabeta. Sakharnyi diabet. 2013; 3: 35–40. [in Russian]
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. 2011; с. 42–57. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. 2011; s. 42–57. [in Russian]
- Быков В.Л. Частная гистология человека. СПб: СОТИС, 2007; с. 113–7. / Bykov V.L. Chastnaia gistologіia cheloveka. SPb: SOTIS, 2007; s. 113–7. [in Russian]
- Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. Ожирение и метаболизм. 2012; 2: 5–7. / Dedov I.I., Iashkov Iu.I., Ershova E.V. Inkretiny i ikh vliianie na techenie sakharnogo diabeta 2 tipa u patsientov s morbidnym ozhireniem posle bariatricheskikh operatsii. Ozhirenie i metabolizm. 2012; 2: 5–7. [in Russian]
- Schaefer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being: A biometric study. Anat Rec 1926; 32: 119–32.
- Ogilvie, R.F. A quantitative estimation of the pancreatic islet tissue. Q J Med 1937; 6: 287–300.
- Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. Acta Path Microbiol Scand 1978. Sect. A; 86: 367–73.
- Mathur A, Marine M, Lu D et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. HPB 2007; 9: 312–8.
- Gullo L, Salizzoni E, Serra C et al. Can pancreatic steatosis explain the finding of pancreatic hyperenzymemia in subjects with dyslipidemia? Pancreas 2006; 33 (4): 351–3.
- Hsieh PS, Chan JY, Shyu JF et al. Mild portal endotoxemia induces subacute hepatic inflammation and pancreatic beta-cell dysfunction in rats. Eur J Clin Invest 2008; 38 (9): 640–8.

17. Van Geenen E-J, Smits MM, Schreuder TC et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Related to Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Pancreas* 2010; 39 (Issue 8): 1185–90.
18. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М: Анахарсис, 2009. / Lazebnik L.B., Zvenigorodskaja L.A. *Metabolicheskiy sindrom i organy pishchевarenia*. М: Anakharsis, 2009. [in Russian]
19. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк, 2011. / Gubergrits N.B., Kaziulin A.N. *Metabolicheskaia pankreatologiya*. Donetsk, 2011. [in Russian]
20. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273–82.
21. Cai D, Yuan D, Frantz F et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005; 11: 183–90.
22. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR et al. IKK-beta links inflammation of obesity-related insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11: 191–8.
23. Misu H, Ishikura K, Kurita S et al. Inverse Correlation between Serum Levels of Selenoprotein P and Adiponectin in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE* 2012; 7 (4): 349–52.
24. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996–1003.
25. Шифрин О.С. Особенности лечебной тактики у больных хроническим панкреатитом среднетяжелого течения различной этиологии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Shifrin O.S. *Osobennosti lechebnoy taktiki u bol'nykh khronicheskim pankreatitom srednetiazhelogo techeniya razlichnoy etiologii*. Dis. ... d-ra med. nauk. М., 2008. [in Russian]
26. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA et al. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer. *J Am Col Surg* 2009; 208 (5): 989–94.
27. Ивашкин, В.Т., Шифрин О.С., Соколина И.А. и др. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006; 16 (4): 32–7. / Ivashkin, V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. i dr. *Steatoz podzheludochnoi zhelezy i ego klinicheskoe znachenie*. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2006; 16 (4): 32–7. [in Russian]
28. Feigelson J, Pecau Y, Poquet M et al. Imaging changes in the pancreas in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of 55 cases seen over a period of 9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (2): 145–51.
29. Kim KH, Kim CD, Ryu HS et al. Endoscopic retrograde pancreatographic findings of pancreatic lipomatosis. *J Korean Med Sci* 1999; 14 (5): 578–81.
30. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 1 (1): 26–37. / Korochina I.E. *Gastroenterologicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma*. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008; 1 (1): 26–37. [in Russian]
31. Reuss J, Rettenmaier G. Transabdominal ultrasonography in pancreatic diseases. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 29, 123 (21): 1049–58.
32. Opacic M, Rustemovic N, Pulanic R et al. Percutaneous pancreatography under ultrasonographic guidance. 1996; 37 (1): 75–8.
33. Фадеев Г.Д., Просоленко К.А., Дубров К.Ю. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными. *Вестн. клуба панкреатологов*. 2010; 1: 21–5. / Fadeenko G.D., Prosolenko K.A., Dubrov K.Yu. *Steatoz podzheludochnoi zhelezy v ramkakh metabolicheskogo sindroma: uravnenie so mnogimi neizvestnymi*. Vestn. kluba pankreatologov. 2010; 1: 21–5. [in Russian]
34. Baggio L, Drucker D. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131–57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Звенигородская Лариса Арсентьевна – д-р мед. наук, проф. ГБУЗ МКНЦ

Хачатурян Нане Эдуардовна – врач-эндокринолог ГБУЗ МКНЦ. E-mail: nane18@list.ru