

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор кафедри поліклінічної справи та сімейної медицини,
О.Я. Пінкевич, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Аналіз спільних етіопатогенетичних чинників хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби

На сучасному етапі розвитку медицини часто трапляється проблема поєднаної патології – коморбідність. Знання можливих механізмів її формування відіграє значну роль в діагностиці поєднаної патології, а застосування лікарських засобів, що впливають на спільні патогенетичні механізми захворювань, допомагає отримати позитивний результат та уникнути поліпрагмазії.

Впливати на виникнення та розвиток поєднаної патології можуть як етіологічні чинники, так і спільні патогенетичні механізми, а також ятрогенне застосування лікарських засобів. Певне значення має і причинно-наслідкова трансформація, коли одне захворювання призводить до функціональних і органічних порушень у системі органів, об'єднаних загальними функціями, та послідовного розвитку низки нозологічних форм. Наявність декількох захворювань у одного пацієнта слід розглядати не як випадкове їх поєднання, а як результат спільного патогенетичного процесу, який розвивається під впливом факторів, що порушують нормальну систему функціонування органів. Системний аналіз поєднаної патології дає змогу виявити ці чинники та спрямувати лікувально-профілактичні заходи на їх попередження, ліквідацію або послаблення.

Увагу дослідників привертає проблема патогенезу і лікування поєднаної патології травної системи. Значну кількість наукових досліджень присвячено з'ясуванню особливостей перебігу хронічного панкреатиту (ХП) разом із ішемічною хворобою серця. В окремих працях висвітлено взаємозв'язок між ХП та хронічними обструктивними захворюваннями легень. Проте досліджень, присвячених особливостям патогенезу ХП у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ), у доступній вітчизняній та іноземній літературі ми не зустріли. Саме тому цікавим є з'ясування можливих спільних етіологічних та патогенетичних механізмів розвитку ХП у поєднанні з ГХ, що матиме значення для підбору оптимального обґрунтованого лікування для пацієнтів.

Структурні та функціональні зміни судин, що розвиваються під час ГХ, неминуче впливають на живлення підшлункової залози (ПЗ), для якої вони постачають кров, та на перебіг ХП.

Серед етіологічних факторів ХП найважливіше місце сьогодні відводять алкоголю (до 75-85%). Пошкодження ПЗ у такому випадку є наслідком прямого токсичного впливу етанолу та його метаболітів (ацетальдегіду та етилових ефірів жирних кислот) на ацинарні клітини, що спричиняє утворення вільних радикалів і розвиток оксидативного стресу. Порушується відтік панкреатичного секрету через набряк і запалення фатерова соска, що може мати місце у разі алкогольного дуоденіту. Варто зауважити, що на сьогодні точно не встановлено, якою є гранична кількість

алкоголю, перевищення якої призводить до функціональних та структурних змін в ПЗ.

Окрім того, важливу роль відіграє біліарний чинник, а саме: наявність патології жовчовивідних шляхів, холециститу та жовчнокам'яної хвороби. Певну роль дослідники відводять гастродуоденальним чинникам: ерозивно-виразковим ураженням шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), які прямо впливають на частоту загострень у разі ХП, а також хронічної дуоденальної непрохідності, яка в 45% випадків призводить до розвитку ХП.

Виявлено спадкову схильність до захворювань ПЗ у випадку мутації в плечі 7 хромосоми, що успадковується за аутосомно-домінантним типом з неповною пенетрацією. В останні роки проведені дослідження у пацієнтів із ХП вказують на зростання частоти ідіопатичного панкреатиту в США – до 22,6% у чоловіків та до 35,2% – у жінок. У 10-40% хворих причина розвитку ХП залишається нестановленою. Ідіопатична форма є основною формою неалкогольного панкреатиту в Європі та Північній Америці. Дослідники висловлюють припущення, що на розвиток ідіопатичного ХП можуть впливати в основному генетичні чинники.

Приблизно у 2% пацієнтів має місце ятрогенний ХП, розвиток якого може бути зумовлений прийомом тiazидних діуретиків, тетрациклінів, азатіоприну, сульфаніламідів, естрогенів, деяких протитуберкульозних засобів.

Значну роль в етіопатогенезі ХП сьогодні відводять інфекційним агентам, до яких виявляють підвищений рівень титру IgG у хворих на ХП, а саме цитомегаловірусу – 93,7%, вірусам простого герпесу – 91,8% та гепатитів – 29,5%. Інші вчені вважають цитомегаловірусну інфекцію причиною розвитку ХП у 7,2% випадків. Важливого значення надають вірусу епідемічного паротиту як етіологічному фактору розвитку ХП, особливо в дитячому та підлітковому віці. D.L. Clemens і T.R. Jeggrels надають особливого значення участі вірусів Коксаки групи В у розвитку алкогольного ХП. Учені встановили, що вживання алкоголю розвиває вірус-індукований панкреатит та перешкоджає регенерації ПЗ. Спостерігається пряма залежність негативного впливу алкоголю від його дози та тривалості вживання.

Особливу увагу слід звернути на ішемічний варіант ХП. Він виникає за наявності ураження судин, що забезпечують кровопостачання ПЗ. В експерименті проводили спостереження за розвитком ХП у щурів зі змодельованою

ішемією ПЗ. У клініці ішемічний варіант ХП найчастіше має місце у разі загального атеросклерозу. Так, під час ІХС, яка є провідним клінічним маркером атеросклерозу, майже у 20% пацієнтів виявляють ішемічне ураження ПЗ.

Сьогодні увагу дослідників привертає вивчення дисметаболических форм ХП, які найчастіше зустрічаються під час цукрового діабету, гіперліпідемічного синдрому, ендокринних розладів і порушення обміну кальцію та цинку.

Аутоімунний ХП часто поєднується з аутоімунним гепатитом і цукровим діабетом або комбінацією первинного склерозуючого холангіту і фіброзу ПЗ, при цьому часто спостерігається ураження епітелію жовчних і панкреатичних протоків цитомегаловірусом. У такому варіанті ХП спостерігається інфільтрація ПЗ лімфоцитами, переважно CD4+ Т-клітинами. З огляду на такий генез панкреатиту цікавим є повідомлення М. Takayama і співавт. про часті рецидиви аутоімунного ХП та розвиток нерівномірного звуження панкреатичної та загальної жовчної проток під час лікування пацієнтів з аутоімунним ХП глюкокортикоїдами.

Таким чином, дуже часто на розвиток ХП впливає поєднання кількох пошкоджуючих факторів, а для уражень ПЗ характерна поліетіологічність.

На виникнення та прогресування ГХ у першу чергу впливає спадковість. Встановлено наявність тісних кореляційних зв'язків між рівнем артеріального тиску (АТ) у найближчих родичів (у батьків, братів, сестер). Виявлено значну кількість мутацій у генах людини, які кодують основні системи регулювання АТ, але остаточно їх роль у патогенезі ГХ не з'ясована.

Спостерігається значна стійка пряма кореляція між масою тіла і рівнем АТ. Надлишкова маса асоціюється з 2-6-кратним підвищенням ризику виникнення артеріальної гіпертензії (АГ). Збільшення маси тіла на 10 кг призводить до зростання систолічного АТ на 2-3 мм рт. ст. і діастолічного АТ на 1-3 мм рт. ст. Слід звернути увагу на те, що у пацієнтів з ХП досить часто спостерігається зайва вага, що, очевидно, негативно впливає на рівень АТ, особливо у поєднанні з ГХ.

Спосіб харчування також суттєво впливає на виникнення та прогресування обох захворювань. Так, вживання алкоголю, окрім згубного впливу на ПЗ, прямо корелює з рівнем АТ. Залежність між вживанням алкоголю і поширеністю АГ має вигляд J-подібної кривої. Частота АГ найменша серед осіб, що вживають алкогольні напої в окремих випадках, і поступово зростає залежно від збільшення кількості щоденно вжитого алкоголю.

Доведено, що переважання в дієті тваринних жирів, холестерину і солодощів негативно впливає на функціональний стан ПЗ. Таке харчування спричиняє



Л.С. Бабінець

і розвиток ХП, особливо дисметаболическої форми, і появу та прогресування АГ. Пресорний ефект кофеїну розвивається через декілька годин після вживання кави. АГ виникає втричі частіше у тих, хто вживає від 1 до 5 чашок кави на день, порівняно з тими, хто не вживає кави взагалі. Кофеїн, що міститься в міцній каві, підвищує діастолічний АТ у чоловіків з гіпертензією в середньому на 8 мм рт. ст., а у осіб з нормальним АТ – на 3 мм рт. ст. Щодо впливу вживання кави на перебіг ХП існують різні погляди. Окремі автори вважають, що кофеїн, надмірно стимулюючи секрецію в шлунково-кишковому тракті, може провокувати розвиток загострень у разі ХП. Проте С. Morton і співавт. спостерігали зворотну кореляцію між споживанням кави та ризиком розвитку алкогольного панкреатиту.

На сьогодні доведено, що у курців значно зростає ймовірність розвитку алкогольного ХП. Окрім того, спостерігається розвиток захворювання у більш молодому віці. Останнє дослідження етіологічних факторів ХП, проведене в США із залученням 539 пацієнтів університетських клінік, показало суттєвий вплив куріння на розвиток ХП. Так, G. Cote і співавт. дійшли висновку, що куріння поряд з алкоголем є одним із найбільш значимих етіологічних факторів розвитку ХП. Корекція цих факторів потребує змін стилю життя. Крім того, дослідники вважають куріння незалежним фактором ризику розвитку ідіопатичного панкреатиту. Нікотин викликає зростання систолічного АТ на 15 мм рт. ст. вже на 1-й хвилині після викурювання сигарети, а на 4-й – на 25 мм рт. ст. Хоча вплив куріння на стійке та довготривале підвищення АТ не доведений, але остаточно відомо, що саме цей фактор відіграє значну роль у розвитку ускладнень серцево-судинної патології.

Розвиток ХП і ГХ залежить від віку і статі. Серед пацієнтів із ГХ молодого та середнього віку переважають чоловіки, хоча з віком ця тенденція змінюється аж до реверсії. На ХП хворіють переважно чоловіки.

Існує багато теорій та гіпотез патогенезу як ХП, так і ГХ.

Сьогодні дослідники продовжують вивчати пускові точки, імунну відповідь та механізми розвитку ХП. Більшість науковців вважають ГП і ХП фазами одного захворювання, а панкреатит – єдиним запально-дегенеративним патологічним процесом, у якому гіпер- та гіпосекреторні фази змінюють одна одну.

Di Magno до класичних теорій патогенезу ХП відносить теорію оксидативного стресу, токсично-метаболическу теорію, теорію обструкції протоків і теорію некрозу-фіброзу. Проте всі елементи патогенезу ХП досі не з'ясовані. Незважаючи на різницю між факторами, що можуть

здавати шкоди, основні патофізіологічні механізми розвитку ХП є дуже близькими. У більшості теорій є багато спільних складових патогенезу, які відрізняються лише окремими аспектами.

Відомо, що часткова обструкція протоків в експерименті призводить до пошкодження ПЗ, дуже схожих на ті, які спостерігаються під час ХП у людини. За умов панкреатостазу спостерігається потенціал розвитку конкрементів у протоках, що пов'язано з посиленням осадження кристалів кальцію в протоковій системі ПЗ, розвитком вторинного блоку і посиленням обструкції. Тривалість обструкції прямо корелює з тяжкістю пошкодження ПЗ, у той час як повний блок головної панкреатичної протоки (ГПП) призводить до розвитку атрофії паренхіми ПЗ. Літогенні фактори – алкоголь та куріння – потенціюють прогресування ХП, викликаючи ранню кальцифікацію ПЗ із розвитком її зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності. Так, алкоголь підвищує вміст білка в панкреатичному соку, викликаючи його преципітацію у дрібних протоках, спричиняє утворення фіброзних рубців. Своєчасне відновлення відтоку панкреатичного секрету попереджає утворення конкрементів та гістологічну модифікацію паренхіми ПЗ.

На розвиток панкреатостазу впливають дистрофічні та атрофічні процеси в слизовій ДПК, які можуть виникнути внаслідок надмірного вживання алкоголю, а також з інших причин. За таких умов зменшується кількість S-клітин, що продукують секретин, та I-клітин, що продукують холецистокінін, знижується їх функціональна активність. Наслідком дефіциту ендокриного секретину є зменшення рідкої частини панкреатичного секрету, згущення його і зростання вмісту білка, а також спазм сфінктера Одді. Всі ці фактори знижують швидкість відтоку панкреатичного секрету, спричиняючи хронізацію запального процесу в ПЗ. Важливе значення у патогенезі ХП має рівень тиску в ДПК. Його підвищення призводить до рефлюксу вмісту ДПК в ГПП, викликає передчасну активацію протеаз, що, в свою чергу, сприяє розвитку ХП. Так, встановлено збільшення ризику клінічно важкого процесу в ПЗ в 2,2 раза за зростання внутрішньочеревного тиску на 1 мм рт. ст., а також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем внутрішньочеревного тиску та клінічно тяжким перебігом панкреатиту, частотою бактерійних ускладнень і летальних наслідків.

Спрямована патологічна дія безпосередньо на ацинарні клітини ПЗ призводить до індукції внутрішньоклітинних лізосомальних ферментів і ліпопероксидази, збільшення кількості вільних радикалів кисню, що, в свою чергу, викликає передчасну активацію панкреатичних проферментів. Це підтверджується здатністю катепсину В, який міститься в лізосомах, активувати трипсиноген *in vitro* і *in vivo*. Як наслідок, руйнуються клітини, розвивається фіброз та вторинна обструкція проток ПЗ.

Аутоактивація трипсиногену можлива за низьких значень рН і патологічно виявляється тільки у разі ускладнення відтоку секрету з ПЗ. У нормі існує подвійний захист, який регулює процес активації трипсиногену. Його здійснюють панкреатичний секреторний інгібітор трипсину, що блокує активність трипсину, і власне трипсин, який реалізує захисну дію за допомогою механізму зворотного зв'язку, гідролізуючи зв'язок, що сполучає дві кулеподібні ділянки в сегменті R122H інших молекул трипсину.

D.C. Whitcomb і співавт. надають ключового значення передчасній активації трипсину в розвитку ХП людини. За наявності мутації в ділянці R122H трипсину порушується його інактивація, що обумовлює запуск каскаду активації ферментів, аутодеструкції ПЗ із подальшими наслідками.

Згідно з теорією співвідношення некрозу та фіброзу M.W. Comfort і співавт., запальні медіатори, які утворюються в гострій фазі панкреатиту, викликають некроз ПЗ. У разі включення імунних механізмів, порушення процесів окиснення та розвитку ішемії панкреатит стає персистуючим (хронічним) – як наслідок, розвиваються фіброзні зміни в ПЗ.

T. Stevens і співавт. висувають так звану SAPE-гіпотезу, у якій об'єднані основні моменти традиційних теорій та гіпотез в одну уніфіковану концепцію. Відповідно до неї первинне пошкодження виникає в ацинарній клітині у відповідь на алкоголь, оксидативний стрес та інші чинники, що в свою чергу спричиняє активацію трипсину. В результаті розвивається рання запальна відповідь, що включає активацію та інтрапанкреатичну інвазію прозапальних клітин, які експресують уже власні прозапальні медіатори (ЦК, оксид азоту, еластазу тощо). Якщо в цей момент зупинити дію пускового фактора чи факторів, то настане одужання. У випадку продовження секреції цитокінів активовані панкреатичні зірчасті клітини (ПЗК) починають секретувати колаген, і розвивається стадія фіброзу та хронізація панкреатиту.

Браун-Менендес та Ірвін Пейдж переглянули погляди на розвиток ГХ. Саме «мозаїчна» модель Ірвіна Пейджа стала підґрунтям сучасної теорії патогенезу цієї хвороби. Згідно з нею рівень АТ визначається загальним периферичним опором судин та хвилинним об'ємом серця, співвідношення яких визначається реактивністю, еластичністю, калібром судин, в'язкістю крові, величиною серцевого викиду, нейрогуморальними впливами, об'ємом внутрішньосудинної рідини. У центрі регуляції перебуває перфузія тканин.

Рівень АТ забезпечується взаємодією нервової, ендокринної та гуморальної систем. Динамічна рівновага пресорних та депресорних механізмів регуляції забезпечує нормальний рівень АТ. Гіперактивність пресорних чи низька активність депресорних чинників призводить до підвищення рівня АТ та розвитку стабільної АГ.

В організмі людини пресорний вплив забезпечують система ренін-ангіотензину-альдостерону, катехоламіни (адреналін, норадреналін), ендотелін, тромбосан А2, нейропептид V, тиреотропні гормони, аргінін-вазопресин, NaCl. До депресорних чинників належать калікреїн-кінінова система, ангіотензіназа, передсердний натрійуретичний гормон, оксид азоту (NO), гістамін, ацетилхолін, адреномедулін, інсулін, простагландини ПГ₂, ПГЕ₂, натрійуретичні пептиди.

На патогенез ГХ впливає перш за все гіперактивація симпатичної нервової системи з підвищенням концентрації норадреналіну в плазмі крові. Одночасно перебудовуються барорецептори, що супроводжується дисбалансом пресорної та депресорної систем. Певний вплив на цей процес мають нирки – внаслідок порушення натрійурезу із затриманням солі в організмі, вивільненням пресорних (реніну) чи депресорних (простагландинів, медуліну) факторів.

Однією з ланок патогенезу ГХ є розлади в системі ренін-ангіотензин-

альдостерон. Підвищення синтезу ангіотензину II призводить до вазоконстрикції з наростанням периферичного опору судин. Збільшення кількості продуктування альдостерону супроводжується затриманням натрію та збільшенням об'єму циркулюючої крові. Активація факторів росту та АГ призводять до структурної перебудови судин – потовщення медії та звуження просвіту. Одночасно підвищується чутливість судинної стінки до судиннозвужувальних стимулів. Гіперпродукція ангіотензину II і тривале підвищення АТ збільшують післянавантаження на лівий шлунок (ЛШ), провокуючи розвиток концентричної або ексцентричної гіпертрофії міокарда, і викликають гіпертрофію міокарда з поступовим розвитком склерозу в ньому.

Залежно від віку пацієнтів можна спостерігати переважання того чи іншого механізму розвитку АГ. Так, гіперактивація симпатичної нервової системи частіше трапляється в пацієнтів з АГ віком до 35 років. Підвищення АТ унаслідок дисбалансу в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі та метаболічний синдром перш за все впливають на розвиток АГ у пацієнтів віком 35–48 років, у той час як в осіб віком понад 48 років – на прогресування склеродистрофічних процесів у органах і розвиток натрійоб'ємзалежного механізму.

Сьогодні більшість науковців схилиються до думки, що ключову роль у регуляції судинного тиску виконує ендотелій, який бере участь у трансформованні ангіотензину I в ангіотензин II; інактивації кінінів, синтезу оксиду азоту; синтезу ендотеліні. Крім того, саме ендотелій відповідає за нормальну будову чи ремоделювання судин, розвиток місцевих запальних реакцій і процеси гемостазу та тромболізу.

В останні роки науковці говорять про вплив дисфункції ендотелію на патогенез захворювань не лише серцево-судинної системи, а й інших органів та систем, особливо поєднаної патології. Так, у пацієнтів із ГХ спостерігають порушення ендотеліозалежної релаксації судин. Саме ендотелій є однією з основних мішеней для медіаторів запалення і є засобом реалізації основних механізмів патогенезу гострих та особливо хронічних захворювань. Одним із найважливіших медіаторів, що може проявляти себе як фізіологічний регулятор і маркер функції ендотелію, а також брати участь у патогенезі низки захворювань, є NO.

NO в організмі людини утворюється двома способами: нітросинтезом – із L-аргініну за участю групи ферментів нітросинтеза (NOS) за наявності кисню і нітритредуктазним, що полягає у відновленні іонів нітритів і нітратів в умовах дефіциту кисню. Розрізняють такі ізоформи NOS: нейрональну (nNOS, NOS I) і ендотеліальну (eNOS, NOS II), які є кальційзалежними конститутивними (cNOS), а також макрофагальну NOS (iNOS), яка може бути лише індукційною. Є свідчення і щодо мітохондріальної ізоформи NOS. cNOS локалізуються в нейронах, ендотеліоцитах, тромбоцитах, нейтрофілах та інших клітинах. Синтезований cNOS NO визначає рівень тонічної напруги непосмугованих м'язів судин, діє як нейротрансмітер у центральній та периферичній нервовій системі, а також бере участь у регуляції цілої низки важливих біологічних функцій, включаючи процеси навчання та пам'яті. Крім того, NO у фізіологічних кількостях проявляє цитопротекторні властивості, а також сприяє

регуляції скоротливості поперечно-посмугованих м'язів, перенесенню кисню еритроцитами, моториці шлунково-кишкового тракту, функціонуванню тромбоцитів, адаптації організму та низці інших фізіологічних функцій.

У ПЗ ендокриний NO утворюється β-клітинами острівців Лангерганса внаслідок стимуляції глюкозою. NO активує виділення інсуліну із β-клітин. За даними деяких авторів, NO може служити вторинним месенджером для інсуліну та посилювати утилізацію глюкози м'язовими клітинами. Крім того, викликаючи розслаблення непосмугованих м'язів, бере участь у регуляції тиску сфінктера Одді, тим самим сприяючи виділенню жовчі та секрету ПЗ у просвіт ДПК.

Сьогодні NO розглядають як медіатор запалення. Проте NO залежно від інтенсивності та фази запального процесу судинних та клітинних реакцій може виявляти як протизапальні властивості, так і виконувати прозапальну функцію. За умови метаболічного ацидозу та зниження концентрації супероксиддисмутази різке збільшення інтенсивності синтезу NO може спричинити пошкоджувальний вплив на здорові тканини, викликаючи неконтрольоване розширення судин, розвиток набряку, потовщення інтими судин та посилення процесів перекисного окиснення ліпідів.

Доведено, що NO, синтезований iNOS, виявляє захисні антибактеріальні властивості, активує фагоцитоз та бере участь в адаптації до стресорних факторів. За низьких значень парціального тиску кисню (O₂) в організмі наявність NO у складі комплексу з оксигемоглобіном полегшує віддачу O₂ тканинам. Окремі науковці доводять захисну роль eNOS в розвитку гострого панкреатиту. Заслужують на увагу повідомлення F. Ozturki і співавт. про позитивний вплив донатора оксиду азоту L-аргініну на перебіг гострого панкреатиту.

Порушення синтезу чи функціонування NO в судинній системі є важливим патогенетичним фактором у розвитку АГ, атеросклерозу і діабетичної ангіопатії. Спричиняти порушення NO-залежного розширення судин можуть зниження продуктування NO, прискорення його деградації та зміна архітектоники судин.

За даними досліджень останніх років, рівень нітратів та нітритів у сироватці крові пацієнтів з 2 стадією ГХ зменшився. Зниження NO-залежної функції ендотелію та метаболітів оксиду азоту спостерігали і в пацієнтів із супровідною концентричною гіпертрофією лівого ЛШ, тоді як за ексцентричної гіпертрофії ЛШ вчені спостерігали підвищення рівня нітратів та нітритів. У хворих молодого віку з «високим нормальним» тиском також спостерігається зростання кількості метаболітів NO у плазмі крові та добовій сечі. Цей стан супроводжувався зниженням функції парасимпатичної нервової системи. На думку деяких авторів, надмірне утворення NO у цьому випадку виконує компенсаторну роль. Лапшина і співавт. відзначають вищий рівень нітратів та нітритів у плазмі крові пацієнтів похилого та старечого віку з ГХ і ХСН, порівняно з хворими цього віку без ГХ.

Відомостей щодо стану системи NO в осіб із ХП у стадії нестійкої та стійкої ремісії ми не знайшли. Свідчень про рівень метаболітів у пацієнтів із ХП та ГХ також немає. Саме тому вважаємо вивчення цієї ланки патогенезу ХП у поєднанні з ГХ цікавим та перспективним для подальших досліджень.

Список літератури знаходиться в редакції.