

## ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Христинич Т. Н., Кендзерская Т. Б.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Христинич Тамара Николаевна

Тел.: +38099736484847

### РЕЗЮМЕ

Понятие метаболического синдрома включает в себя гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислиппротеинемия с повышением холестерина липопротеинов низкой плотности и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, артериальную гипертензию. Функциональное состояние поджелудочной железы имеет значительный удельный вес в развитии указанных метаболических изменений, и, наоборот, существующие метаболические изменения (как локальное проявление системных метаболических процессов) способствуют нарушению эндокринной и экзокринной функции железы, **Ключевые слова:** метаболический синдром; поджелудочная железа; абдоминально-висцеральное ожирение; дисгормоноз; эндотелиальная дисфункция; артериальная гипертензия; нарушения системы гемостаза.

### SUMMARY

Authors showed the possible role of the pancreas namely in chronic pancreatitis (CP) in development of metabolic syndrome (MS). Apportionment of the basic clinical syndromes which cause development, both MS, and CP is important. There was noticed that pathogenetic approach to therapy of MS should be based on understanding of pathogenetic contribution of pancreas functional condition to metabolic changes. Careful studying of this problem will give an opportunity for working out clinicodiagnostic, morphological and laboratory criteria of diagnostics of MS in pancreatic pathology in the future. It will allow to control efficiency of treatment that should consist of two stages — corrections of MS and treatment of the damaged target organ, namely — the pancreas.

**Keywords:** the metabolic syndrome; functional insufficiency of the pancreas; free radical oxidation of lipids; visceral adiposity; endothelial dysfunction.

**М**етаболический синдром — комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [15]. Выделение метаболического синдрома как отдельной нозологической единицы имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, а с другой — оно предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет второго типа и атеросклероз, являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности населения [16].

Проявления метаболического синдрома (МС) при заболеваниях органов пищеварения, такие как инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия атерогенного происхождения, ожирение по абдоминальному

типу, умеренная артериальная гипертензия (АГ), метаболические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), нарушения центральной гемодинамики, тенденция к гипокалийгистии, встречаются в 29,1 – 89,3% случаев (В. П. Ласий и соавт., 2003). Наибольший процент выявления ожирения (89%), ИР (75%), дислипидемии атерогенного профиля (55%), метаболических изменений на ЭКГ (45%) зафиксирован при хроническом панкреатите (ХП) в сочетании с эрозивным гастритом [13].

При ХП повреждаются как секреторный, так и инкреторный отделы поджелудочной железы (ПЖ), что имеет большое значение в нарушении гомеостаза (рис. 1).

Недостаточность эндокринной функции ПЖ клинически проявляется манифестацией метаболических расстройств. Внешнесекреторная



Рис. 1. Роль экзокринной и эндокринной дисфункции ПЖ в развитии метаболических расстройств

недостаточность ПЖ (особенно легкой и средней степени тяжести) наблюдается при различных заболеваниях ПЖ, в том числе сахарном диабете (СД), остеопорозе, уремии, после операций на желудке, ПЖ, ожирении и иных патологических состояниях [4; 13].

Следует отметить, что до настоящего времени нет единого мнения о первопричине метаболических нарушений в патогенезе метаболического синдрома. Так, Л. Б. Лазебник и Л. А. Звенигородская [7] в своей монографии «Метаболический синдром и органы пищеварения» представляют данные, касающиеся в основном трех локализаций поражений органов пищеварения. Это заболевания пищевода (ГЭРБ, недостаточность кардиального отдела пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), заболевания печени и билиарного тракта (неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь) и заболевания толстой кишки (дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки).

Отвечая на вопрос, почему редко встречается констатация изменений ПЖ, авторы подчеркивают, что причиной является наличие синдромов «перехлеста» и, помимо полиморбидности, отсутствие параллелизма между клиническими, функциональными и морфологическими изменениями как в ПЖ, так и печени. В связи с этим мы попытались рассмотреть возможную роль ПЖ в возникновении метаболических и гормональных нарушений при МС.

## ОЖИРЕНИЕ

Низкая физическая активность и избыточное питание определяют развитие ожирения и тканевой инсулинорезистентности и как следствие этого — компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность, а затем блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью [13]. Это еще больше усиливает инсулинорезистентность. Постоянная гиперинсулинемия истощает секреторный аппарат β-клеток ПЖ, что приводит к развитию нарушения углеводного обмена: от умеренного повышения концентрации глюкозы в плазме крови сначала натощак, затем — после пищевой нагрузки и наконец — к СД 2-го типа. В свою очередь, гипергликемия вызывает ухудшение функции β-клеток ПЖ (эффект глюкозотоксичности), замыкая порочный круг [1; 7; 11].

С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения [2]. Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани сочетается с метаболическим синдромом. Примечательно, что она в отличие от жировой ткани другой локализации имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно соединяется с портальной системой.

К причинам развития абдоминального ожирения можно отнести возраст после 30 лет, когда

возрастает активность гипоталамуса, системы АКТГ с выделением кортизола, что приводит к длительной и излишней его секреции, сопровождающей соответствующее распределение жира. Параллельно встречаются АГ и нарушение толерантности к глюкозе с возможным развитием СД. Известно, что кортизол стимулирует кортизолзависимую липопротеинлипазу на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира. Вследствие этого увеличивается откладывание жира, развивается гипертрофия жировых клеток и характерное абдоминальное ожирение.

## ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

В основе этого состояния лежит нарушение чувствительности к инсулину и инсулиновой секреции [2], что обуславливает недостаточный биологический ответ клеток на действие инсулина при его достаточной концентрации в крови.

Выделяют три уровня развития инсулинорезистентности: пререцепторный, рецепторный, пострецепторный.

**Пререцепторный** уровень включает:

- генетически детерминированную продукцию измененной малоактивной молекулы инсулина (24-В или Чикагский инсулин);

- неполную конверсию проинсулина в инсулин, что приводит к излишку малоактивного проинсулина.

**Рецепторный** уровень характеризуется:

- мутациями гена инсулинового рецептора (в результате чего снижается скорость биосинтеза инсулинового рецептора, ухудшается внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; дефект связывания инсулина, снижение активности рецепторной тирозинкиназы, ускорение деградации инсулинового рецептора);

- снижением аффинности рецепторов к инсулину;

- недостаточным количеством инсулиновых рецепторов, что может быть как генетически обусловленным, так и приобретенным (компенсаторная реакция на гиперинсулинемию).

**Пострецепторная** инсулинорезистентность развивается за счет:

- снижения активности тирозинкиназы;
- снижения активности СИР-белков, уменьшения числа глюкозных транспортеров (ГЛЮТ);

- снижения активности двух ключевых ферментов утилизации глюкозы: пируватдегидрогеназы — использование глюкозы в цикле Кребса и гликогенсинтетазы — использование глюкозы для синтеза гликогена.

Анализируя данные И. Н. Муравьевой и др. [9], мы предлагаем учитывать следующие механизмы развития секреторной дисфункции островкового аппарата ПЖ как первопричины инсулинорезистентности:

**1. Гиперинсулинемия и отсутствие пульсирующей секреции.** В норме секреция инсулина происходит периодически, короткими волнами, со значительными колебаниями его уровня, что определяет периодическое снижение уровня глюкозы крови, в результате чего восстанавливается чувствительность инсулиновых рецепторов. При нарушении функции ПЖ уровень инсулина может быть не только повышенным, но при этом могут отсутствовать его колебания.

**2. Монофазная секреция инсулина.** При прогрессирующем нарушении инкреторной функции ПЖ значительно замедляется «ранний» секреторный выброс инсулина в ответ на повышенный уровень глюкозы в крови. При этом первая фаза секреции (быстрая), обеспечивающая освобождение везикул с накопленным инсулином, фактически отсутствует; вторая фаза секреции (медленная) возникает в ответ на стабильную гипергликемию постоянно, в тоническом режиме и, несмотря на избыточную секрецию инсулина, уровень гликемии на фоне инсулинорезистентности не нормализуется.

**3. Отсутствие адекватного инсулинового ответа на стимуляцию глюкозы.**

**4. Нарушение регуляции экзоцитоза.** Происходит опустошение «незрелых» везикул  $\beta$ -клеток ПЖ, проинсулин которых недостаточно сформирован для энзиматического расщепления, с образованием С-пептида и активного инсулина (проинсулин не влияет на уровень гликемии, но имеет атерогенное действие). Вышеизложенное возможно за счет повышенной апоптотической активности ацинарных клеток при ХП.

**5. Повышение роли других агонистов секреции инсулина** (аргинин, секретин, ингибитор желудочного пептида, нейрогуморальный антагонист холецистокинина и др.).

**6. Антициклическая секреция глюкагона.** При нарушении функционального состояния ПЖ секреция глюкагона может происходить антициклически (его уровень повышается при увеличении гликемии и наоборот). Кроме того, секреция глюкагона при этом инсулином не угнетается.

**7. Нарушение секреции амилина.** Амилин — пептидный гормон, который состоит из 37 кислотных остатков, — синтезируется, накапливается и секретируется вместе с инсулином  $\beta$ -клетками панкреатических островков [20]. Отсюда и другое его название — островковый панкреатический полипептид. Предполагают, что вследствие первичного поражения  $\beta$ -клеток и нарушения преобразования проинсулина в инсулин происходит отложение амилина в виде амилоида в островках ПЖ, что приводит к деструкции  $\beta$ -клеток и снижению синтеза и секреции инсулина [18]. Интра- и экстрацеллюлярное отложение фибрилл амилина приводит к нарушению

функции  $\beta$ -клеток с дальнейшей активацией запрограммированной их гибели. Амилин, кроме того, стимулирует липолиз, играет роль в повышении уровня свободных жирных кислот и, возможно, является медиатором индукции инсулинорезистентности [21].

**8. Дефицитный фенотип.** Недостаточное питание в период внутриутробного развития или в раннем постнатальном периоде приводит к замедлению развития эндокринной функции ПЖ и развитию метаболических нарушений в зрелом возрасте.

Относительно приобретенной инсулинорезистентности причинами развития можно считать быстрое истощение инсулиновой секреции  $\beta$ -клеток при повышенных требованиях к их функции, что при наличии инсулинорезистентности приводит к гипергликемии [3]. При этом в ответ на нагрузку глюкозой ПЖ вырабатывает меньшее количество инсулина, формируется состояние инсулинопении, снижается паракринное влияние гормона на внешнесекреторную функцию ПЖ. Таким образом, при повреждении инсулярного аппарата присоединяется нарушение деятельности ацинарного аппарата у пациентов с метаболическим синдромом.

Фактически глюкозотоксичность, развивающаяся при длительной гипергликемии (уровень глюкозы в крови 13 ммоль/л и выше), также вызывает структурные нарушения  $\beta$ -клеток островков ПЖ и снижает чувствительность периферических тканей к глюкозе. В таких случаях глюкоза выступает в качестве натурального источника образования свободных радикалов, в результате чего она усиливает дестабилизацию клеточных мембран и субклеточных структур [7].

Доказано несколько путей реализации феномена глюкозотоксичности. Это неферментативное гликозилирование белков и других соединений, которые содержат аминокислоты. Такое состояние вызывает необратимую структурно-функциональную модификацию, в том числе ферментов, которые синтезируются ПЖ. В качестве второго пути выступает повышение активности свободных радикалов вследствие сочетания неферментативного гликозилирования, аутоокисления глюкозы и пероксидного окисления липидов и белков, что особенно опасно для сосудистого эндотелия. Механизмом реализации глюкозотоксичности является и усиление полиолового (сорбитолового) пути обмена глюкозы, изменяющего осмотическое давление в клетках, нарушает глико- и фосфолипидный состав клеточных мембран, вызывая структурные и функциональные изменения в эндотелиальных клетках, приводящие к развитию склеротического поражения сосудов [14].

Липотоксичность — ингибирующее влияние повышенной концентрации липидов на функцию  $\beta$ -клеток. Нарушения липидного метаболизма часто ассоциируется с так называемой липидной триадой: повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) или триглицеридов

(ТГ), атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Данная триада ассоциируется как с атеросклерозом, ИБС, так и с оксидативным стрессом. Липотоксичность также ассоциируется с ИР, МС и СД II типа. Чрезмерная продукция токсических метаболитов приводит к развитию ИР, кардиоваскулярных заболеваний и СД 2-го типа вследствие клеточной дисфункции, которая со временем переходит в запрограммированную клеточную гибель (липоапоптоз), нарушение метаболизма глюкозы. Установлено, что адаптивная гиперинсулинемия, являясь следствием ИР, некоторое время может поддерживать нормогликемию. В условиях ИР снижается утилизация глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы печенью, способствуя развитию гипергликемии. Именно благодаря способности  $\beta$ -клеток адекватно реагировать на повышение уровня глюкозы в крови и состояние компенсаторной гиперинсулинемии сохраняется нормогликемия. Однако постоянная стимуляция  $\beta$ -клеток в сочетании с вероятными генетическими нарушениями (влияющими на их функциональные возможности) и влияние высокой концентрации СЖК на  $\beta$ -клетки (феномен липотоксичности) способствуют развитию их секреторной дисфункции, прогрессирующему нарушению секреции инсулина. В дальнейшем развивается нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа.

## ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

Ряд заболеваний, таких как холестероз желчного пузыря (ЖП), ишемическая болезнь органов пищеварения, липогенный панкреатит, жировой гепатоз, обусловлены нарушениями липидного метаболизма, в настоящее время рассматриваются с позиции липидного дистресс-синдрома (ЛДС). Было доказано, что наиболее ранним клиническим проявлением ЛДС является холестероз ЖП с нарушением моторно-эвакуаторной функции, сопровождающийся расстройством синтеза желчи в печени и замедлением ее поступления в кишечник [7; 10; 11]. Некоторые авторы описывают внепузырную локализацию холестероза — в пузырном протоке, холедохе, вирсунгиановом протоке, — что способствует развитию ХП, экзокринной недостаточности ПЖ. Дислипидемия довольно часто сопровождается поражением печени и ПЖ в виде жирового гепатоза и липогенного панкреатита [5]. В целом дислипидемия при абдоминально-висцеральном ожирении характеризуется повышением уровня СЖК; гипертриглицеридемией; снижением содержания холестерина (ХС) ЛПВП; повышением уровня ХС ЛПНП, аполипопротеина В; увеличением соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. Чаще всего ХП развивается у пациентов с гиперхиломикронемией и гипертриглицеридемией (I, IV и V типы гиперлипидемии по Фредриксену). В патогенезе гиперлипидемических панкреатитов

значение имеют обструкция сосудов железы жировыми частичками, жировая инфильтрация ацинарных клеток, появление большого количества цитотоксических СЖК, образующихся в результате интенсивного гидролиза ТГ под влиянием липазы.

В развитии атеросклероза существенное значение имеют модифицированные ЛПНП, захват которых моноцитами и макрофагами через сквенджер-рецепторы приводит к образованию «пенистых» клеток, и являются основой формирования атеросклеротической бляшки. Следовательно, представленные данные могут свидетельствовать о единстве патогенетических метаболических звеньев развития ХП и атеросклероза. Повышение активности свободнорадикального окисления липидов, как известно, является токсичным для клеток и тканей вследствие повреждения липидов, нуклеиновых кислот белков. Окислительно-восстановительная клеточная сигнальная система играет важную роль в развитии и прогрессировании повреждающего эффекта на  $\beta$ -клетки ПЖ. Кроме того, окислительный стресс, возможно, играет существенную роль в развитии очагового амилоидного перерождения клеток островков, что приводит к нарушениям инкреторной и экскреторной функций ПЖ. При гипергликемии свободные радикалы кислорода образуются непосредственно из глюкозы, что запускает каскад реакций свободнорадикального перекисного окисления липидов и белков. Пероксиды способствуют преобразованию оксида азота в нитропероксид азота, при этом он утрачивает свои биологически активные свойства, обуславливая уменьшение перфузии крови во внутренних органах, в том числе в ПЖ.

Интенсификация свободнорадикального окисления при ХП редко связана с аутолизом паренхимы ПЖ. Чаще она обусловлена гипоксией органа, стрессовыми влияниями. При этом, по-видимому, возникает порочный круг: гипоксия приводит к дальнейшему усилению процессов перекисдного окисления белков и липидов, увеличению модифицированной атерогенной фракции липопротеинов,

ингибированию ферментативного звена антиоксидантной защиты, что в дальнейшем способствует нарастанию синдрома эндотоксемии, увеличению гипоксических и ишемических изменений в органах и тканях, что также может приводить к нарушению процессов апоптоза, развитию системных метаболических изменений.

Абдоминальное ожирение (рис. 2) и дисгормоноз являются одними с ключевых моментов развития МС.

Существенное увеличение массы висцеральной жировой ткани, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями. Висцеральная жировая ткань в отличие от жировой ткани иной локализации более иннервирована, в ней содержится более широкая сеть капилляров, и она непосредственно соединяется с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность  $\beta$ -адренорецепторов (особенно  $\beta^3$ -типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую —  $\alpha^2$ -адренорецепторов, а также рецепторов к инсулину. Данные особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период). Причины развития абдоминального ожирения до конца не выяснены. Несомненное значение придается возрасту. Этот тип ожирения развивается преимущественно после 30 лет и является, очевидно, следствием возрастного повышения активности гипоталамуса, в частности системы АКГГ (адренокортикотропный гормон) — кортизол. Это проявляется снижением чувствительности АКГГ к тормозящему влиянию кортизола, что приводит к хронической его гиперсекреции. Роль кортизола подтверждает и характерное распределение жира, что напоминает

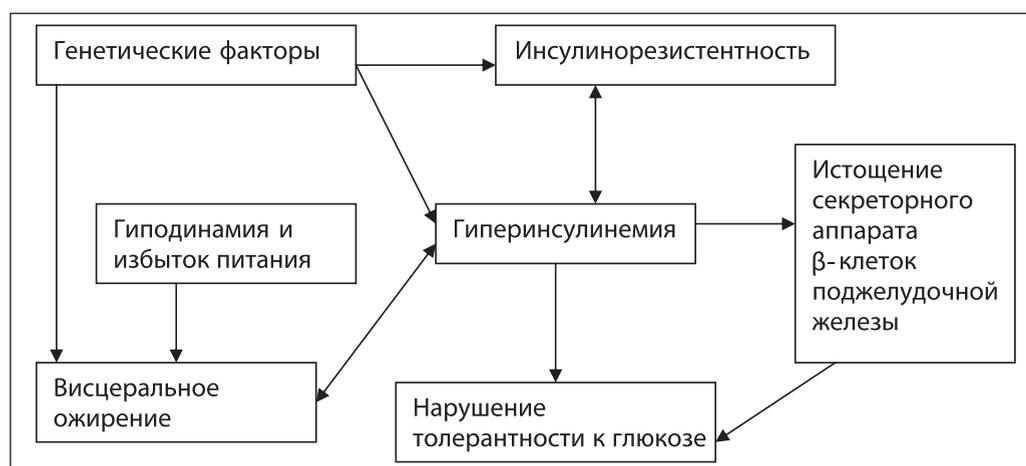


Рис. 2. Висцеральное ожирение в патогенезе МС (И.Е. Чазов, В.Б. Мычка в модификации Т.Н. Христинич, Т.Б. Кендзерской)

синдром Кушинга. Причем абдоминальное ожирение является близким к синдрому Кушинга не только по характерному распределению жировой ткани, но и по частоте встречаемости АГ и нарушению толерантности к глюкозе с возможным развитием СД.

При МС возникает еще ряд гормональных нарушений, кроме описанных выше: повышение уровня тестостерона и андростендиона у женщин; снижение уровня прогестерона; у мужчин — тестостерона; соматотропного гормона; повышение уровня инсулина, норадреналина. Влияние ПЖ на гормональные нарушения возможно и через клетки нейроэндокринной системы. Панкреатические эндокринные островки содержат А, В, D, G-, E-, F, PP — клетки, которые продуцируют, кроме инсулина, глюкагона, соматостатина и панкреатического полипептида и их предшественников, еще амилин, проамилин, хромограмин А, панкреастатин, паратиреоидсвязанный пептид, рилизинг-фактор тиростимулирующего гормона, тиреотропный гормон, кортикотропин, кортикотропинрилизинг гормон, лютеинизирующий гормон, простагландины, эндогенные опиоидные гормоны и их предшественники. Некоторые из них паракринно влияют не только на экзо-, но и на эндокринные клетки ПЖ.

Возможно, одной из причин снижения уровня гормонов у больных с ХП является нарушение процессов расщепления и усвоения белков при внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что может привести к неполноценному синтезу гормонов. Не стоит отрицать возможность существования и обратной связи [14]. Различные стрессовые ситуации (инфекция, травма, операция и т. д.) могут быть причиной нарушения толерантности к глюкозе, и это влияние осуществляется путем повышения секреции гормонов. Глюкокортикоиды и соматотропный гормон (СТГ) стимулируют глюконеогенез в печени и снижают тканевое использование глюкозы. Глюкагон и катехоламины стимулируют глюконеолиз и также снижают поглощение глюкозы тканями; кроме этого, адреналин и норадреналин угнетают секрецию инсулина. Эстрогены вызывают резистентность к инсулину, а хорионический гонадотропин, подобно СТГ, увеличивает глюконеогенез и снижает поглощение глюкозы тканями. Последние два гормона, возможно, ответственны за нарушение толерантности к глюкозе и развитие СД при беременности. Суммарным результатом повышенной секреции данных гормонов является гипергликемия, которая при генетической недостаточности функции инсулярного аппарата приводит к нарушению углеводного обмена и развитию ХП.

Наряду с непосредственным влиянием АКТГ на надпочечники известно и не связанное с надпочечниками действие кортикотропина. В жировой ткани он усиливает процессы липолиза, стимулирует поглощение аминокислот, глюкозы мышечной тканью, вызывает гипогликемию, стимулируя освобождение инсулина из  $\beta$ -клеток ПЖ.

Ряд исследований [8; 12] показали, что первичным дефектом, играющим основную роль в развитии инсулинорезистентности, может быть дисфункция эндотелиальных клеток сосудов. Эндотелий сосудов является гормонально активной тканью, которую условно называют наибольшей эндокринной железой человека. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, окисленными ЛПНП, с гиперхолестеринемией, высоким гидростатическим давлением в середине сосудов (при АГ), гипергликемией (при СД). Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, дисфункции эндотелия как эндокринного органа и относительно ускоренному развитию ангиопатий, атеросклероза (рис. 3).

Из всех факторов, синтезирующихся эндотелием, роль «модератора» основных функций принадлежит эндотелиальному фактору релаксации или оксиду азота (NO). Оксид азота не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствуя адгезии клеток крови, и имеет антиагрегантные свойства. Таким образом, оксид азота является базовым фактором антиатерогенеза. К сожалению, именно NO-продуцирующая функция эндотелия выявляется наиболее чувствительной. Причина — нестабильность молекулы NO, которая по своей природе является свободным радикалом. В результате благоприятное антиатерогенное действие NO нивелируется и уступает место токсическому атерогенному действию иных факторов поврежденного эндотелия. Согласно данным многих авторов, NO-опосредованное развитие процесса сопровождается многочисленными патологическими состояниями в организме человека. На основании экспериментальных исследований было доказано, что NO является одним из важнейших ключевых медиаторов и /или конечных эффекторов опосредования патологических эффектов при условии острого воспалительного поражения паренхимы ПЖ. Исследование регуляторных влияний, изучение механизмов образования и инактивации NO — достаточно перспективное направление клинико-экспериментальных исследований не только для гастроэнтерологии или панкреатологии, но и для кардиологии, неврологии, диабетологии. Относительно экспериментального панкреатита перспективным можно считать тестирование эффективности веществ, способных ограничивать гиперпродукцию NO, не влияя при этом на функциональную активность NO-опосредованных регуляторных и защитных функций [14].

## РАЗВИТИЕ АГ ПРИ МС

В основе патогенеза АГ при МС лежит ИР и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия (рис. 4).

Основными механизмами, приводящими к повышению артериального давления при МС, являются: блокирование трансмембранных ионообменных



Рис. 3. Возможная роль дисфункции эндотелия в развитии синдрома инсулинорезистентности (М.В. Шестакова, 2001)

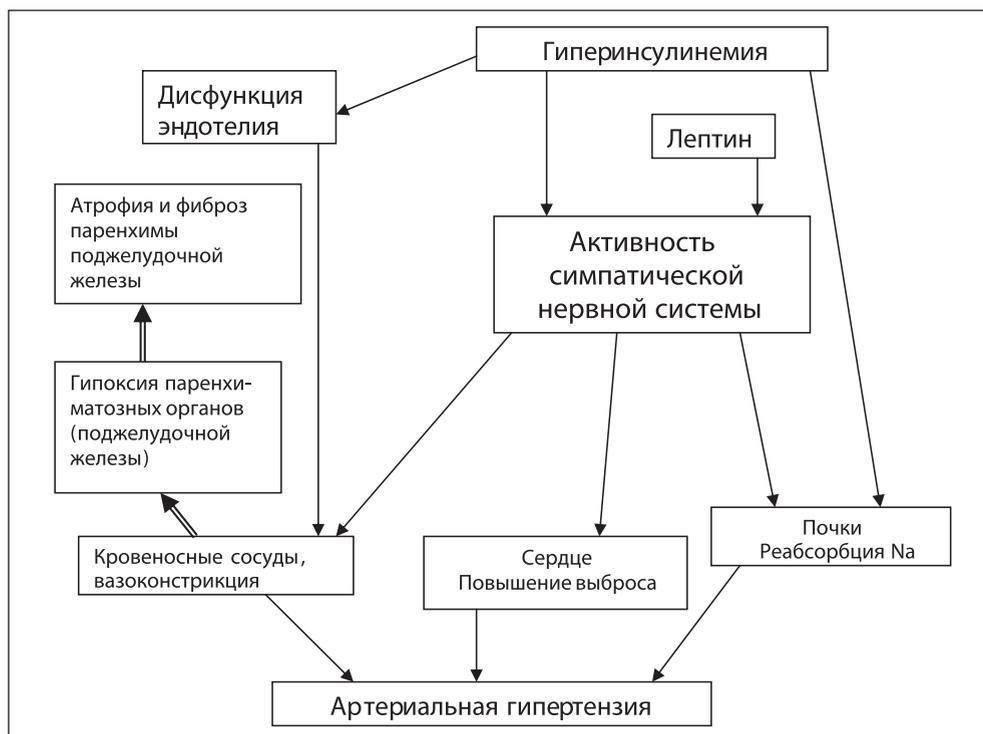


Рис. 4. Патогенез АГ при метаболическом синдроме

механизмов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФ-азы) с повышением содержания внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , уменьшение содержания  $\text{K}^+$ , приводящее к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным влияниям; повышение реабсорбции  $\text{Na}^+$  в проксимальных и дистальных канальцах

нефрона, что способствует задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержимого  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в стенках сосудов; стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, определяя тем самым сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления;

стимуляция активности симпатической нервной системы, обуславливающей увеличение сосудистого тонуса; стимуляция активности ренин-ангиотензиновой системы (РААС). В основе АГ также лежит повышение активности окислительного стресса. Токсическое действие свободных радикалов тесно связано с активацией РААС на местном, промежуточном и тканевом уровнях.

Ангиотензин II связан с гипертонией и СД 2-го типа как на системном, так и на местном, тканевом уровне. В настоящее время существуют доказательства того, что местная РААС действует также и в пределах панкреатического островка, поскольку рецепторы к ангиотензину I (АТ I) были идентифицированы как на эндотелиальных клетках, так и на  $\beta$ -клетках ПЖ. Доказано влияние инсулина на АТ I-рецептор:

таким образом осуществляется связь между уровнем инсулина и состоянием РААС [15].

В 1995 году М.Е. Коопер и соавт. [17] продемонстрировали, что амилин активизирует РААС, приводя к повышению уровня ренина и альдостерона в организме, а в 2001 году Т. Ikeda [19] и его коллеги также показали, что вследствие влияния инсулина, проинсулина и амилина продукция ренина усиливается. Полученные данные подтверждают наличие местной РААС, работающей в пределах островкового аппарата ПЖ с целью получения локального АТ II. Островки ПЖ имеют достаточно обильное кровоснабжение, особенно за счет интракапилляров, поэтому сосудистая NAD (P) H-оксидаза участвует во многих биохимических реакциях, а именно в генерации супероксидов с помощью АТ II (одного из наиболее

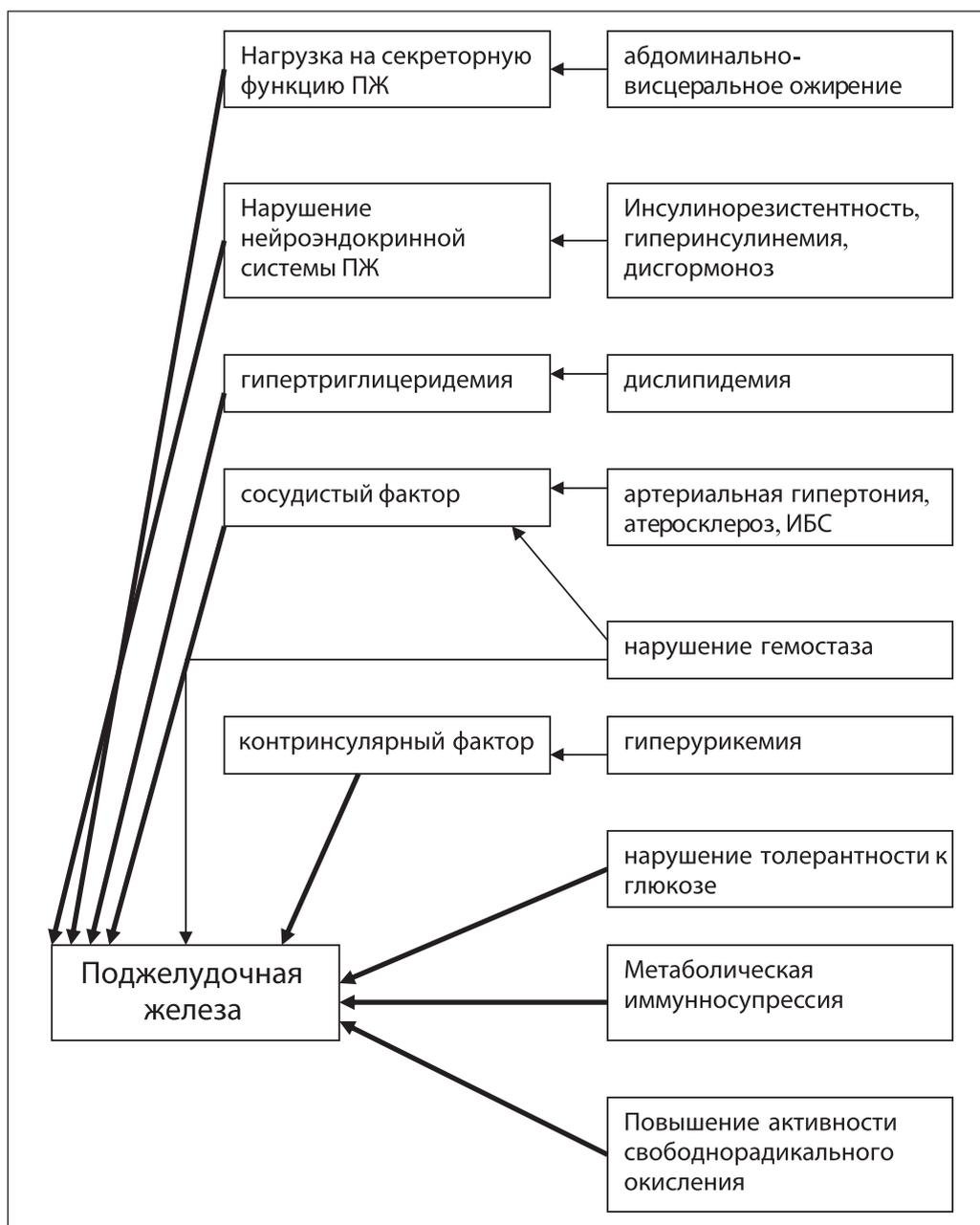


Рис. 5. Основные клиничко-биохимические факторы, обуславливающие развитие МС и ХП

сильных эндогенных стимуляторов). Прерывание этих механизмов блокаторами ангиотензинпревращающего фермента может обусловить значительное снижение риска развития СД 2-го типа.

Гиперинсулинемия, гиперпроинсулинемия, гиперамилинемия при ИР и МС усиливают повреждение клеток ПЖ за счет активизации патологического каскада: повышение уровней АТ II, NAD (P) H-оксидазы, супероксидов и пероксинитритов. Все эти процессы в дальнейшем приводят к дистрофическим изменениям тканей ПЖ, а затем — к развитию эндо- и экзокринной недостаточности органа.

## НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

У пациентов с МС выявлена способность к претромботическому состоянию, обусловленному усилением факторов коагуляции, угнетением фибринолитической системы, уменьшением антитромботического потенциала сосудистой стенки и усилением коагулирующей активности свертывающей системы крови. У больных как с МС, так и с ХП наиболее стойкими среди биохимических изменений каскада коагуляции являются: увеличение содержания фибриногена; повышение активности ингибитора активатора тканевого плазминогена; нарушение синтеза тканевого активатора плазминогена; снижение фибринолитической активности плазмы крови; повышение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов. Еще один важный клинический аспект — развитие микро- и макроангиопатий как специфических признаков СД. Микроангиопатия сопровождается нарушением микроциркуляции

в тканях, а макроангиопатия обуславливает прогрессирование атеросклероза, который становится одним из этиологических факторов развития внешнесекреторной недостаточности ПЖ [14].

Гиперурикемия довольно часто ассоциируется с нарушениями толерантности к глюкозе, дислипидемией и гипертонией у больных с абдоминальным ожирением и в последние годы рассматривается как составляющая синдрома ИР — контринсулярный фактор.

Мы выделили, учитывая сказанное выше, основные клинические синдромы, взаимообуславливающие развитие как МС, так и ХП (рис. 5).

Анализируя изложенное выше, можно прийти к выводу, что патогенетический подход к терапии МС должен базироваться на понимании патогенетического вклада функционального состояния ПЖ в метаболические изменения. К лечению ХП необходимо подходить с точки зрения системной терапии, не игнорируя возможные метаболические изменения.

Перспективность дальнейшего раскрытия данной проблемы — это возможность разработки клинично-инструментальных, морфологических и лабораторных критериев диагностики МС при заболеваниях ПЖ. Это поможет контролировать эффективность лечения, которое включает два этапа — коррекцию МС и лечение поврежденного органа-мишени, а именно поджелудочной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 67–71.
2. *Бутрова С. А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 56.
3. *Галаева Т. В., Крячок Т. А., Вавилова Л. Л. и др.* Роль гипергликемии и нарушения обмена глюкозы как фактора развития синдрома инсулинорезистентности // Укр. кардиол. журн. — 2009. — № 3. — С. 51–62.
4. *Губергриц Н. Б.* Хроническая абдоминальная боль. Боль при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. — Донецк, Лебедь, 2009. — 304 с.
5. *Дмитриев А. Н.* Метаболический синдром и поджелудочная железа. Состояние кровообращения в поджелудочной железе при метаболическом синдроме у пациентов с различными типами гиперлипидопроteinемий // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 39–420.
6. *Комиссаренко И. А.* Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых // Клин. геронтол. — 2009. — № 1. — С. 29–38.
7. *Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А.* Метаболический синдром и органы пищеварения. — М., 2009. — 184 с.
8. *Марков Х. М.* Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // Кардиология. — 2009. — № 11. — С. 64–74.
9. *Муравьева И. Н., Теплая Е. В., Самойлов А. А.* Современные аспекты действия пероральных сахароснижающих препаратов на поджелудочную железу // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 31 (33). — С. 33–37.
10. *Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Петухов В. А.* Липидный дистресс-синдром в хирургии // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1999. — Т. 127, № 6. — С. 604–611.
11. *Свиридюк В. З.* Лікування хронічного панкреатиту, поєданого з метаболічним синдромом // Ліки України. — 2005. — № 7–8 (96–97). — С. 126–129.
12. *Титов В. Н.* Первичный и вторичный атеросклероз. Атероматоз и атеротромбоз. — Тверь, 2008. — 189 с.
13. *Христин Т. М., Кендзерская Т. Б., Мельничук З. А.* Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома // Сучасна гастроентерол. — 2004. — № 1. — С. 10–16.
14. *Христин Т. Н., Кендзерская Т. Б., Пишак В. П.* Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. — Черновцы, 2006. — 280 с.
15. *Чазова И. Е., Мычка В. Б.* Метаболический синдром // Consillium medicum. — 2002. — Т. 4, № 11. — С. 34–38.
16. *Шестакова М. В.* Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 88–92.
17. *Cooper M. E., McNally P. G., Phyllips P. A. et al.* Amylin stimulates plasma rennin concentrations in humans // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 460–464.
18. *Hayden M. R., Tyagi S. C.* Is for amylin and amyloid in type 2 diabetes mtlitus // JOP J. Pancreas. — 2001. — № 2. — P. 124–139.
19. *Ikeda T., Iwata K., Ochi H.* Effect of insulin, proinsulin, and amylin on renin release from perfused rat kidney // Metabolism. — 2001. — Vol. 50. — P. 763–766.
20. *Wang F., Hull R. L., Vidal J. et al.* Islet amyloid develops diffusely throughout the pancreas before becoming severe and replacing endocrine cells // Diabetes. — 2001. — № 50. — P. 2514–2520.
21. *Ye J. M., Lim-Fraser M., Gooney G. J. et al.* Tvidence that amylin stimulates lipolysis in vivo: a possible mediator of induced insulin resistance // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 280. — P. 562–569.