



Т.Н. Христич

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Хронический панкреатит: возможные механизмы развития и хронизации

Ключевые слова

Панкреатит, синдром системного воспалительного ответа, С-реактивный белок.

Разнообразие индивидуальной этиологической, патогенетической и клинической симптоматики хронического панкреатита (ХП), частая его сочетанность с другими заболеваниями и состояниями вызывают дискуссии о правомочности терапевтической либо хирургической тактики; о наличии или отсутствии у больных хронического панкреатита; о наличии острого или хронического процесса; о необходимости проведения антибактериальной, антиферментной терапии, терапии, направленной на стабилизацию гемостаза, а также мероприятий, предупреждающих развитие хирургических осложнений и определяющих исход заболевания у больных панкреатитом.

Хирургические варианты, сопровождающиеся атаками, не представляют трудности для диагностики и выбора врачебной тактики. Сложности диагностики, в том числе дифференциальной, возникают при панкреатитах, протекающих хронически, без выраженного болевого синдрома, ферментной интоксикации, в виде синдрома хронической усталости, необъяснимого субфебрилитета и депрессии. Поэтому в одних случаях происходит гипердиагностика, в других — гиподиагностика ХП. Часто при этом диагноз ХП отвергается в связи с неспецифическим характером жалоб и снижением качества жизни.

Вызывает интерес вопрос о том, как протекают данные процессы при острых атаках панкреатита и при хроническом течении заболевания, а также о том, что определяет пусковой момент в реакции адаптации, в мобилизации компенсаторных механизмов [10].

В общепатологическом понимании в процесс вовлечены иммунная, эндокринная и нервная

системы, в том числе их эффекторные структуры, располагающиеся в рыхлой соединительной ткани [6]. Соединительная ткань выступает в роли интегральной регуляторной системы организма [2]. Коллаген, объединяясь с молекулами воды в кластерные системы, определяет жидкокристаллические свойства соединительной ткани, способствуя быстрым фазовым изменениям при воздействии на них электромагнитных полей эндогенного либо экзогенного характера. Они также реагируют на изменение температуры, гидратации, на силу сдвига и давления. Биологические жидкие кристаллы несут статические электрические разряды и поэтому чувствительны к влиянию рН, концентрации солей. Непрерывная цепь жидкокристаллических волокон коллагена является основой соединительной ткани, заполняющей в организме пространства между органами и тканями и выполняет функцию коммуникационной системы организма [11]. Учитывая ее тесную связь с другими органами и системами, закономерно предположить, что передача сигналов в самой ткани может когерентно влиять на нормальные или патологические реакции организма (или поддаваться влиянию), осуществляя руководство состоянием здоровья или течением болезни. Поскольку энергия электромагнитных полей меньше тепловой, А.С. Пресман в 1968 году предложил теорию об их информационном влиянии, указывая, что излучение от инфранизких до сверхвысоких частот выполняет информационную функцию, обеспечивая живой организм всеми видами связи с внешней средой и между организмами [4]. Получены доказательства в пользу данной теории. Обоснована возможность существования отдельной регулятор-

ной функциональной системы организма — экоцептивной (системы электромагнитного гомеостаза организма), в которой клетка рассматривается как источник и носитель сложного электромагнитного поля, структуру которого рождают биохимические процессы. Согласно законам когерентности и резонанса экоцептивная система контролирует все процессы жизнедеятельности и является важнейшим фактором поддержания стабильности, пространственной структуры биологических молекул, обеспечивая оптимальное функционирование путем тесного взаимодействия с другими системами управления (нервной, эндокринной и иммунной), а также влияет на характер течения того или иного патологического процесса. Это следует учитывать в диагностической и терапевтической практике, в том числе и при ХП.

Известно, что при остром процессе триггерным механизмом является бактериальный, который запускает синдром системного воспалительного ответа (ССВО) на повреждение. Последний при несвоевременной оценке состояния больного и при участии оксида азота может перерасти в клинику бактериального шока. Подобная адаптивная реакция чаще всего протекает активно и рассматривается хирургами, поскольку при острой атаке развиваются деструктивные процессы. Они могут быть очаговыми, сегментарными и диффузными, вызывать различные изменения в поджелудочной железе (ПЖ) и тканях вокруг нее — от отека до жирового и геморрагического некроза.

Таким образом, при хроническом рецидивирующем панкреатите во время острой атаки (как и при остром панкреатите) в ответ на определенные причинные факторы, ферментемию, эндо-, экзотоксемию возникает чрезмерная генерализованная воспалительная реакция — ССВО [1], проявляющийся активацией моноцитов крови, тканевых и резидентных макрофагов, клеток Купфера (за счет липополисахаридного эндотоксина и «цитокинового взрыва») [10]. При этом тяжесть патологического процесса в большей степени определяется интенсивностью ответа организма на повреждение и не зависит от прямого повреждающего воздействия. Тяжелое течение характерно для чрезмерно и плохо контролируемого иммунного ответа организма, который проявляется генерализованной воспалительной реакцией. Как показывает врачебная практика, подобная несбалансированная реакция может быть опасной для жизни вследствие высокой продукции провоспалительных факторов (в том числе системы комплемента), приводящих к развитию полиорганной недостаточности

(хотя в норме все перечисленные выше механизмы являются компонентами защитной реакции иммунной системы) [5].

Развитие полиорганной дисфункции, а тем более полиорганной недостаточности, характеризует септическое состояние, в механизме развития которого основную роль, наряду с бактериальным проникновением в кровь, играют оксид азота и эндотоксемия, вызванная бактериальным эндотоксином и усугубляющая либо поддерживающая агрессивное течение ССВО [8].

В 1946 году M.W. Comfort предложил теорию соотношения некроза и фиброза при аутодеструкции ПЖ, согласно которой воспалительный процесс в железе при остром панкреатите вызывают медиаторы воспаления. В последующем формируются механизмы иммунных нарушений, изменений окислительных процессов, реологических свойств крови, возникает нарушение микроциркуляции, что приводит к персистирующему течению и фиброзным изменениям в органе.

Однако не отрицается и первично-рецидивирующая форма ХП с ее двумя клиническими формами [3]. Полагают, что стартовый воспалительный процесс начинается в паренхиме железы с активации трипсина в ацинарной клетке, способствуя развитию в очаге воспаления нейтрофильной инфильтрации с образованием свободных радикалов, активации пероксидации липидов и белков клеточных структур, лизосомальных ферментов, влияющих цитотоксически на митохондриальные микросомальные мембраны (с нарушением их целостности, проницаемости) и вызывающих деструкцию ткани ПЖ. Это способствует развитию оксидативного стресса при снижении активности антиоксидантной системы защиты [8].

В дальнейшем в очаге хронического воспаления появляются мононуклеарные фагоциты, выделяющие ИЛ-8, стимулирующие продукцию нейтрофилами оксидантов, которые, появляясь в очаге воспаления, вызывают рецидивирование заболевания. Именно цитокиновый механизм обострения в подобных случаях является альтернативным по отношению к внутриацинарной активации трипсина.

Выделение мононуклеарами фибронектина свидетельствует о переходе процесса в фазу репаративной регенерации с развитием фибrotических изменений, определяющих характер хронического течения.

Среди механизмов, способствующих хроническому течению процесса в ПЖ, важное значение может иметь синдром хронической воспалительной реакции, обуславливающий латентное течение и повреждение органа или системность

повреждения других органов и систем. В клиническом плане таковым может быть злостное курение табака, злоупотребление алкоголем, способствующие развитию трофологического синдрома при ХП со сниженной внешнесекреторной функцией ПЖ, его считают одним из важных клинических критериев стадии ферментативной недостаточности ПЖ и прогноза заболевания. Причиной его развития может быть дефицит цинка, магния, меди, селена, группы витаминов, относящихся к антиоксидантам, хронически протекающий оксидативный стресс, способствующий развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции и гемостазиологических процессов в соответствующих органах и системах, развитие эндокринной дисрегуляции с формированием различной выраженности инсулинорезистентности. Морфологическим субстратом является хроническое моноцитарно-инфильтративное воспаление [4]. Предполагают, что воспаление при этом инициируется иммунными комплексами, вырабатываемыми в ответ на определенные антигены. Мононуклеарные фагоциты через Fc-рецепторы стимулируют выделение фагоцитами различных медиаторов, вызывающих повреждение паренхимы ПЖ с латентным развитием прогрессирования.

Согласно данной теории на каком-то этапе латентного течения панкреатита ИЛ-8 начинает интенсивно выделяться и воздействовать на нейтрофилы. В результате они появляются в зоне хронического воспаления и благодаря активации пероксидации липидов и белков, выделению активных медиаторов воспаления вызывают обострение, проявляющееся клинически. Тем не менее сформированный мононуклеарными фагоцитами к тому времени фиброз и атрофия ПЖ ограничивают развитие высокой активности перекисного окисления липидов и выделение трипсина. Фибронектин, продуцируемый этими клетками, способствует персистенции фиброзирующего процесса в ПЖ [3].

Первичный пусковой механизм может быть связан с регуляторным влиянием белков «теплого шока» и с концентрацией С-реактивного белка (С-РБ), а также других белков, реагирующих на воспаление (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин) или на повреждение при развитии соответствующей высокой активности. Так, латентно высокая концентрация С-РБ направлена на восстановление (а в случае длительного течения — на поддержание) энергетического баланса клеток соединительной ткани пораженного органа. В результате мышечная ткань не получает необходимого количества энергетического материала, развивается мышечная дистрофия скелет-

ных мышц, зависящая не от ферментативной недостаточности ПЖ, а от хронизации воспалительного процесса и развившейся инсулинорезистентности тканей (как общепатологической реакции). Кроме того, согласно современным взглядам, одна из форм С-РБ активирует ФНО- α , который при определенных состояниях также способствует возникновению анемии, нарушению трофологического статуса [7].

Таким образом, латентное течение ХП без выраженной клинической симптоматики может развиваться не по единому механизму. Клинические наблюдения свидетельствуют, что вялотекущий процесс характерен для алкогольного панкреатита (как второй этап его развития после ХРП), ишемического и ХП вторичного генеза вследствие гастродуоденальных заболеваний, где роль дисбиоза II ст. в тонкой и толстой кишке весьма существенна [8].

Чем же может обуславливаться латентный характер формирования хронического панкреатита?

На основании новой информации о роли С-РБ в процессе воспаления как общебиологическом, формирование хронического латентного течения панкреатита с первоначально минимальными симптомами (синдромами) обусловлено взаимодействием в патогенез различных форм С-РБ, не оказывающих столь выраженного воспалительного влияния на рыхлую соединительную ткань ПЖ, активацию протеолитических ферментов, способствующих развитию агрессивного течения, а постепенно формирующих экзо- и эндокринную недостаточность, изменяя деятельность гуморального звена механизма и вызывая структурные изменения паренхимы и стромы самой железы при участии моно- и полинуклеаров, обеспечивающих цитокиновый механизм воспаления.

Таким образом, С-РБ может выступать в качестве неспецифического маркера ССВО и быть использован для объяснения механизма развития различных по клиническому течению вариантов панкреатита, в том числе клиники ХП без острых атак, что требует соответствующего изучения.

Расширяется перечень нозологических форм заболеваний, при которых повышение уровня С-РБ используют как неспецифический тест воспаления, хотя для клиницистов важно объяснить не только его диагностическую, но и клиническую, патогенетическую и прогностическую значимость.

Известно, что при нормальном образе жизни в плазме крови С-РБ сохраняется в субклиническом варианте на уровне ниже 3 мг/мл. Содержание его постепенно увеличивается с возрастом, оно более высокое у женщин по сравнению с

мужчинами. Малая физическая активность, увеличение массы тела, преобладание в пище насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, прием избыточного количества алкоголя и курение увеличивают содержание С-РБ. В организме накапливаются токсические эндогенные инициаторы воспаления (флогены), способные участвовать в формировании иммунных комплексов.

Увеличение концентрации С-РБ в десятки и сотни раз в рамках клинического интервала рассматривают как следствие инфицирования бактериальными патогенами [6]. Высказывается также мнение о значении при этом «дистресс-синдрома» любой этиологии (в том числе липидного), который выступает в роли стимула активации гепатоцитами синтеза белков острой фазы и в первую очередь С-РБ.

В настоящее время изучается роль каждого из белков, определяющих реакцию воспаления, относительно же С-РБ все авторы сходятся во мнении, что он является иммуномодулятором (причем только С-РБ-мономер). С-РБ-пентамер активирует клетки рыхлой соединительной ткани путем удовлетворения их потребностей в субстрате энергии, формируя направленный к ним поток ненасыщенных и насыщенных жирных кислот.

Существенно, что пространственная форма С-РБ не имеет аналогов, а разная структура С-РБ-пентамера и С-РБ-мономера обуславливает не только различие в физико-химических свойствах и их биологической активности, но и в функциональных реакциях. Это важно для понимания различных вариантов механизма ССВО и синдрома хронической воспалительной реакции при панкреатите. Так, С-РБ-мономер взаимодействует с рецепторами на плазматической мембране лимфоцитов, С-РБ-тетрамер способен активировать ИЛ-1, ФНО- α в присутствии липополисахаридов (цит. по [7]). Предполагается, что стимулирующее действие С-РБ-тетрамеров определяется взаимодействием с нуклеарным фактором каппа В, в то же время С-РБ-мономер может связываться с клетками, гибнущими по типу апоптоза [7], что в данном случае объединяет направленность их действия.

Для запуска хронического генерализованного воспалительного процесса имеет значение хроматин, поскольку он выступает в качестве лиганда для С-РБ и так же, как С-РБ, связан с бактериальными полисахаридами и гликолипидами, с поврежденными мембранами и экспонированными ядерными антигенами, активирует систему комплемента, участвуя в процессах, происходящих во внеклеточном матриксе и формирующих фиброз [7], определяет особенности симптоматики и прогноз ХП.

С-РБ в разных формах и концентрациях осуществляет разные по характеру и течению физиологические и патологические реакции, что также объясняется особенностями генной регуляции [7], а именно, гомозиготных фенотипов ТТ, СС и гетерозиготного ТС. Так, в ответ на введение эндотоксина уровень ИЛ-6 в плазме повышается в 2 раза при фенотипе СС по сравнению с ТТ, хотя содержание ФНО- α повышается в 4 раза при введении патогена (по сравнению с исходными показателями). Примечательно, что концентрация С-РБ после инъекции эндотоксина повышается в большей степени при фенотипе ТТ. Таким образом, можно предположить, что генетически детерминированные особенности регуляции С-РБ определяют индивидуальные черты воспаления при воздействии повреждающих факторов.

Для понимания причины различной интенсивности ССВО, хронической воспалительной реакции важным является факт активации клеток рыхлой соединительной ткани пропорционально концентрации С-РБ (вторичного медиатора воспаления) в плазме крови, что реализует клинику ССВО [7]. Можно предположить, что для активации большого количества функционально различных клеток и процессов синтеза регулирующее влияние С-РБ можно считать неспецифическим феноменом общей биологии, подобно процессам свободнорадикального окисления.

С-РБ-пентамер и нео-С-РБ обладают сходной провоспалительной активностью, которая может быть реализована разными механизмами (быстрыми и медленными). Напрашивается вывод — именно связывание С-РБ (вторичного медиатора) клетками является условием действия первичных провоспалительных цитокинов, причем С-РБ активирует ИЛ-8 быстрее в 3 раза, чем С-РБ-пентамер [7]. Одновременно он способен предотвратить ингибирование NO-синтазы, инициируемое ФНО- α , то есть продолжить процесс перекисидации. По данным V. Parceri и соавт. (цит. по [7]), С-РБ не только трансформирует действие первичных медиаторов, усиливая хемотаксис, но и самостоятельно активирует клетки моноцитарного эндотелия. Запустив цитокиновый каскад воспаления, он способен дополнительно стимулировать или поддерживать воспалительный процесс в ПЖ.

Таким образом, С-РБ обладает многофункциональной способностью обеспечивать различные варианты течения ССВО, в том числе воспалительные реакции при ХП. В связи с этим естественно предположить, что до тех пор, пока при ХП продолжается воспалительный процесс (особенно хронический, вялотекущий), С-РБ будет

обеспечивать искаженно протекающий энергетический обмен всех клеток, способствуя развитию ангиогенеза как заключительной фазы ответа на повреждение.

Различные по физико-химическим свойствам формы С-РБ можно рассматривать в качестве

триггерных механизмов соответствующих стадий единой биологической реакции воспаления, репарации и ангиогенеза, которые и определяют соответствующие варианты течения ХП и, по-видимому, должны определять терапевтическую тактику.

Список литературы

1. Глумчер Ф.С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения // Мистецтво лікування.— 2004.— № 8.— С. 4—8.
2. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П. Постоянные магнитные поля и их применение в медицине.— К.: Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Центр Интернациональ-Украина, 2006.— 308 с.
3. Жуков Н.А., Жукова Е.Н., Афонасьева С.Н. Клинические формы хронического рецидивирующего панкреатита и их патогенетические особенности // Актуальные проблемы теории на рубеже веков: Сб. науч. тр.— Омск, 2001.— С. 54—58.
4. Казначеев В.П. Биоинформационная функция естественных электромагнитных полей.— Новосибирск: Наука, 1985.— 181 с.
5. Ротар О.В., Сидорчук Г.Й., Дейнека С.Є. та ін. Мікрофлора слизової оболонки дистальних відділів тонкої кишки в кустпериментальних тварин із гострим деструктивним панкреатитом // Вестн. Клуба панкреатологов.— 2009.— № 4 (5).— С. 46—48.
6. Титов В.Н., Осипов С.Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот.— М., 2003.— 168 с.
7. Титов В.Н. С-реактивный белок — вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа // Клин. лаб. диагностика.— 2008.— № 6.— С. 3—13.
8. Христич Т.Н. Хронический рецидивирующий панкреатит в период острой атаки и синдром системного воспалительного ответа: патогенетические и клинические аспекты // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 4 (48).— С. 14—17.
9. Frossard J.L. Activation peptide (TAP) in acute pancreatitis: from pathophysiology to clinical usefulness // J. Pancreas (Online).— 2001.— Vol. 2, N 2.— P. 69—77.
10. Gloor B., Blinman T.A., Rigberg D.A. et al. Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats // Pancreas.— 2000.— Vol. 21.— P. 414—420.
11. Mae-Wan Ho, David P. Knight. The acupuncture system and the liquid crystalline collagen fibres of the connective tissues liquid crystalline meridians // Am. J. Complementary Med. (in press)/ Режим доступу <http://www.i-sis.org.uk/lcm.php>.

Т.М. Христич

Хронічний панкреатит: можливі механізми розвитку і хронізації

Оглядова стаття присвячена ролі С-реактивного протеїну у формуванні синдрому системної запальної відповіді з хронічним перебігом. Наведено можливі механізми участі різного за формою та структурою С-реактивного протеїну у хронізації панкреатиту.

T.M. Khristich

The chronic pancreatitis: possible mechanisms of progression and chronicity

The article reviews the role of C-reactive protein in the formation of the systemic inflammatory response with chronic course. The possible mechanisms of participation of C-reactive protein with different forms and structure of in the pancreatitis chronicity have been presented.

Контактна інформація

Христич Тамара Миколаївна, д. мед. н., проф. кафедри
58029, м. Чернівці, вул. Суворова, 6, кв. 7
Тел. (03722) 3-22-48. E-mail: difess@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 12 листопада 2010 р.