

СХІДНОЄВРОПЕЙСЬКИЙ ЖУРНАЛ ВНУТРІШНЬОЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

ВОСТОЧНОЕВРОПЕЙСКИЙ ЖУРНАЛ
ВНУТРЕННЕЙ И СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

THE EAST EUROPE JOURNAL
OF INTERNAL AND FAMILY MEDICINE

Засновники

Харківська медична академія післядипломної освіти,
Харківська обласна організація «Асоціація лікарів
загальної практики — сімейної медицини»

Рекомендовано до друку

Вченою радою
Харківської медичної академії післядипломної освіти
(Протокол N2 от 04.03.2021 р.)

Заснований у 2014 року

Виходить 2 рази на рік

Свідоцтво про державну реєстрацію

друкованого засобу масової інформації
серія KB 322107-12007117 від 25.03.2016 р.

Науково-практичний журнал з дистанційної освіти

Журнал внесено в міжнародні наукометричні системи: Cross Ref, Index Copernicus, Academic Resource Index, WorldCat, Scientific Indexing Services, DRJI, ROAD, Citefactor, Open Academic Journals Index, Global Impact Factor, ESCI, Universal Impact Factor, Science Index, Google Scholar, база даних «Наукова періодика України».

Відповідальний секретар Двояшкіна Ю.І., Ю.К. Сікало

Заст. відповідального секретаря

Хоменко Л.О., Журавльова А.К., Н.А. Лопіна

Розробники та модератори сайту журналу

Н.А. Лопіна, Т.А. Рогачова

Дизайн обкладинки В.В. Кулик

Комп'ютерна верстка О.А. Ільїна

Ум. друк. арк. 12,00.

Електронна адреса журналу:

<http://www.internalmed-journal.in.ua/>

Для кореспонденції: teraprevm@med.edu.ua

ФАКТ

Видавництво «ФАКТ»

61166, Харків, вул. Бакуліна, 11, оф. 2-26

Тел./факс: (057) 768-01-01

E-mail: publish_fakt@ukr.net

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3172 від 22.04.2008.

Виготовлено у ФОП В. Є. Гудзинський

Україна, 61072, м. Харків, вул. 23-го Серпня, 27.

Тел./факс: (057)340-52-26.

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань
України з медичних наук Додаток 1 до наказу N 409
від 17.03.2020 р.

Шеф-редактор

Корж О.М.

Головний редактор

Опарін О.А.

Заступники головного редактора

Журавльова Л.В., Лаврова Н.В.

Редколегія:

Алієв Д.А. (Азербайджан), Бабак О.Я., Біловол О.М.
Білоусова О.Ю., Благовещенська А.В., Бойко В.В.,
Болотна Л.А., Георгіянц М.А., Долуда С. М.,
Железнякова Н.М., Звягінцева Т.Д., Касьянова О.М.,
Корж М.О., Кочуєва М.М., Кочуєв Г.І., Краснокутський С.В.,
Марченко В.Г., Михайлов Б.В., Опарін А.Г.,
Пасієшвілі Л.М., Робак І.Ю., Скрипник І.М., Сосін І.К.,
Фадєєнко Г.Д., Фролова Т.В., Харченко Н.В., Хвисьюк М.І.,
Яременко О.Б.

Редакційна рада:

Абдулаєв Р.Я. (Харків), Алієв А.Д. (Азербайджан),
Березняков І.Г. (Харків), Баран Д. (Румунія), Більченко
О.В. (Харків), Бодня К.І. (Харків), Бука С. (Латвія),
Волосовець О.П. (Київ), Волошина О.Б. (Одеса),
Гарюк Г.І. (Харків), Гірка В.Д. (Харків), Грищенко
О.В. (Харків), Жаловага А.С. (Польща), Імонов М.С.
(Таджикистан), Калда Р. (Естонія), Козідубова
В.М. (Харків), Кокко С. (Фінляндія), Лабаш П.
(Словаччина), Літовченко Т.А. (Харків), Майкова Т.В.
(Дніпропетровськ), Матюха Л.М. (Київ), Немец Ю.
(Словаччина), Ніколенко Є.Я. (Харків), Орновський
М. (Польща), Орловський В.Ф. (Суми), Пархоменко
Л.К. (Харків), Сабіров Д.М. (Узбекистан), Салакс Ю.
(Латвія), Сенаторова Г.С. (Харків), Сергієнко О.І. (Харків),
Сидорчук Л.П. (Чернівці), Хімійон Л.В. (Київ),
Шадманов А.К. (Узбекистан), Шамсієв А.М. (Узбекистан),
Швець О.В. (Київ), Шекера О. Г. (Київ)

ПИТАННЯ ОНКОЛОГІЇ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Emil Mukhtarov*
Effectiveness of interferon therapy in time of in-situ primary renal cell carcinoma: first results. 73
- И.В. Бобина, к.мед.н. В.И. Кравцова*
Владимир Викторович Бобин: ученый — анатом, педагог, представитель врачебной династии. 76

ПИТАННЯ КОМОРИДНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Ас. О.Є. Ніколенко, д.б.н. С.Б.Павлов, проф. О.М. Корж*
Рівні основного фактору росту фібробластів та сульфатованих глікозоаміногліканів в обміні сполучної тканини при пролапсі мітрального клапану та цукровому діабеті 1 типу. 83

ПИТАННЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Талыблы А.А., Алиева Э.М., Курбанова Ф.А., Мустафаева И.Р., Исмаилова А.Дж., Амирасланова Ш.З.*
Выраженность клинических проявлений и значение витамина Д в развитии синдрома гиперандрогении в периоде полового созревания. 88

ПИТАННЯ ІСТОРІЇ МЕДИЦИНИ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Доц. Г.Л. Демочко, О.В. Чернуха*
Д. К. Заболотный як один з фундаторів вітчизняної мікробіологічної школи: діяльність вченого на посаді голови ВУАН. 93

ПИТАННЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ. ОГЛЯД

- Ас. Д. Пильов*
Значення васпіну у зовнішній та внутрішній секреторній діяльності підшлункової залози. 96

ПИТАННЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ. СИМПОЗИУМ

- Проф. Т.Д. Звягінцева, А.В. Ярошенко*
Біологічна діагностика запальних захворювань кишечника: поточні ідеї і майбутні досягнення. 103
- Доц. М. С. Бринза, ас. К. Г. Уварова*
Питання ведення запальних захворювань кишечника на етапі первинної ланки надання медичної допомоги. 109

ПИТАННЯ КОМОРИДНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Гаджибабировва Лала Мехман*
Оптимизация диагностики доклинической дисфункции почек при артериальной гипертензии и ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа. 116
- Доктор философии Т. И. Вьюн, к.мед.н. С. В. Вьюн, к.мед.н. А. Б. Андруша, ас. А. С. Марченко*
Проблема остеопороза в общей врачебной практике: распространенность, факторы риска, генетические предикторы. Роль хронического панкреатита и гипертонической болезни в формировании вторичного остеопороза. 121
- Prof. O.A. Oparin, O.M. Maliar, Yu.G. Fedchenko*
Features of the clinical course and motor-secretory disorders in gastroesophageal reflux disease in overweight patients. 127

ЮВІЛЕЇ

- Константин Константинович Васильев
(К 70-летию со дня рождения). 131
- Академік НАМНУ Л.А. Пиріг І ВУЛГ. 133

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

- Банк тестів. 135

THE QUESTION OF THE ONCOLOGY. THE ORIGINAL STUDY

- Emil Mukhtarov*
Effectiveness of interferon therapy in time of in-situ primary renal cell carcinoma: first results. 73
- I. V. Bobina, V. I. Kravsova*
Vladimir Viktorovich Bobin: scientist — anatomist, teacher, representative of the medical dynasty. 76

THE QUESTION OF THE COMORBID PATHOLOGY. THE ORIGINAL STUDY

- Ass. E.E. Nikolenko, PHD S.B. Pavlov, prof. A. N. Korzh*
Levels of fibroblast growth factor and sulfated glycosoaminoglycans in connective tissue metabolism in patients with mitral valve prolapse and type 1 diabetes mellitus. 83

THE QUESTION OF THE ENDOCRINOLOGY. THE ORIGINAL STUDY

- Talibli A.A., Aliyeva E.M., Kurbanova F.A., Mustafayeva I.R., Ismayilova A.C., Amiraslanova Sh.Z.*
The severity of clinical changes and the importance of vitamin D in the development of hyperandrogenism syndrome during puberty. 88

THE QUESTION OF THE HISTORY OF MEDICINE. THE ORIGINAL STUDY

- PHD H. Demochko, O. Chernukha*
D. K. Zabolotny as the one out of the founders of the domestic microbiological school: activity of the scientist at the head of all-ukrainian academy of SCIENCES. 93

THE QUESTION OF ENDOCRINOLOGY. REVIEW

- PHD D. Pylov*
The importance of vaspin in external and internal secretory activity of the pancreas. 96

THE QUESTION OF THE GASTROENTEROLOGY. SYMPOSIUM

- Prof. T.D. Zvyagintseva, A.V. Yaroshenko*
Biological diagnosis of inflammatory bowel disease: current ideas and future achievements. 103
- PHD M. Brynza, as. K. Uvarova*
Issues of inflammatory bowel disease management in primary care. 109

THE QUESTION OF THE COMORBID PATHOLOGY. THE ORIGINAL STUDY

- Radiologist, Hajibabirova Lala Mehman*
Optimization of the diagnosis of preclinical renal dysfunction in arterial hypertension and its combination with type 2 diabetes mellitus. 116
- PHD T. Viun, PHD S. Viun, PHD A. Andrusha, as. A. Marchenko*
The problem of osteoporosis in general medical practice: prevalence, risk factors, genetic predictors. Role of chronic pancreatitis and hypertensive disease in the formation of secondary osteoporosis. 121
- Prof. O.A. Oparin, O.M. Maliar, Yu.G. Fedchenko*
Features of the clinical course and motor-secretory disorders in gastroesophageal reflux disease in overweight patients. 127

ANNIVERSARIES

- Konstantin Konstantinovich Vasiliev
(To the 70th anniversary of his birth). 131
- Academician of the NAMSU LA Pyrih and the VULT. 133

DISTANCE EDUCATION

- Bank of tests. 135



Ас. Д. Пильов

Харківській національний медичний університет
Кафедра внутрішньої медицини №3 та ендокринології

Значення васпіну у зовнішній та внутрішній секреторній діяльності підшлункової залози

Підшлункова залоза (ПЗ) є одним з найбільш багатифункціональних органів травної системи [1]. Цей орган має складну багатокомпонентну систему регуляції секреторної активності, пов'язану з рівнем гормонів травного тракту та структурними змінами тканини ПЗ. Зовнішньо- та внутрішньосекреторна частини ПЗ знаходяться в тісному взаємозв'язку і впливають одна на одну в процесі функціонування ПЗ в цілому. Отже, недостатність однієї з функцій може призвести до недостатності іншої [2,3]

Зовнішньосекреторну функцію ПЗ оцінюють за кількісним і якісним складом підшлункового соку, який є продуктом ацинарної секреції ферментів і протокової секреції. Ці порушення визначаються як зовнішньосекреторна панкреатична недостатність. У хворих на хронічний панкреатит (ХП) найчастіше виявляється зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, зумовлена зменшенням маси екзокринної паренхіми ПЗ, яка функціонує, унаслідок її атрофії та фіброзу [4].

Секреторна активність ПЗ має важливе значення в травленні та гомеостазі глюкози [5,6]. Анатомічний та фізіологічний взаємозв'язок зовнішньо- та внутрішньосекреторної частин ПЗ обумовлює розвиток зовнішньосекреторної недостатності ПЗ при ЦД [7]. За сучасними уявленнями зовнішньосекреторна панкреатична недостатність у пацієнтів з ЦД має важливе клінічне значення, оскільки може спричинювати несприятливі клінічні наслідки, істотно погіршувати якість життя та ускладнювати перебіг хвороби [8]. Дослідження останніх років свідчать, що при ЦД частота виникнення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ різного ступеня тяжкості, за різними даними, коливається від 15 до 63% [9].

Гормонально-метаболічні порушення при ЦД можуть призвести до змін паракринних адаптаційно-

трофічних впливів інсуліну й інших гормонів, а також нейротрансмітерів на зовнішню секрецію ПЗ, у фіналі яких розвивається зовнішньосекреторна панкреатична недостатність [10]. R. Chandra, R. A. Liddle [11] повідомили про зв'язок тривалості ЦД зі збільшенням ймовірності розвитку недостатності ПЗ. Це підтверджено й іншими дослідженнями, у яких зазначена кореляція інсулінової недостатності з тривалістю захворювання: у пацієнтів, які хворіють на ХП понад 4 роки, порушується толерантність до глюкози, за таких обставин у 40% хворих розвивається ЦД. Через 10–12 років спостерігалось збільшення кількості хворих на ЦД до 90% [12,13]. Водночас інші автори заперечують цю залежність [14].

При ЦД 2-го типу (ЦД-2) в патогенезі зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності ПЗ беруть участь механізми, які є наслідком метаболічного синдрому. ХП у поєднанні з ожирінням і ЦД-2 переважно зустрічається у пацієнтів молодого віку, знижує якість життя, працездатність та вимагає значних матеріальних витрат на діагностику та лікування.

Нерідко у хворих на ХП відзначають абдомінальне ожиріння, яке сприяє загостренню хронічного запального процесу в ПЗ, водночас обтяжує перебіг коморбідних захворювань, ускладнює і погіршує результати лікування. Відомо, що в світі 312 млн осіб страждають на ожиріння, яке здебільшого супроводжується гіперліпідемією, атеросклерозом, що сприяє розвитку жирової інфільтрації ПЗ, панкреатиту та ЦД-2 [15]. Отже, ХП при ЦД-2 спричинюють гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, які розвиваються внаслідок надлишкової маси тіла, ожиріння, гіперглікемії та гіперліпідемії [16]. У хворих на ожиріння збільшується кількість вільних жирних кислот, які надходять до ПЗ, відбувається

накопичення ліпідів усередині панкреатоцитів та розвиток стеатозу ПЗ [17].

Перебіг ХП у 11% випадків ускладнюється ЦД, водночас хворі з надлишковою масою тіла вірогідно частіше хворіють на ХП [18]. Зазначено вплив вірогідних чинників формування ХП при ЦД-2, як то: надлишкової маси тіла, ожиріння, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності (ІР). Дані досліджень свідчать про наявність дисліпідемії при поєднаному перебігу ХП та ЦД-2 та їх зв'язок з іншими компонентами метаболічного синдрому [19].

Спеціалісти відзначають патологічний зв'язок ЦД і ХП, який полягає в тісному функціональному поєднанні ендо- та екзокринної паренхіми ПЗ, зменшенні глікемії при замісній ферментній терапії мікрокапсульованим панкреатином, кореляції секреції інсуліну з концентрацією панкреатичних ферментів у крові, посиленні ангіопатії мікроциркуляторних порушень при ХП [4].

Наведено дані щодо особливостей клінічного перебігу ЦД на тлі ХП та клінічних виявів ХП на тлі ЦД-2 залежно від фенотипу, коли зовнішньосекреторна недостатність ПЗ розвивалася значно частіше у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням [20].

Клініцисти зазначають, що певні ланки патогенезу ЦД-2 (оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, зміни ліпідного та цитокінового спектру крові, коагуляція та фібриноліз) пов'язані з функціональним станом ПЗ [21].

Через набряк ПЗ та інгібувальний вплив трипсину на продукцію інсуліну розвивається транзиторна гіперглікемія [22]. При гіперінсулінемії, що є наслідком ІР, у крові протягом певного часу вміст глюкози підтримується у межах норми за умови здатності клітин острівцевого апарату адекватно реагувати на гіперглікемію. Проте поступальний фіброз ПЗ та запальні й дегенеративні зміни при ХП спричиняють виникнення секреторної недостатності, зменшують кількість β -клітин острівців Лангерганса, знижують секрецію інсуліну з подальшим розвитком порушення толерантності до глюкози та ЦД-2.

Прогресування ХП спричинює розвиток атрофії залозистої тканини, заміщення клітинних елементів паренхіми ПЗ сполучної тканини, фіброз ПЗ, який розвивається через накопичення колагену та інші протеїни позаклітинного матриксу [23]. Ідентифікація важливих регуляторів фіброзу ПЗ значно сприяла розумінню клітинної та молекулярної основи його патогенезу. Вчені звернули увагу на участь панкреатичних зірчастих клітин (pancreatic stellate cells, PaSCs) або панкреатичних міофібробластів, у цьому процесі [24]. PaSCs складають 4% усіх клітин ПЗ здорової людини, забезпечуючи структуру базальної мембрани та підшлункового епітелію [25]. Проте при розвитку ХП PaSC трансформуються в активовані або «міофібробластний» стан, продукуючи колаген та інші білки позаклітинного матриксу, які спричинюють фіброз. Прозапальні цитокіни IL-1 β , IL-6, фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та оксидативний стрес сприяють активації PaSCs та продукуванню ними колагену та фібронектину [24]. При ХП унаслідок

док стійкої активації PaSCs і панкреатичного фіброзу через постійну стимуляцію PaSCs профібrogenними стимулами та повторні епізоди пошкодження тканин ПЗ може розвинути органна недостатність [25]. Структурні та функціональні зміни ПЗ можуть відбуватися внаслідок атеросклеротичних пошкоджень. Судинні ураження атеросклеротичного походження в острівцях ПЗ спричинюють зменшення циркуляції крові, розвиток гіпоксії зі зниженням функцій β -клітин. Острівці зазнають структурних змін, що супроводжується появою гіаліноза та втратою β -клітин. D. Rosso et al. [26] звернули увагу на потовщення та стеноз артеріол ПЗ, яке спостерігалось у 87,5% хворих на ЦД, ураження острівців Лангерганса — у 50%.

За повідомленням L. Gullo et al. [27], хворі на ХП мають більш часті ураження серцево-судинної системи. Вчені висловили припущення щодо можливості ХП сприяти розвитку таких уражень. Деякі автори пов'язують серцево-судинні події із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ [28].

Спеціалісти зазначають роль ураження ПЗ з одночасною патологією печінки та жовчовивідних шляхів у патогенезі ЦД. Печінка бере участь у підтриманні вуглеводного гомеостазу, що визначає її участь у розвитку ІР і допомагає зрозуміти механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) при ЦД, з одного боку, а з іншого — розвиток ЦД при НАЖХП. Маючи спільні ланки патогенезу, зазначені захворювання можуть водночас бути чинником ризику розвитку один одного. ЦД і НАЖХП взаємодіють через специфічні ланки патогенезу, проте незрозуміла послідовність асоціативних механізмів, мало вивчена проблема НАЖХП у хворих на ЦД. Припускають, що надмірне накопичення вільних жирних кислот і тригліцеридів при стеатозі печінки при НАЖХП призводить до пошкодження сигнальних шляхів інсуліну — розвитку ІР і, отже, до порушення метаболізму, що є причиною розвитку ЦД [29]. НАЖХП одночасно з іншими чинниками ризику (ожирінням, периферичною ІР, метаболічним синдромом) може бути предиктором розвитку ЦД. Водночас периферична ІР запускає процеси надлишкового синтезу й акумуляції вільних жирних кислот у гепатоцитах і створює умови для розвитку стеатозу печінки, а «жирна» печінка стає вразливою до оксидативного стресу, ліпотоксичності тощо, що спричинює пошкодження гепатоцитів, запалення та фіброз [30].

Отже, розвитку ЦД сприяє стеатоз печінки та стеатогепатит. Пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом і ЦД більш схильні до ризику розвитку фіброзу, який зазначають приблизно у 50% випадків [31]. Проведені дослідження показали, що ЦД-2 є незалежним чинником ризику виникнення та прогресування фіброзу та підвищеної смертності пацієнтів з НАЖХП [32, 33]. Проте нещодавно предметом досліджень стала підшлункова жирова інфільтрація. Відомі роботи, які довели, що неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози (НАЖХПЗ) має патогенетичне значення в розвитку ЦД-2 [34].

На відміну від печінки, де накопичення тригліцеридів відбувається здебільшого всередині клітини, стеатоз ПЗ накопичується в тканинах і призводить до збільшення кількості адипоцитів [35]. Значення внутрішньоклітинних або позаклітинних тригліцеридів не доведено, проте внутрішньоклітинні ліпіди можуть спричинити ліпотоксичність, отже пошкодження острівцевих або ацинарних клітин ПЗ. Установлені механізми, які можуть призвести до накопичення жиру в ПЗ: загибель ацинарних клітин через різні причини (вірусні інфекції, зловживання алкоголем, захворювання печінки) і накопичення жиру, пов'язане з ожирінням і ЦД-2.

Експериментальними дослідженнями підтверджено, що найважливішим чинником ризику розвитку НАЖХПЗ є ожиріння [36]. Подальші дослідження на популяціях понад 1 тис. пацієнтів виявили, що вік, чоловіча стать, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, споживання алкоголю, активність ліпази з низькою сироваткою є чинниками ризику розвитку НАЖХПЗ [37]. У роботах останніх років було виявлено, що іспанці та європейці зазнають вищого ризику розвитку інфільтрації ПЗ проти афроамериканців. Це дало підставу висловити припущення щодо етнічної приналежності як незалежного чинника ризику розвитку панкреатичного стеатозу [38]. У випадку афроамериканців визначити ІР можна шляхом вимірювання фракції ПЗ, проте цей показник не визначається з такою ж точністю для латиноамериканців [39]. Усе це дає підставу для подальших досліджень.

Оскільки острівці ПЗ мають провідне значення в метаболізмі глюкози, вчені намагаються з'ясувати, чи є панкреатичний стеатоз чинником ризику ЦД-2. Дослідження *in vitro* на тваринах показали, що розвитку НАЖХПЗ може сприяти β -клітинна ліпотоксичність і ліпоапоптоз з подальшою втратою функції [40]. Проте відомості щодо клінічних досліджень досить суперечливі.

На підставі даних МРТ і тестів на толерантність до глюкози виявлено негативну кореляцію панкреатичного жиру з параметрами функції β -клітин в осіб без діабету [41]. Інші вчені виявили такі ж зв'язки у пацієнтів з порушеним метаболізмом глюкози [42]. Зовсім недавно С. Della Corte et al. [43] показали позитивну кореляцію між наявністю НАЖХПЗ і резистентністю до інсуліну у дітей. Разом з тим два дослідження, проведені з використанням гіперглікемічного тесту, не виявили ніякого зв'язку між кількістю жиру ПЗ і функцією β -клітин у пацієнтів з порушенням метаболізму глюкози [44]. Можливо припустити виникнення цих розбіжностей через використання різних методів оцінки стану ПЗ.

Ще більш неоднозначними були дані повномасштабних досліджень ЦД-2. Так, М. Е. Tushuizen et al. [41] не виявили жодного зв'язку між панкреатичним жиром і дисфункцією β -клітин у пацієнтів з ЦД. Це може вказувати на те, що причиною подальшого порушення β -клітин після виникнення ЦД-2 є інші чинники. Проте І. Lingvay et al. [45] виявили у пацієнтів з ЦД-2 більш високий вміст жиру в ПЗ, проти пацієнтів без ЦД-2.

Y. Saisho et al. [46], використовуючи дані комп'ютерної томографії 1 721 пацієнта без ЦД-2 і 165 пацієнта з ЦД-2, спостерігали, що рівень жиру в ПЗ не був значно збільшений у групі з ЦД-2. Незважаючи на збільшення інтересу до цієї проблеми, в доступній літературі ми знайшли лише одне п'ятирічне ретроспективне когортне дослідження панкреатичного стеатозу при ЦД-2, проведене Н. Yamazaki et al. [47]. За відомостями вчених, панкреатичний стеатоз на вихідному рівні був пов'язаний зі збільшенням захворюваності на ЦД-2 при однофакторному аналізі. Проте асоціація зникла після коригування на потенційні чинники: вік, стать, індекс маси тіла, патологія печінки та споживання алкоголю. Це свідчить, що стеатоз ПЗ, ймовірно, не є незалежним чинником ризику для ЦД-2. Відзначимо, що це дослідження мало деякі обмеження: по-перше, не підтверджено отримані при дослідженні дані іншими дослідженнями у популяціях, відмінних від населення Японії; по-друге, учасниками дослідження були особи середнього віку ($51 \pm 9,8$ років), а період спостереження був відносно коротким - 5 років. Отже, статистична потужність дослідження була недостатньою для виявлення асоціації у цій підгрупі з відносно низьким рівнем ризику. Тому додаткові дослідження з більш тривалим спостереженням в інших етнічних групах заслуговують підтвердження клінічної значущості НАЖХПЗ при ЦД-2.

R. Catanzaro et al. [48] представили гіпотези дисфункції β -клітин при панкреатичному стеатозі: 1) підвищена кількість тригліцеридів у β -клітинах ПЗ може спричинити їх дисфункцію, за такої умови ймовірно, цьому буде сприяти механізм ліпотоксичності, принаймні, у пацієнтів з уже ослабленим метаболізмом глюкози; 2) негативна паракринна дія адипоцитів на β -клітини; 3) НАЖХПЗ і ЦД-2 є наслідком ожиріння. Більшість авторів підтримують останню теорію, але проблема вимагає проведення подальших досліджень.

Останнім часом відзначається інтерес щодо значення адипокінів у розвитку та прогресуванні поєднаної патології ХП, ЦД-2 та ожиріння.

Васпін є новим адипоцитокіном з групи серпінів, для яких властивим є зменшення протеазної активності, участь у метаболізмі та транспорті гормонів, пригнічення запального каскаду, регуляція згортання крові та ангіогенезу [49]. Секрецію васпіну виявлено в шкірі, гіпоталамусі, печінці, острівцях ПЗ, шлунку [50].

Васпін уперше ідентифікували в огрядних шурів. Він значно поліпшував толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну у тварин з ожирінням, спричиненим дієтою, та було висловлено припущення, що васпін має потенційну інсулін-сенсibiliзаційну дію [51]. У піддослідних тварин після ін'єкції васпіну знижувався рівень глюкози упродовж 6 днів і понад [52].

Експресія мРНК васпіну була виявлена в клітинах вісцеральної та підшкірної жирової тканини людини [53]. Нещодавні дослідження також виявили, що експресія генів васпіну в жировій тканині людини та рівень васпіну, що циркулює, були позитивно

пов'язані із захворюваннями, які спричинені ожирінням і ЦД-2 [54]. Крім того, вказується, що васпін має певне значення в адипоінсулярній осі та може бути пов'язаний із резистентністю до інсуліну в осіб з ожирінням, зокрема пацієнтів з ЦД-2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986225/> - rone.0094763-Tan1. Виходячи з цього, зроблено припущення щодо участі васпіну в метаболізмі глюкози та розвитку ЦД-2 у людини [55].

Було виявлено, що концентрація васпіну збільшується з віком незалежно від статі та позитивно корелює з ІР. Середній рівень васпіну (нг/мл) в крові у віці 19—35 років становить $1,01 \pm 2,25$, у віці 36—50 років — $1,67 \pm 2,95$, у віці 51—65 років — $2,05 \pm 3,46$, у віці 66—80 років — $2,40 \pm 3,06$. При ожирінні та ЦД-2 рівень васпіну істотно підвищується, причому ступінь цього підвищення залежить від тяжкості метаболічного розладу та ступеня ІР [56].

Проте вплив васпіну на функцію β -клітин ПЗ і пов'язані з цим механізми до кінця не вивчені.

Відомо, що ІР і дисфункція острівцевих β -клітин є основними патофізіологічними ознаками ЦД-2. Острівцеві β -клітини виконують подвійну функцію в регуляції рівня глюкози в крові: вони секретують інсулін і одночасно інсулін регулює їх функціонування. Фосфорилування тирозину IRS-2, як основного регулятора сигнального шляху інсуліну, може активувати сигнальний шлях фосфатиділінозитол-3-кінази/протейнінази В (PI3K/Akt). Потім Akt регулює активацію багатьох субстратів і сприяє зростанню і проліферації клітин шляху активації mTOR-сигнального шляху [57]. Отже, будь-які перешкоди на шляху передачі сигналів інсуліну PI3K/Akt призведуть до ІР острівців β -клітин і зниження функції β -клітин. Крім того, тривала активація mTOR може активувати залежну p70S6K негативного зворотного зв'язку, що призводить до збільшення фосфорилування серину IRS і зменшення регулювання PI3K/Akt, який бере участь у резистентності до інсуліну [58].

Відомо про патогенетичне значення запалення у виникненні ЦД-2: фактори запалення прискорюють прогрес ІР. Нещодавні дослідження показали, що запалення острівців патогенетично спричинюють недостатність β -клітин при ЦД-2.

Крім того, NF- κ B є ключовим регулятором активації та виникнення хронічної запальної відповіді [59]. Активація NF- κ B є ключовою подією в патогенезі діабету та пов'язаних з ним ускладнень, водночас залишаючись внутрішньоклітинною мішенню для гіперглікемії та гіперліпідемії, фосфорилування інгібітора I κ B [60], основним регуляторним етапом активації NF- κ B. Кіназа I κ B (IKK) має вирішальну роль у фосфорилуванні інгібірувального κ B (I κ Bs).

Водночас IKK є сериною кіназою рецептора інсуліну й IRS1, які можуть активувати фосфорилування IRS1-Ser307 та призводити до ІР. Дослідження показали, що гальмування активності IKK β може поліпшити резистентність до інсуліну [61].

За даними літератури васпін має протизапальну дію, може пригнічувати активацію NF- κ B, опосередковану прозапальними цитокінами, захищаючи ендотеліальні клітини судин унаслідок пригнічення запалення [62].

Liu S et al. [63] провели експериментальне дослідження впливу васпіну на сигнальний шлях інсуліну IRS/PI3K/Akt і запальний сигнальний шлях NF- κ B з метою поліпшення функції секреції β -клітин ПЗ, резистентності до інсуліну та зменшення запалення острівців Лангерганса. Вчені виявили, що васпін може послаблювати резистентність до інсуліну острівцевих β -клітин за допомогою сигнального шляху інсуліну IRS-2/PI3K/Akt/mTOR/p70S6K і пригнічувати запалення β -клітин ПЗ через сигнальний шлях NF- κ B, захищаючи β -клітини від ушкодження та поліпшуючи функції β -клітин. Вчені виявили, що васпін стимулює функцію секреції панкреатичних β -клітин через шлях запального сигналу NF- κ B. Крім того, тест на гіперглікемію виявив, що васпін значно поліпшував функцію острівцевих β -клітин у щурів, які отримували раціон з високим вмістом жиру. Отже, крім поліпшення чутливості до інсуліну, васпін також поліпшує секрецію інсуліну острівцевих β -клітин.

Узагальнюючи, можна стверджувати, що результати цього дослідження стали експериментальною основою для подальшого вивчення васпіну як потенційного інсулін-сенсibiliзуючого та протизапального засобу для острівцевих β -клітин.

Висновок.

Нині відзначено зростання захворюваності на хронічний панкреатит, а також його тяжкі ускладнення, нерідко пов'язані з інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, порушенням толерантності до глюкози та цукровим діабетом 2 типу. Водночас ожиріння, дисліпідемія сприяють порушенню функцій підшлункової залози. Проте, питання коморбідності хронічного панкреатиту та цукрового діабету 2 залишаються ще недостатньо розробленими.

Існує кореляція між рівнем васпіну, розвитком резистентності до інсуліну, цукровим діабетом 2 типу та хронічним панкреатитом. Отже, можна висловити припущення щодо інформативності васпіну як біомаркера для діагностики зазначених захворювань і прогнозування результату лікування. Вивчення ефектів і механізмів дії васпіну є основою для визначення нових мішеней для терапії цукрового діабету та хронічного панкреатиту як поодиночі, так у поєднанні.

Список використаної літератури

- Gubergrits NB, Kazyulin AN. *Metabolicheskayaaya pankreatologiya*. Donetsk: Lebed; 2011. 514 s.
- DeSouza SV, Singh RG, Yoon HD, Murphy R, Plank LD, Petrov MS. Pancreas volume in health and disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 12(8): 757-766.
- Daminova1 LT, Muminova SU. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency (review of literature). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2018; 1: 116-119.
- Maev IV, Kazyulin AN, Kucheryavyj YuA. *Hronicheskij pankreatit*. Moskva: Medicina; 2005. 504 s.
- Komissarenko IA. Polimorbidnost i metabolicheskij sindrom u pozhilyh. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2009; 1: 29-38.
- Gubergric NB, Fomenko PG, Kolkina VYa. Vneshnesekretornaya nedostatochnost podzheludochnoj zhelezy pri sahnarnom diabete. *Vestnik Kluba pankreatologov*. 2015; 2: 8-14.
- Ferrer R, Medrano J, Diego M, Calpena R, Graells L, Moltó M, et al. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo/ *Int J Pancreatol*. 2000; 28 (1): 67-75.
- Sasson A, Rachi E, Sakhneny L, Baer D, Lisnyansky M, Epshtein A, et al. Islet Pericytes Are Required for β -Cell Maturity. *Diabetes*. 2016; 65(10): 3008-14.
- Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 595649.
- Mozheiko LA. Nfluence of diabetes mellitus on exocrine pancreas. Part 2. Morphofunctional changes of the exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016; 3: 18-23.
- Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013; 29(5): 517-22.
- Ismailov SI, Nazyrov FG, Azizov BA. Carbohydrate metabolism disorders in patients with chronic pancreatitis. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. 2014; 1: 25-28.
- Mozheiko LA. Nfluence of diabetes mellitus on exocrine pancreas. Part 1. Morphofunctional changes of the exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016; 1: 17-243.
- GPerfeckaja EV, Pits LO. Quality of life of patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; 3: 52-55.
- Lobanov MV. Saharnyj diabet na fone pankreatita. *Voennaya medicina*. 2017; 3: 123-130.
- Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig*. 2017; 8(6): 735-747.
- Pimanov SI. Pancreatic steatosis: occurs often, notes rarely. *Lechebnoe delo*. 2016; 2: 58-62.
- Kucheryavyj YuA, Maev IV, Kazyulin AN, Salmnikova EA, Sviridova AB, Ovlashenko EI., i dr. Ocenka trofologicheskogo statusa u bolnyh hronicheskim biliarnozavisimym pankreatitom v ramkah retrospektivnogo issledovaniya. *Rossijskij zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007; 1: 83.
- Zhuravleva LV, Shehovcova YuA. Izmeneniya lipidnogo profilya pri izolirovannom i sochetannom techenii hronicheskogo pankreatita i sahnarnogo diabeta tipa 2. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 5(105): 55.
- Shekhovtsova YuO. The peculiarities of the clinical manifestations of chronic pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 5(79): 81-86.
- Ivashkin VT, Shifrin OS, Sokolina IA. *Hronicheskij pankreatit i steatoz podzheludochnoj zhelezy*. Moskva: Literatura; 2012. 200 s.
- Gubergric NB., Lukashevich GM., Golubova OA. i dr. *Pankreatogennyj sahnarnyj diabet*. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2007; 6: 11-16.
- Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci*. 2017; 62(7): 1702-1712.
- Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, Zhang X, Yang L, Pirola RC, et al. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut*. 2011; 60: 238-246.
- Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, et al. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(3): 382-405.
- Rosso D, Carnazzo G, Giarelli L, Motta L, Mageri D. Atherosclerosis and pancreatic damage. *Arch Gerontol Geriatr*. 2001; 32(2): 95-100.
- Gullo L, Stella A, Labriola E, et al. Cardiovascular lesions in chronic pancreatitis. *Digest Dis Sci*. 1982; 27: P. 716.
- de la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Nieto-García L, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30156337/>.
- Vanjiappan S, Hamide A, Ananthakrishnan R, Periyasamy SG, Mehalingam V. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with cardiovascular disease. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12(4): 479-482.
- Bakulin IG, Sandler YuG, Vinnitskaya EV, Keiyan VA, Rodionova SV, Rotin DL. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 2: 59-65.
- Aijaz Ahmed MD, Ryan B, Perumpail M.D, Stephen A, Harrison M.D. High prevalence of hepatic fibrosis in the setting of coexisting diabetes and hepatic steatosis: A case for selective screening in the general population? *Hepatology*. 2016; 63(1): 20-22.
- Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Parker R, Koushiappi E, Mann J, Khan S, et al. Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care; a multi-disciplinary team approach to diagnosis and management. *QJM*. 2014; 107(1): 33-41.
- Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016; 65(8):1096-108.
- Guglielmi V, Sbraccia P. Type 2 diabetes: Does pancreatic fat really matter? *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34(2). doi: 10.1002/dmrr.2955.
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016, p. 1428-1441.
- Soeda J, Mouralidarane A, Cordero P, Li J, Nguyen V, Carter R, et al. Maternal obesity alters endoplasmic reticulum homeostasis in offspring pancreas. *J Physiol Biochem*. 2016; 72: 281-291.

37. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, Butler PC. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007; 20: 933-942.
38. Szczepaniak LS, Victor RG, Mathur R, Nelson MD, Szczepaniak EW, Tyer N, et al. Pancreatic steatosis and its relationship to β -cell dysfunction in humans: racial and ethnic variations. *Diabetes Care.* 2012; 35: 2377-2383.
39. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Hu HH, Nayak K, Esplana S, Liu T, et al. Ectopic fat deposition in prediabetic overweight and obese minority adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 1115-1121.
40. Zhao ZZ, Xin LL, Xia JH, Yang SL, Chen YX, Li K. Long-term High-fat High-sucrose Diet Promotes Enlarged Islets and β -Cell Damage by Oxidative Stress in Bama Minipigs. *Pancreas.* 2015; 44: 888-895.
41. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, van Waesberghe JH, Schindhelm RK, Mari A, Heine RJ, Diamant M. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2916-2921.
42. Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, Claussen CD, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26: 200-205.
43. Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Gigliioni E, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83: 656-662.
44. Chen DL, Liess C, Poljak A, Xu A, Zhang J, Thoma C, et al. Phenotypic Characterization of Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 4082-4091.
45. Lingvay I, Esser V, Legendre JL, Price AL, Wertz KM, Adams-Huet B, et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4070-4076.
46. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007; 20: 933-942.
47. Yamazaki H, Tsuboya T, Katanuma A, Kodama Y, Tauchi S, Dohke M, et al. Lack of independent association between fatty pancreas and incidence of type 2 diabetes mellitus: 5 year Japanese cohort study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1677-1683.
48. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(34): 7660-75.
49. Blüher M. Vaspinin obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine.* 2012; 41(2): 176-182.
50. Körner A, Neef M, Friebe D, et al. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children. *Int J Obes.* 2011; 35(4): 578-586.
51. Hida K, Wada J, Eguchiet J, al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 10610-10615.
52. Klötting N, Kovacs P, Kern M, et al. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia.* 2011; 54(7): 1819-23.
53. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 339(1): 430-6.
54. Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustun Y, et al. Serum vaspin and C-reactive protein levels in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(7): 491-5.
55. Tan BK, Heutling D, Chen J, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes.* 2008; 57: 501-1507.
56. Bozkurt Doğan Ş, Öngöz DF, Ballı U, et al. Levels of vaspin and omentin-1 in gingival crevicular fluid as potential markers of inflammation in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Oral Sci.* 2016; 58(3): 379-389.
57. Balcazar MN, Aguilar de Plata C. Role of AKT/mTORC1 pathway in pancreatic B-cell proliferation. *Colombia Médica.* 2012; 43(3): 235-243.
58. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al. Chronically increased S6K1 is associated with impaired IRS1 signaling in skeletal muscle of GDM women with impaired glucose tolerance postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(5): 1431-1441.
59. Goebeler M, Gillitzer R, Kilian K, et al. Multiple signaling path-ways regulates NF-kappaB-dependent transcription of the monocyte chemoattractant protein-1 gene in primary endothelial cell. *Blood.* 2001; 97(1): 46-55.
60. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18: 621-663.
61. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7(7-8): 1040-1052.
62. Liu S., Dong Y., Wang T., et al. Vaspin inhibited proinflammatory cytokine induced activation of nuclear factor-kappa B and its downstream molecules in human endothelial EAhy926 cells. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103(3): 482-8.
63. Liu S, Li X, Wu Y., et al. Effects of vaspin on pancreatic β cell secretion via PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways. *PLoS One.* 2017; 12(12): e0189722.