

КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Т. Н. Христинч

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова

хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, генерализованное хроническое малоинтенсивное воспаление, патогенез

Заболевания поджелудочной железы (ПЖ), в т. ч. хронический панкреатит (ХП) составляют не только гастроэнтерологическую, панкреатологическую, но и проблему всей внутренней медицины. Подтверждением значимости изучения данного вопроса является факт наличия в Европе до 3 млн пациентов с ХП. В общей структуре заболеваний органов пищеварения в Украине также увеличивается удельный вес ХП (10,5%), особенно количество случаев с первично-хроническим течением [36] и частыми обострениями. Участились случаи ХП, сопровождающиеся структурными изменениями, ассоциированными с экзо- и эндокринной недостаточностью ПЖ, значительным снижением качества жизни, развитием СД-2 типа и/или панкреатогенного генеза, опухолями ПЖ.

При рецидивирующем течении ХП в 30% развиваются ранние осложнения с летальностью в 5,1%, связанные не только с сочетанностью с заболеваниями гастродуоденобилиарной зоны, но и другой патологией внутренних органов, в частности, сердечно-сосудистой системы. Специалисты указывают на важность исследования коморбидности заболеваний и акцентируют внимание на том, что синтропические коморбидные поражения являются факторами, определяющими медицинскую тактику и прогноз, тем более, что на сегодня уже в подростковом возрасте и до 30 лет наблюдается множественность заболеваний [27]. У лиц молодого возраста увеличивается удельный вес ранних признаков метаболического синдрома, ожирения [38], развитие атеросклеротических процессов и доклинических форм ишемической болезни сердца (ИБС) [12].

Следовательно, данная проблема актуальна и приобретает значение при сочетанности заболеваний, характеризующихся значительной распространенностью и факторами развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. К таким можно отнести ХП, ИБС и хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Прогноз при ХСН остается неутешительным, т. к. летальность в течение 5 лет достигает 50%. Согласно литературным данным, ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка выявляется в 40–55% и чаще развивается на фоне эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и/или ИБС, причем при их сочетании риск возникновения и прогрессирования ХСН значительно повышается. Необходимо отметить, что сопутствующие ожирение, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность служат дополнительным фактором риска. Установлены особенности клинического течения изолированной ИБС и при сочетании ее с АГ. Изолированная ИБС

характеризуется тяжелой симптоматикой, снижением толерантности к физической нагрузке, степенью гипертрофии левого желудочка в большей степени, чем при ассоциации с АГ [20].

Среди общих этиологических факторов ХП, ИБС и ХСН значение приобретают табакокурение, злоупотребление алкоголем, микробный и немикробный факторы, несоблюдение здорового способа жизни (особенно недостаточная физическая активность). Согласно результатам исследований, проведенных Национальным институтом терапии имени Л. Т. Малой, в Украине недостаточность физической активности установлена у 38% мужчин и 54% женщин, она не зависит от возраста. Характерно, что даже у 50% лиц в возрасте 18–24 лет уровень физической активности недостаточный. Следовательно, в молодом возрасте формируется риск возникновения не только сердечно-сосудистых событий, но и заболеваний органов пищеварения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания желчевыводительной системы и ХП). Кроме того, актуальным остается выяснение механизмов коморбидности ХП, ИБС и ХСН. Одним из ключевых считается механизм хронической генерализованной малоинтенсивной воспалительной реакции (малой или достаточной интенсивности), определяющий прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных сосудах, тканях миокарда, ПЖ и сочетающийся с общебиологическим процессом реакции иммунной системы на повреждение. Она рассматривается с точки зрения патогенетического звена формирования коморбидности заболеваний, осложнений, в т. ч. фатальных сердечно-сосудистых.

Детальное исследование и изучение эпидемиологических данных может дать возможность разработать соответствующие способы лечения, профилактики, рекомендации относительно модификации факторов сердечно-сосудистого риска с учетом коморбидности данных заболеваний, в значительной мере способствовать предупреждению прогрессирования ХСН, осложнений ХП (ишемический панкреатит), ИБС.

Целью обзора литературы было показать клинико-патогенетические механизмы развития ХП в сочетании с ИБС и ХСН.

К общим патогенетическим звеньям развития и прогрессирования ХП, ИБС и ХСН можно отнести оксидативный [41], карбонильный и нитрозольный стрессы [26], хроническое малоинтенсивное воспаление [22], атерогенную дислипидемию (особенно гипертриглицеридемию) [4], инсулинорезистентность

[46], усиливающие развитие и персистенцию атеросклеротических процессов в сосудах [2]. Значение придают эндотелиальной дисфункции, ухудшающей микроциркуляцию [45] и гемостазиологические процессы [9], способствующие ишемизации и поддержанию тканевой гипоксии (с учетом механизмов хронического ДВС-синдрома).

Сочетание ИБС и ХП характеризуется более тяжелым течением, атипичным болевым синдромом, особенно в левой половине грудной клетки, создавая трудности в диагностическом процессе, определяя высокую летальность и позднюю адекватную терапию [16]. Абдоминальный болевой и диспепсический синдромы при этом ассоциируются с ангинозными приступами, утяжеляя течение и качество жизни больных [43]. Кроме того, нервно-рефлекторные болевые реакции и пищевая нагрузка в условиях существующей патологии ПЖ в большей степени снижают толерантность к физической нагрузке за счет висцеро-висцеральных рефлексов и патологической гемодинамической реакции [39]. Гипертрофия левого желудочка, повышение концентрации гомоцистеина в крови, липопротеида а, триглицеридов или фибриногена, наличие в организме возбудителей и маркеров воспаления, повышение уровня прокоагулянтов (плазминогена, VII фактора, ингибитора плазминогена I-го типа, фактора Виллибранда) являются также общими [28]. У больных с ХП в сочетании с ИБС [12] интенсивность протеолиза значительно повышалась (согласно данным А. О. Заздравнова и соавт.), примерно в 2 раза, в сравнении с группой практически здоровых. Данный факт свидетельствует о возможности нарастания и формирования апоптотической активности в ткани ПЖ. Авторы также установили значительное снижение фибринолитического потенциала, что создает условия для образования микроскопических тромбоцитарных и фибриновых сгустков в системе гемомикроциркуляции, развития и прогрессирования хронического внутрисосудистого свертывания крови у данных пациентов. При прогрессировании патологического процесса в ПЖ эти механизмы нарушают местное кровообращение с последующим нарастанием ишемии, гипоксии, проницаемости мембран, деструкцией ацинарных клеток и высвобождением панкреатических ферментов в системный кровоток [15]. Даже минимальное поступление ферментов формирует структурные изменения в ткани, способствуя фибротизации паренхимы железы с развитием экзо- и эндокринной недостаточности вплоть до симптомов мальдигестии и мальабсорбции [42].

Объединяющим механизмом перечисленных процессов может выступать системность хронического малоинтенсивного воспаления как ответ иммунной системы на повреждение [15, 33]. Доказан факт положительной корреляционной связи между увеличением С-реактивного белка (СРБ) в крови и активацией коагуляционной системы (вследствие стимуляции высвобождения из моноцитов тканевого фактора, инициирующего коагуляцию и нейтрализующего тромбоцитактивирующий фактор, способствуя атероматозу и тромбообразованию), что неразрывно связано с персистированием и прогрессированием хронического воспаления, в т. ч. развития ишемического панкреатита [7].

Не исключено, что изменение pH или редокс-гомеостаза, накопление продуктов протеолиза и/или

окисления белков и липидов могут угнетать способность фибринолитической системы поддерживать на достаточном уровне тромболитическую эффективность [9]. Данный механизм свойственен продуктам деградации фибрина, увеличение которых имеет место не только при атеросклерозе, но и при ХП, хроническом рецидивирующем панкреатите. Его значение состоит в связывании определенного количества простагландинов с целью выведения их из кровяного русла [28]. Предположительно этот механизм может быть общим как для ХП, так и сочетания его с ИБС, ХСН. Ведь ПЖ очень чувствительна к ишемии, атеросклеротическим и тромботическим процессам [29], и сама может быть источником метаболических нарушений [44], вызывая гемодинамические расстройства с последующим развертыванием в ней ишемических патологических процессов [10, 13].

Считается, что в качестве основного патогенетического звена малоинтенсивного воспалительного ответа иммунной системы при коморбидности ХП и ИБС выступает цитокиновый каскад, поскольку он регулирует реакцию белков воспалительного ответа. При этом роль СРБ изучена достаточно полно, особенно в патогенезе и прогрессировании атеросклеротических и атеротромботических процессов [8]. С учетом общебиологической роли СРБ, осуществляющего медиаторную, транспортную, иммуномодулирующую функцию, можно предположить непосредственное нахождение его в очагах поражения локально не только в ткани ПЖ при ХП [7], но и в структурах коронарных сосудов, в атеросклеротических бляшках и миокарде [23] при их коморбидности.

В. В. Вельковым установлено, что активация комплемента, моноцитов, стимулирование экспрессии молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, E-селектина) на поверхности эндотелия, связывание и модификация липопротеидов низкой плотности при участии СРБ являются признаками начальной стадии повреждения стенки сосудов и формирования эндотелиальной дисфункции, являющейся необходимой составной частью прогрессирования атеросклеротического процесса в сосудах [8], в т. ч. при сочетанности данных заболеваний, учитывая и ХСН.

Следовательно, согласно современным взглядам, СРБ является не только чувствительным маркером воспаления, но и играет важную роль в патогенезе и прогрессировании процессов сосудистого повреждения, возникновении и дестабилизации атеросклеротических бляшек и тромботической окклюзии сосудов. К. Yasojima et al. [56] показали, что уровень СРБ в атеромах в 7 раз превышает его концентрацию в печени. Высокий уровень данного белка был выявлен и в ткани аневризмы аорты [25]. Следует отметить, что уровень СРБ вместе с традиционными факторами риска считается независимым предиктором заболеваний и их осложнений [37], самостоятельным фактором риска развития ХСН, СА-2 типа. Для этого необходимы конформационные изменения в структуре СРБ, ассоциирующиеся с разрушением как эндотелиоцитов, так и кардиомиоцитов, сопровождающиеся поражением сердца, сосудов кардиопульмональной и других систем и органов (гастродуоденальной зоны, печени и ПЖ) [40].

Цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), липополисахариды грамотригативных бактерий, соответствующие медиаторы

(анафилотоксины, глюкокортикостероиды) запускают и контролируют синтез СРБ [22]. Цитокины являются первичными активаторами определенных генов, работа которых включается при воспалении, а глюкокортикостероиды выступают в роли модуляторов действия цитокинов. Активированные цитокины (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, интерфероны), усиливая продукцию глюкокортикоидов, активизируют лейкоцитоз, способствуют увеличению СОЭ, повышению температуры тела, активации комплемента и коагуляционных процессов, уменьшению сывороточного железа и цинка [28], что весьма важно для дестабилизации функции ацинарных и β -клеток ПЖ.

В условиях хронического воспаления, инфекции или повреждения (что сопровождается течением ХП в сочетании с ИБС, ХСН) плазменный СРБ синтезируется гепатоцитами под действием цитокинов «первого поколения» — ИЛ-1, ИЛ-6. Они имеют провоспалительные свойства и способны активировать систему нуклеарного фактора транскрипции — NF- κ B. Промотор гена СРБ вмещает регуляторные элементы, взаимодействующие с интерлейкинами. Регуляция синтеза белка совершается как на уровне транскрипции, так и на посттрансляционном этапе [50]. Однако в отличие от цитокинов, живущих короткий период времени, и для которых характерны суточные колебания, уровни СРБ стабильны вследствие длительного периода выведения данного белка из организма.

Малоинтенсивное воспаление (определяемое по показателям высокочувствительного СРБ) позволяет прогнозировать риск развития атеросклеротических осложнений (острого инфаркта миокарда, инсульта) и у пациентов с ХП, особенно ишемическим [18]. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) рекомендует следующие критерии оценки соотношения уровня высокочувствительного СРБ и сердечно-сосудистого риска: менее 1 мг/л — риск низкий, 1–3 мг/л — риск средний, более 3 мг/л — риск высокий [57]. Независимые эксперты считают, что данный тест может использоваться у всех практически здоровых взрослых лиц с целью выделения групп риска для проведения профилактических мероприятий, в т. ч. медикаментозного характера, направленных на профилактику осложнений ИБС, также с учетом сочетанного течения с ХП [32].

Доказана роль нарушений липидного обмена в развитии не только ИБС, но и ХП [31, 47, 48], что способствует развитию или прогрессированию инсулинорезистентности (ИР) [54]. Следует подчеркнуть, что основу ИР составляет активация окисления жирных кислот моноцитами при нормальном уровне глюкозы в цитозоле и при блокаде липолиза [35]. При повышении в межклеточной среде уровня незатерифицированных жирных кислот клетки пассивно поглощают их и сразу окисляют. Процесс характерен и для биологической функции адаптации, биологической реакции стресса, а также при нарушении биологической функции пищеварения (при высоком содержании пальмитиновой жирной кислоты, при реакции переноса жирных кислот к клеткам и блокаде апоЕ/В 100-эндоцитоза). Осуществляется он и при биологической функции воспаления, синтезе липидпереедресующего СРБ, который как вектор переадресует жирные кислоты от миоцитов к интерстициальным клеткам, реализующим системность воспалительных процессов [35], не исключено — в т. ч. при хроническом течении коморбидности ХП и ИБС.

Описанный механизм повышает активность всех клеток рыхлой соединительной ткани, подключаясь к обмену миокардиальных клеток, вызывая структурные изменения в миокарде при каждом обострении ХП (в на-

шем случае) и активируя атеросклеротические процессы, формируя ХСН, способствуя прогрессированию ее функционального класса.

О. В. Коркушко и соавт. [30] показали, что дисбаланс активности симпатической и парасимпатической нервной систем у пациентов пожилого возраста характеризует состояние стресса, приводя к ишемии миокарда, артериальной гипертензии, снижению толерантности к глюкозе [21, 51]. Однако он нарушает не только углеводный обмен с развитием ИР, но и липидный [49].

Установлена связь между ожирением, ИР и активностью ферментов печени [17], которые могут изменяться и при ХП и неалкогольной жировой болезни печени, ПЖ (которая становится причиной развития ХП) [34], при сахарном диабете, ИБС, ХСН [28]. Так, согласно данным О. В. Степановой, у мужчин без диабета уровень гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), а не АЛТ или АСТ обратно связан с чувствительностью к инсулину независимо от абдоминального ожирения и является более чувствительным маркером ИР у них. В то же время у женщин уровень ГГТ позитивно коррелирует с соотношением объем талии/объем бедер, но не с чувствительностью к инсулину. Выявленные гендерные особенности указывают на то, что ГГТ может быть маркером аккумуляции жира печени. Дифференциация же по половому признаку может свидетельствовать о распределении жира и использоваться в качестве существенного причинного фактора развития жировой инфильтрации печени у женщин [14].

Гипергликемия при ИР сначала вызывает компенсаторную гиперинсулинемию, что повышает усвоение глюкозы периферическими тканями и снижает образование глюкозы печенью [19]. Соответственно, при прогрессировании ИР β -клетки ПЖ продуцируют недостаточное количество инсулина для ее компенсации. Возникающий относительный дефицит инсулина, в свою очередь, усиливает гипергликемию. При истощении резервных возможностей β -клеток ПЖ гиперинсулинемия приводит к повышению уровня свободных жирных кислот и глюкозы, усиливая ИР, вызывая дефицит внутриклеточной глюкозы [24]. Происходит переход на альтернативный энергетический субстрат — жирные кислоты — и усиливается продукция глюкозы в печени. Повышение же продукции свободных жирных кислот еще в большей мере снижает усвоение глюкозы [54].

Доказано, что гипергликемия и гиперинсулинемия являются факторами, влияющими на дисфункцию эндотелиальных клеток вследствие активации симпатической нервной системы, повышения синтеза простагландинов, эндотелина-1, ангиотензинпревращающего фермента при повышении активности протеинкиназы С в этих клетках [6, 54]. Существует две точки зрения на причины дисфункции эндотелия при ИР [46]. Авторы, придерживающиеся первой точки зрения, считают, что эндотелиальная дисфункция развивается вследствие гипергликемии, артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, другие же авторы считают, что она является причиной развития ИР и связанных с ней гипергликемии, артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии [5, 52]. Тем не менее, на подходы к терапии, улучшающей функционирование эндотелия, эти теории влияния не оказывают, поскольку назначаются препараты, направленные на улучшение обмена оксида азота, что патогенетически оправдано.

Молекулярно-генетические исследования поли-

морфизма генов, принимающих участие в регуляции углеводного обмена, привели к углубленному пониманию механизмов развития метаболических нарушений при других заболеваниях [53]. Пероксисомальные пролифератор-активированные рецепторы (peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR- α , PPAR- β , PPAR- γ)) имеют прямое отношение к развитию ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с естественным полиморфизмом генов, внешними причинными факторами, с уровнем потребления жиров [11]. Рецепторы генов (по данным О. Я. Бабака и соавт. [3]) представляют собой транскрипционные факторы из семьи ядерных гормональных рецепторов. Они контролируют активность многих генов и являются не только центральными регуляторами липидного и углеводного обмена, развития и дифференциации жировой ткани, но и модуляторами экспрессии генов во многих тканях — адипоцитах, эпителиальных клетках, гладкомышечных клетках эндотелия сосудов и макрофагах при влиянии Pro-Pro генотипа гена PPAR- γ .

Таким образом, одним из аспектов формирования ИР является снижение экспрессии генов семейства ядерных рецепторов PPAR, особенно типа PPAR- γ , которые способствуют депонированию жирных кислот, повышают экспрессию гена лептина, гена транспортера глюкозы, снижают ИР, что весьма важно в прогнозе течения коморбидности ХП с ИБС и ХСН. У пациентов с генотипом Pro-Pro определена высочайшая атерогенность плазмы крови со снижением уровня липопротеидов высокой плотности и повышением общего холестерина, что является звеньями формирования атеросклероза. Важно, что изоформы PPAR- γ 1 и PPAR- γ 2 могут воздействовать на гемодинамические факторы, обуславливая риск поражения сердечно-сосудистой системы, в т. ч. развитие ХСН.

Итак, особенностью воспалительного ответа (в т. ч. системного хронического малоинтенсивного) на повреждение является интенсивность реагирования ИЛ-6, СРБ, тип цитокинового каскада, реакция системы комплемента и клеточного иммунитета, выраженность атерогенной дислипидемии, ИР, которые способствуют развитию атеросклероза, атеротромбоза. Кроме того, значение имеют состояние генной регуляции данных процессов (в т. ч. эндотелиальной NO-синтазы [1], эндотелиального оксидативного стресса, гемостазиологических реакций), состояние эндокринной и экзокринной функции ПЖ, функциональные и структурные повреждения печени.

Таким образом, перечисленные выше звенья патогенеза могут быть задействованы как при ХП, так и при сочетании ХП с ИБС. Не исключено, что ИБС, причиной прогрессирования которой является оксидативный, карбонильный, нитрозитивный стресс, гипоксия, эндотоксикоз, может выступать в качестве механизма развития как локального хронического воспаления в ткани ПЖ, так и системного хронического. Активация цитокинового каскада, белков острой фазы воспаления, хронического ДВС-синдрома важны для обоих заболеваний, поскольку микротромбирование способствует развитию ангиогенеза, апоптоза и заключительной стадии воспаления — фиброза. Все это требует детального изучения, однако значимость данных механизмов такой коморбидности заболеваний остается недостаточно изученной. Имеется необходимость выделить ряд общих патогенетических звеньев с целью уточнения взаимоотношающихся механизмов для разработки эффективных терапевтических, профилактических и реабилитационных мер с целью улучшения качества жизни пациентов.

Литература

1. Адельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази при серцево-судинних захворюваннях / О. О. Майбенко, В. Е. Досенко, Я. М. Лутай [та ін.] // Доповіді національної академії наук України. — 2005. — № 12. — С. 173–176.
2. Архій Е. Й. Особливості змін процесів травлення, лабораторних та імунологічних показників при хронічних захворюваннях підшлункової залози, поєднаних з ішемічною хворобою серця та захворюваннями гепатобіліарної системи / Е. Й. Архій, Т. В. Мишанич, О. М. Москаль // Гастроентерологія: міжвід. зб. — 2012. — Вип. 46. — С. 56–62.
3. Бабак О. Я. Вплив поліморфізму генів PPAR-гамма на клінічні вияви хвороби у пацієнтів з інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадєєнко, Н. В. Ярмиш [та ін.] // Укр. терапевт. журн. — 2010. — № 2. — С. 35–38.
4. Бабінець Л. С. Порушення екскреторної функції підшлункової залози як фактор формування мінеральної недостатності при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець // Укр. морфол. альманах. — 2006. — № 2. — С. 7–10.
5. Бабінець Л. С. Роль про- та антиоксидантного статусу і потіопаління у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Л. С. Бабінець, О. С. Квасницька // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2012. — № 4. — С. 6–8.
6. Бойчак М. П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и возможности ее коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / М. П. Бойчак // Therapia. — 2010. — № 9. — С. 79–82.
7. Бурдули Н. М. Агрегационные свойства тромбоцитов у больных хроническим панкреатитом и возможности коррекции их нарушений / Н. М. Бурдули, С. К. Гутнова // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — № 4. — С. 19–20.
8. Вельков В. В. С-реактивный белок — «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерин, апополипротеины / В. В. Вельков. — Пушкино, 2005. — 110 с.
9. Гемостазіологічні зміни та деякі параметри ліпопротеїнового спектра за умов атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій у хворих на ішемічну хворобу хворобу серця / М. Ю Коломоець, Є. П. Ткач, В. М. Ходоровський [та ін.] // Укр. терапевт. журн. — 2008. — № 3. — С. 13–16.
10. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Л. Н. Казюлин. — Донецк: Лебедь. — 2011. — 464 с.
11. Диабет и кардиоваскулярная медицина: эпидемиологические, молекулярные аспекты и влияние окружающей среды / И. Зиммет, Керр-Байлесс, К. Уалдер [и др.] // Диабет і серце. — 2009. — № 1. — С. 49–55.
12. Заздравнов А. А. Возможные пути поражения поджелудочной железы у больных ишемической болезнью сердца / А. А. Заздравнов, Л. М. Пасиешвили // Гастроентерологія: міжвід. зб. — 2001. — Вип. 32. — С. 100–103.
13. Катеренчук І. П. Серцево-судинний континуум — фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки / І. П. Катеренчук // Практична ангіологія. — 2008. — № 5. — С. 47–52.
14. Кендзерська Т. Б. Морфологічні зміни підшлункової залози при ішемічній хворобі серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христич, В. Т. Бачинський // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2009. — № 1. — С. 75–80.

15. Кендзерська Т. Б. Прогностичні критерії хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христин, Є. І. Шоріков // Укр. терапевт. журн. — 2005. — № 1. — С. 22–24.
16. Кендзерська Т. Б. Шляхи корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т. Б. Кендзерська. — К., 2003. — 190 с.
17. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии при лечении статинами / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, И. А. Морозов [и др.] // Тер. архив. — 2003. — Т. 75, № 8. — С. 51–55.
18. Клиническая картина, морфофункциональные параметры функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп / И. А. Сукманова, Д. А. Яхонтов, Т. И. Поспелова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2010. — № 3. — С. 7–11.
19. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. — М., 2009. — 184 с.
20. Либис Р. А. Особенности течения ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / Р. А. Либис, А. Г. Душина, Е. А. Олейник // Артериальная гипертензия — 2013. — Т. 19, № 6. — С. 513–519.
21. Лупанов В. И. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В. И. Лупанов. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 6. — С. 18–24.
22. Медведев В. В. Клиническая лабораторная диагностика. Иммуный статус организма / В. В. Медведев, Ю. З. Волчек. — СПб.: Медицина, 2006. — 304 с.
23. Насонов Е. Л. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) / Е. Л. Насонов, Е. В. Панакова, Е. Н. Александрова // Кардіологія. — 2002. — № 7. — С. 53–62.
24. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Л. Н. Белоусова, В. В. Петренко, Е. И. Ткаченко [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 2. — С. 92–96.
25. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец [и др.] // Кардіологія. — 2009. — № 9. — С. 59–65.
26. Орловський В. Ф. Ефективність L-аргініну у комплексному лікуванні загострення хронічного панкреатиту / В. Ф. Орловський, Н. М. Кириченко // Гастроентерологія: міжвід. зб. — 2011. — Вип. 45. — С. 441–447.
27. Пархоменко Л. К. Нейрогуморальная регуляция внешнесекреторной функции печени и поджелудочной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л. К. Пархоменко, А. В. Рылова, Е. А. Будрейко // Гастроентерологія: міжвід. зб. — 2011. — С. 132–140.
28. Паталах І. І. Система гемостазу та білки гострої фази запалення при тромбогенних патологіях / І. І. Паталах, С. О. Кудінов // Укр. біохім. журн. — 2008. — Т. 80, № 1. — С. 3–11.
29. Писаренко О. И. Участие NO-зависимых действия аполина в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения / О. И. Писаренко, Л. И. Серебрякова, Ю. А. Пелогойжина // Кардіологія. — 2012. — Т. 52, № 2. — С. 52–57.
30. Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы при инсулинорезистентности и нарушении толерантности к углеводам у практически здоровых людей / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, А. В. Писарюк [и др.] // Укр. тер. журн. — 2010. — № 2. — С. 5–10.
31. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 4. — С. 32–37.
32. Терещенко С. Н. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения? / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров // Тер. архив. — 2009. — № 11. — С. 73–76.
33. Титов В. Н. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот / В. Н. Титов, С. Г. Осипов. — М., 2003. — 168 с.
34. Титов В. Н. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе / В. Н. Титов, Н. В. Хохлов, Ю. К. Ширяева // Клин. мед. — 2013. — Т. 95, № 3 — С. 15–24.
35. Титов В. Н. Филогенез, становление переноса и поглощения клетками жирных кислот, биологической функции локализации и действия инсулина. Патогенез синдрома резистентности к инсулину / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. — 2010. — № 6. — С. 3–17.
36. Фадеенко Г. Д. Ассоциированное течение хронического панкреатита и кислотозависимых заболеваний / Г. Д. Фадеенко, К. А. Сытник // Здоров'я України. — 2014. — № 2. — С. 22–23.
37. Функціональний стан ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом / О. Ю. Оліник, О. І. Федів, І. С. Давиденко [та ін.] // Бук. мед. вісник. — 2010. — Т. 14, № 4. — С. 66–69.
38. Функціональний стан печінки та показники ліпідного спектра крові у дітей і підлітків з ожирінням / Л. К. Пархоменко, Л. А. Страшок, О. А. Будрейко [та ін.] // Гастроентерологія: міжвід. зб. — 2011. — С. 125–132.
39. Хорошина Л. П. Поражение мезентериальных сосудов у пожилых / Л. П. Хорошина // Клиническая геронтология. — 2001. — Т. 7, № 7. — С. 34–38. Христин Т. Н. Абдоминальная ишемическая болезнь / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская // Острые и неотложные состояния в практике врача. Гастроэнтерология. — 2008. — № 2/1. — С. 44–51.
40. Христин Т. М. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т. М. Христин, Я. М. Телекі, Л. Д. Кушнір // Гастроентерологія: міжвід. зб. — 2009. — Вип. 42. — С. 267–270.
41. Христин Т. М. Показники оксидативного, карбонільного стресу, антиоксидантного захисту і дисліпідемії в хворих на хронічний панкреатит залежно від віку / Т. М. Христин // Гастроентерологія: міжвід. зб. — 2012. — Вип. 46. — С. 202–205.
42. Христин Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская, М. В. Дяк // Гастроентерологія: міжвід. зб. — Д., 2004. — Вип. 35. — С. 374–380.
43. Христин Т. Н. Особенности клинического течения хронического панкреатита в сочетании с ИБС / Т. Н. Христин // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупіка. — К., 2005. — С. 167–171.
44. Христин Т. Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 8. — С. 83–91.
45. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит / Я. С. Циммерман // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2009. — № 1. — С. 38–41.
46. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? / М. В. Шестакова // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 88–91.
47. Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice / T. Yamada, H. Araki, K. Watabe [et al.] // J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45. — P. 742–749.
48. Altinel D. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: a clinicopathologically distinct entity / D. Altinel // Pancreas. — 2010. — Vol. 39. — P. 392–397.
49. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelium injury from nitric oxide and superoxide / J. S. Beckmann, T. W. Beckmann, J. Chen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 87. — P. 1620–1622.

50. Bhardway P. Рандомизированное контролируемое исследование антиоксидантов для облегчения боли у пациентов с хроническим панкреатитом / P. Bhardway, P. K. Garg, S. K. Maulik // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2010. — № 1. — С. 34–43.

51. Diabetes mellitus worsens antioxidant status in patients with chronic pancreatitis / D. Anillot, E. Walters, J. P. Bonte [et al.] // Am. J. Clin. Nutrition. — 2005. — Vol. 81. — P. 1117–1125.

52. Goossens G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance / G. H. Goossens // Physiol. Behav. — 2008. — Vol. 94. — P. 206–212.

53. Grundy S.M. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI) trial // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 98. — P. 427–428.

54. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet / J. C. Fraulob, R. Ogg-Diamantino, C. Fernandes-Santos [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2010. — Vol. 46. — P. 212–223.

55. Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium / D. Taubert // Diabetologia. — 2010. — Vol. 26. — P. 1026–1072.

56. Yip H. K. Levels and values of inflammatory markers in patients with angina pectoris / H. K. Yip, C. J. Wu, H. Hang // W. Int. Heart J. — 2005. — Vol. 46. — P. 571–581.

57. Yokus B. Effects of active and passive smoking on antioxidant enzymes and antioxidant micronutrients / B. Yokus, N. Mete, U. D. Cakir // Biotechnol. & Biotechnol. Eq. — 2005. — № 19. — P. 117–123.

УДК 616.37-002.2:616.12-00.4

КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Т. Н. Христинч

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, генерализованное хроническое малоинтенсивное воспаление, патогенез

В статье раскрывается возможность некоторых механизмов развития, прогрессирования и отягощения коморбидности хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Основное внимание уделяется роли системности хронической малоинтенсивной генерализованной и локальной воспалительной реакции, атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции.

УДК 616.37-002.2:616.12-00.4

КОМОРБИДНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: ПРО МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННЯ

Т. М. Христинч

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, коморбідність, генералізоване і локальне хронічне низькоінтенсивне запалення, патогенез

У статті мова йде про можливість певних механізмів розвитку, прогресування і обтяжувального перебігу коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця за хронічної серцевої недостатності. Важливе значення надається ролі системності хронічної низькоінтенсивного генералізованого та локального запалення, атерогенної дисліпідемії, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції.

COMORBID CHRONIC PANCREATITIS AND CORONARY HEART DISEASE: ON THE POSSIBLE MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND PROGRESSION

T. N. Khristich

Bukovinian State Medical University, Chernovtsy, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, coronary heart disease, comorbidity, generalized low-intensity chronic inflammation, pathogenesis

The article reveals the possibility of some mechanisms of development, progression and complication of chronic pancreatitis comorbidity with coronary artery disease upon chronic heart failure. It also highlights the role of chronic low-intensity generalized systemic and local inflammatory reaction, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, endothelial dysfunction.