

ЗМІСТ

Умовні скорочення.....	5
Вступ.....	7
Історична довідка	10
Термінологія	11
Етіологічні чинники розвитку стеатозу підшлункової залози у дітей	12
Епідеміологія стеатозу підшлункової залози	17
Патогенетичні аспекти розвитку ендокринної недостатності підшлункової залози на фоні стеатозу органа	20
Клінічна характеристика стеатозу ПЗ у дітей	31
Діагностика стеатозу підшлункової залози у дітей:	
традиційні підходи й нові можливості.....	36
Методи діагностики стеатозу підшлункової залози	36
Морфологічне дослідження	36
Інструментальні методи.....	37
Рутинна сонографія	37
Еластометрія і стеатометрія — новітні методи діагностики структурного стану підшлункової залози.....	47
Радіологічні методи	53
Магнітно-резонансна томографія	54
Лабораторні методи	56
Загальноклінічні лабораторні методи	57
Біохімічна гепатограма	58
Ліпідний спектр	59

<i>Вуглеводний обмін</i>	63
<i>Показники зовнішньосекреторної функції ПЗ</i>	68
Прогностично значущі фактори ризику розвитку і прогресування стеатозу підшлункової залози	73
<i>Фактори ризику стеатозу ПЗ у дітей з надмірною вагою й ожирінням</i>	73
<i>Система прогнозування ризику стеатозу підшлункової залози у дітей</i>	76
<i>Алгоритм діагностики стеатозу ПЗ у дітей з надмірною вагою й ожирінням</i>	77
Підходи та напрямки терапії стеатозу підшлункової залози	80
Клінічні випадки	85
<i>Клінічний випадок 1</i>	85
<i>Клінічний випадок 2</i>	88
<i>Клінічний випадок 3</i>	90
Висновки	93
Список літератури	94

Вступ

Патологія підшлункової залози (ПЗ) у дітей залишається одним із найскладніших розділів педіатричної гастроентерології. Варіабельність клінічної картини, комплексність залучення інших органів шлунково-кишкового тракту, відсутність простих неінвазивних тестів діагностики стану підшлункової залози та чітких лікувально-діагностичних алгоритмів призвели до значних труднощів у сучасному трактуванні патології підшлункової залози. У структурі дитячої гастроентерологічної патології панкреатити посідають від 15 до 25 % (за даними різних авторів), в Україні — до 3,1 % дитячого населення (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.01.2013 р. № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення»). Висновок сонолога «дифузні зміни підшлункової залози» у дитини часто стає приводом для встановлення діагнозу реактивного панкреатиту або панкреатопатії (станів, що не мають місця у сучасній науковій термінології і міжнародних класифікаціях), показанням до ферментної терапії, навіть за відсутності відповідної клініко-лабораторної картини.

Як відомо, ожиріння є вагомим фактором розвитку патології підшлункової залози. Пацієнти з ожирінням схильні до більш тяжкого перебігу гострого панкреатиту з підвищенням рівня захворюваності та смертності, а також з розвитком місцевих і системних ускладнень порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла [Tirkas T. et al., 2019]. Підвищення внутрішньочеревного тиску поряд із частим супутнім синдромом надмірного бактеріального росту, що супроводжує ожиріння, додатково ускладнює візуалізацію pancreas. Тому питання діагностики стану підшлункової залози у дітей з ожирінням є актуальним і потребує особливої уваги клініциста.

Розвиток метаболічних ускладнень, асоційованих з ожирінням, залежить від кількості та типу розподілу жирової тканини і наявності локалізованих ектопічних жирових депо. Однією з важливих відомих ектопічних локацій серед органів шлунково-кишкового тракту поряд із печінкою є підшлункова залоза. Жир у підшлунковій залозі

розташований близько до інсулінпродукуючих β -клітин, тому розглядається можливість асоціації стеатозу ПЗ із порушенням функції бета-клітин та інсулінорезистентністю. Вважається, що накопичення жиру в підшлунковій залозі, в умовах метаболічного синдрому, може призводити до розвитку стеатопанкреатиту [Catanzaro R. et al., 2016].

За результатами епідеміологічних досліджень, наразі також існують негативні тенденції щодо захворювань підшлункової залози, зокрема зростання захворюваності на гострий панкреатит як у дорослих, так і у дітей. Захворюваність на гострий панкреатит у дітей оцінюється в 3,6–13,2/100 000 на рік [Grzybowska-Chlebowczyk U. et al., 2019]. Дані міжнародного багатоцентрового дослідження з вивчення панкреатиту у дітей INSPIRE із залученням понад 400 дітей з рецидивуючим гострим панкреатитом та хронічним панкреатитом продемонстрували, що ожиріння асоційовано з тривалим прозапальним станом підшлункової залози. Отже, перипанкреатичний або інтрапанкреатичний жир створює прозапальний або прооксидантний стан, який може затримувати перехід до хронічного запалення органа; так, у когорті дітей з ожирінням та надмірною вагою хронічний панкреатит був діагностований у більш старшому віці порівняно з дітьми, які мали нормальну вагу [Uc A. et al., 2018].

Дослідження останніх років показали, що надмірна вага та ожиріння в шкільному віці та підлітковому періоді пов'язані з підвищеним ризиком раку підшлункової залози. Існують свідчення щодо кумулятивного ефекту зайвої ваги: чим довше пацієнт має надмірну вагу або ожиріння, тим більший ризик розвитку раку підшлункової залози [Nogueira L. et al., 2017].

«Стеатоз ПЗ» є терміном, який характеризує первинну акумуляцію жиру в ПЗ без заміщення тканини ПЗ, що підкреслює зворотність даного процесу. З огляду на те, що жирова дистрофія є універсальним патологічним процесом, окрім метаболічних розладів, стеатоз ПЗ може зустрічатися при низці вроджених і системних захворювань [Smits M. et al., 2011]. Передбачається, що клінічні наслідки стеатозу підшлункової залози включають β -клітинну дисфункцію, екзокринну дисфункцію, обтяження перебігу гострого панкреатиту, а також підвищений ризик ускладнень у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на підшлунковій залозі й зростання ризику розвитку раку підшлункової залози; тобто стеатоз підшлункової залози може мати довгострокові клінічні наслідки [Степанов Ю.М. та співавт., 2016].

Отже, стеатоз ПЗ стоїть на перехресті захворювань серцево-судинної, ендокринної систем та шлунково-кишкової патології і підлягає подальшому ретельному вивченню з позицій раннього метаболічного ризику та хронічної гастроінтестинальної патології.

Даний посібник має на меті розкрити етіопатогенетичні та діагностичні аспекти стеатозу підшлункової залози — стану, що зустрічається у повсякденній практиці значно частіше, ніж виявляється й поготів документується. Розуміння діагностичних критеріїв поряд з алгоритмом обстеження та системою прогнозування ризику розвитку стеатозу підшлункової залози дозволить вдосконалити допомогу дітям із панкреатичною патологією. ■

ІСТОРИЧНА ДОВІДКА

Зв'язок між метаболічними порушеннями та жировою інфільтрацією підшлункової залози є доведеним фактом, що був уперше описаний 1926 року Д. Шеффер, який виявив кореляцію між вагою людського тіла та структурними змінами в підшлунковій залозі [Schaefer J.H., 1926]. Стеатоз підшлункової залози детально вивчався Р. Огілві, який зазначив дворазове збільшення поширеності стеатозу підшлункової залози (за даними автопсії) в осіб із надмірною масою тіла [Ogilvie R.F., 1937]. Установлено, що підшлункова залоза в пацієнтів із нормальною масою тіла і в пацієнтів, які страждають від ожиріння, має різний ступінь розвитку жирової тканини: ступінь ліпоматозу був підвищений у пацієнтів з ожирінням (17,1 %) порівняно з контрольною групою (9,3 %). Огілві також виявив гіпертрофію острівців Лангерганса в пацієнтів з ожирінням.

1978 року Т. Олсен і співавт. оприлюднили дані дослідження морфологічних змін при стеатозі ПЗ, надали класифікацію ступенів ліпоматозу за вмістом жирової тканини: 1-й ступінь ліпоматозу характеризувався одиничними групами жирових клітин у паренхімі підшлункової залози, 4-й ступінь представлений практично повною заміною екзокринної тканини жировою тканиною, 2-й і 3-й ступені відповідно проявляються проміжним умістом жирової тканини.

У праці Т. Олсен і співавт. (1978) описана залежність між умістом адипоцитів підшлункової залози і віком, а також вагою обстежених [Olsen T.S., 1978].

Довгий час стеатоз підшлункової залози розглядався як патологія винятково старшої вікової групи. Однак сьогодні підтверджена можливість розвитку неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози навіть у дітей. ■

ТЕРМІНОЛОГІЯ

Для опису накопичення жиру у ПЗ використовуються різні визначення і терміни, такі як: стеатоз, ліпоматоз підшлункової залози, жирова інфільтрація ПЗ, жирове заміщення ПЗ, жирова дистрофія ПЗ, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, в складі якої виділяють стеатопанкреатит [Smits M., van Geenen E.J., 2011].

Таблиця 1. Терміни та визначення щодо накопичення жиру у підшлунковій залозі

Термін	Визначення [за Smith та Geenen]
Панкреатичний ліпоматоз	Загальний термін для акумуляції жиру у підшлунковій залозі
Панкреатичний стеатоз	Загальний термін для акумуляції жиру у підшлунковій залозі
Жирова підшлункова залоза	Загальний термін для акумуляції жиру у підшлунковій залозі
Ліпоматозна ліподистрофія	Екстремальний варіант акумуляції панкреатичного жиру
Жирове заміщення	Загибель ацинарних клітин з подальшим заміщенням жировою тканиною
Жирова інфільтрація	Інфільтрація адипоцитами, асоційована з ожирінням
Неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози	Акумуляція панкреатичного жиру, асоційована з ожирінням та метаболічним синдромом
Неалкогольний стеатопанкреатит	Запалення підшлункової залози, асоційоване з накопиченням панкреатичного жиру

Стеатоз ПЗ є терміном, що характеризує первинну акумуляцію жиру в ПЗ без заміщення тканини ПЗ, що підкреслює оборотність даного процесу. Жирове заміщення має принципово інший зміст, що передбачає загибель паренхіматозних клітин і появу замість них жирових клітин (адипоцитів). Вторинний стеатоз може зустрічатися при низці вроджених і системних захворювань, інфекційних процесах [Hassan Tariqa et al., 2016]. У свою чергу, термін «неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози» має на увазі асоціацію з ожирінням або надмірною вагою, у разі виключення вродженої патології та вторинних етіологічних чинників стеатозу [Smits M., van Geenen E.J., 2011; Prachayakul V., 2015] (табл. 1). ■

Етіологічні чинники розвитку стеатозу підшлункової залози у дітей

Дистрофія — універсальний патологічний процес, в основі якого лежить порушення тканинного (клітинного) метаболізму, що призводить до структурних змін. У цитоплазмі клітин знаходяться в основному ліпіди, які утворюють ліпопротеїдні комплекси. Порушення обміну цитоплазматичних ліпідів може проявлятися у збільшенні їх умісту в клітинах, де вони зустрічаються в нормі; у появі ліпідів там, де вони в нормі не зустрічаються, і в синтезі жирів незвичного хімічного складу; в клітинах здебільшого накопичуються нейтральні жири. Серед механізмів розвитку жирової дистрофії розрізняють: надмірне надходження вільних жирних кислот; вплив токсичних речовин, які блокують окислення жирних кислот і синтез ліпопротеїдів; недостатнє надходження амінокислот, необхідних для синтезу фосфоліпідів та ліпопротеїдів [Струков А.І., Серов В.В., 2004].

З огляду на те, що жирова дистрофія є універсальним патологічним процесом, стеатоз ПЗ може зустрічатися при низці вроджених і системних захворювань [Hassan Tariq et al., 2016]. Серед етіологічних факторів стеатозу ПЗ можна виділити:

- 1) метаболічні розлади — ожиріння, метаболічний синдром, мальнутриція, білково-енергетична недостатність;
- 2) вроджені та спадкові захворювання: муковісцидоз, синдром Швахмана — Даймонда, синдром Йохансона — Білзарда, гемохроматоз, *CEL*-мутація (карбоксилестерліпазна мутація);
- 3) вплив токсичних агентів і лікарських препаратів (рис. 1).

Екзокринна недостатність ПЗ при низці генетичних захворювань є наслідком деструкції паренхіми залози з подальшим жировим заміщенням тканини [Catanzaro R., 2016].

Муковісцидоз (МВ) є автосомно-рецесивним захворюванням, обумовленим мутацією гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу — *CFTR*. МВ асоційований зі згущенням секрету підшлункової залози, що в підсумку призводить до ушкодження тканини

підшлункової залози і можливого заміщення паренхіматозних клітин адипоцитами [Prachayakul V., 2015].

Синдром Швахмана — Даймонда (SDS) є рідкісним вродженим захворюванням, що характеризується екзокринною недостатністю підшлункової залози, порушенням функції кісткового мозку, скелетними аномаліями і низькорослістю. Патогенез ушкодження підшлункової залози при цьому синдромі залишається до кінця не уточненим [Hassan F., 2010].

Синдром Йохансона — Блізарда (Johanson-Blizzard syndrome — JBS) є рідкісним, іноді летальним автосомно-рецесивним вродженим захворюванням, що характеризується порушенням розвитку підшлункової залози, аномаліями розвитку носа та шкіри голови, із затримкою розумового розвитку, втратою слуху. Екзокринна недостатність ПЗ при синдромі JBS може додатково бути наслідком вродженої заміни ацинусів жировою тканиною [Alkhoury N., 2008].

Мутація гена карбоксилестерліпази (CEL) асоційована з розвитком екзокринної та ендокринної дисфункції підшлункової залози. CEL гідролізує жир, холестеринові ефіри та жиророзчинні вітаміни у дванад-



Рисунок 1. Етіологічні чинники стеатозу підшлункової залози

цятипалій кишці. Незважаючи на те, що кількість звичайних повторів гена суттєво не впливає на ризик розвитку захворювання на панкреатичну недостатність, парні делеції призводять до розвитку синдрому MODY (maturity-onset diabetes of the young — цукровий діабет дорослого типу у молодих). Ліпоматоз паренхіми підшлункової залози у носіїв мутації в гені карбоксилестерліпази спостерігається вже на ранніх стадіях діабету [Helge Ræder, 2007; Gardner D.S., 2012].

Вірусні інфекції, зокрема реовірус, можуть призвести до обструкції протоків і, отже, некрозу паренхіми з подальшим заміщенням жировою тканиною. До розвитку жирової інфільтрації ПЗ може також призводити перевантаження залізом підшлункової залози, що пов'язано з окислювальним стресом ацинарних і острівцевих клітин і апоптозом із заміщенням адипоцитами [Prachayakul V., 2015].

Дані експериментальних досліджень підтверджують, що ліки можуть викликати некроз тканини підшлункової залози і подальше заміщення жировою тканиною. Описано, що вживання кортикостероїдів, гемцитабіну, розиглітазону і октреотиду може бути пов'язано з розвитком панкреатичного стеатозу [Catanzaro R., 2016].

За даними серії досліджень, жирова дистрофія ПЗ може бути викликана хронічними захворюваннями печінки, що призводять до обструкції протоку ПЗ. Нині існують повідомлення про окремі випадки стеатозу ПЗ у пацієнтів із хронічним гепатитом В і цирозом печінки, що підтверджує цю гіпотезу [Smits M., 2011].

Мальнутриція, квашіоркор і СНІД пов'язані зі зміною у структурі підшлункової залози, зокрема з розвитком ліпоматозу підшлункової залози. Відомо, що рецидивуючий гострий панкреатит може призвести до зменшення маси паренхіми з подальшим заміщенням тканини адипоцитами [Smits M., van Geenen E.J., 2011].

Слід зазначити, що порушення метаболізму, такі як гіперліпідемія, гіперкальціємія та хронічна ниркова недостатність, є факторами ризику гострого запалення підшлункової залози у дітей і можуть робити внесок у розвиток стеатозу органа [Ma M.H., 2016].

Гіпертригліцеридемія (ГТГ), за оцінками дослідників, становить до 6 % випадків гострого панкреатиту (ГП) [Singh R.G., 2017]. Рівень тригліцеридів 1000 мг/дл або вище загалом визнається як абсолютний фактор ризику щодо розвитку ГП. Проте навіть рівні вище 500 мг/дл призводять до підвищеного відносного ризику гострого запалення підшлункової залози [Husain S.Z., 2015]. У пацієнтів із сімейною гіпертригліцеридемією та рецидивуючими нападами ГП слід брати до уваги генетичні дефекти ліпопротеїдліпази (LPL) та аполіпопротеїну С-II

[Singh R.G., 2017; Husain S.Z., 2015]. Відповідно до роботи Constantine Melitas та співавт., стеатоз ПЗ має клінічні довгострокові наслідки та може бути асоційованим з гіпертригліцеридемією. Автори наводять клінічні випадки пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним абдомінальним болем. ЕндоУЗД не виявляло ознак гострого панкреатиту, проте був діагностований стеатоз ПЗ. Дослідники висунули гіпотезу, що саме жир підшлункової залози може бути субстратом для ліпази підшлункової залози, що є потенційною причиною субклінічного, гіпертригліцерид-індукованого запалення підшлункової залози [Melitas C., 2018].

Проте найпоширенішою причиною стеатозу підшлункової залози у дітей визнається ожиріння і метаболічний синдром [Smits M., van Geenen E.J., 2011]. Результати досліджень останніх років демонструють, що стеатоз ПЗ є досить поширеним явищем, пов'язаним зі значним збільшенням ризику метаболічного синдрому та його компонентів [Kühn J.P. et al., 2015].

На сьогодні немає інформації щодо асоціації між відповідним генетичним фоном і схильністю до стеатозу підшлункової залози. Однак генетична схильність, пов'язана з ожирінням/метаболічним синдромом, може бути залучена до виникнення жирової інфільтрації підшлункової залози [Targher G. et al., 2012; Mika Hori, 2016]. Крім того, важливе значення має не тільки генетичний, але й епігенетичний фон. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що у нащадків, що піддавалися як впливу материнського ожиріння, так і постнатальній обесогенній дієті, спостерігається більш виражений дисметаболічний фенотип НАЖХПЗ. У таких нащадків було виявлено значне збільшення маси тіла, вмісту тригліцеридів тканини підшлункової залози, збільшення фіброгенних маркерів TGF- β 1 та колагену, а також превалювання гіпертонічного фенотипу [Carter R., 2014]. Надлишок енергії, яку плід отримує внутрішньоутробно, стимулює гіпертрофію та гіперплазію як панкреатичних β -клітин, так і адипоцитів, регуляторів жирних кислот і транспортерів глюкози, що сприяє поглинанню й зберіганню вільних жирних кислот у вигляді тригліцеридів у адипоцитах плода, змінює міогенез і збільшує накопичення колагену й експресію ферментів, що опосередковують ліпогенез *de novo* [Archer E., 2015]. Дослідження останніх років продемонстрували, що надмірне вживання насичених жирів вагітною сприяє розвитку дисфункції ендокринної підшлункової залози у нащадків, навіть якщо постнатально дитина отримувала стандартну дієту з низьким вмістом жиру [Archer E., 2015].

Генетична схильність до ожиріння, діабету і неалкогольної жирової хвороби печінки пов'язана з варіабельністю груп генів:

1) генів, пов'язаних з інсулінорезистентністю (адипонектину, резистину, рецептора інсуліну, рецептора меланокортину-4 (MC4R), γ -рецептора, що активується пероксисомними проліфераторами (PPAR γ);

2) генів, пов'язаних з ожирінням (проопіомеланокортину, α - і β -меланоцитстимулюючого гормону (α - і β -MSH);

3) альфа-кетоглутаратзалежної діоксигенази (FTO), нейромедину В (NMB);

4) генів, відповідальних за печінковий метаболізм вільних жирних кислот (печінкової ліпази, лептину, рецептора лептину, адипонектину мікосомального білка-транспортера тригліцеридів (MMTP), фосфатидилетаноламінметилтрансферази (PEMT);

5) цитокінасоційованих генів (тумор-некротизуючого фактора α , інтерлейкіну-10);

6) генів, асоційованих із розвитком і прогресуванням стеатозу печінки (інсулінрегульованої фосфоліпази (PNPLA3), білка-регулятора глюкокінази (GCKR), аполіпопротеїну С3 (APOC3), лізофосфоліпази-1 (LYPLAL-1) [Romeo S. et al., 2008; Santoro N., 2012].

За даними російських дослідників, більш виражені сономорфологічні зміни підшлункової залози у хворих на стеатоз підшлункової залози пов'язані з тяжкими формами ожиріння, гіперлептинемією, а також більш частим виявленням гена FTO, асоційованого зі зниженням рівня ЛПВЩ та гіперінсулінемією [Бацков С.С., 2012]. Обидві нозології — неалкогольна жирова хвороба печінки та неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози — асоційовані з ризиком розвитку діабету та підвищенням загального кардіоваскулярного ризику, тому визначення генетичного підґрунтя розвитку стеатозу печінки та підшлункової залози є перспективним напрямком. ■

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ СТЕАТОЗУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Наразі існують лише поодинокі популяційні дослідження, присвячені стеатозу ПЗ. Понад 90 % людської популяції мають вміст панкреатичної жирової тканини менше 5 % [Степанов Ю.М. та співавт., 2017].

Дослідження, проведене у Джакарті, продемонструвало, що стеатоз підшлункової залози є частою знахідкою серед дорослого населення з частотою виявлення при профілактичному сонографічному огляді до 35 % [Lesmana C.R. et al., 2015].

Популяційне дослідження, проведене в Китаї, свідчить, що поширеність жирової підшлункової залози серед досліджуваного населення становила 30,7 % [Zhou J. et al., 2016]. Ще одна робота китайських дослідників із залученням 4419 пацієнтів дозволила встановити, що у загальній популяції неалкогольна жирова хвороба ПЗ зустрічається у приблизно 11 % дорослих [Weng S. et al., 2018]. Поширеність НАЖХПЗ у загальній популяції наближається до 16 % за даними дослідження, проведеного в Гонгконзі [Wong V. et al., 2014].

Роботи, присвячені вивченню стеатозу підшлункової залози у дітей, нечисленні. Згідно з даними наукової команди дослідницького центру США, стеатоз ПЗ зустрічається у 10 % дитячого населення і тісно асоційований з ожирінням і стеатозом печінки [Pham Y.H. et al., 2016].

Проте, навіть з урахуванням обмежень цих досліджень, а саме орієнтованість на госпітальну захворюваність, можна стверджувати про високий рівень поширеності стеатозу ПЗ серед населення в цілому. 2018 року був проведений метааналіз досліджень, присвячених стеатозу ПЗ, який продемонстрував, що поєднана поширеність НАЖХПЗ становить 33 % (95% ДІ 24–41 %) [Singh R.G. et al., 2017].

Даними численних досліджень останніх років підтверджені вірогідні відмінності між ризиком розвитку стеатозу підшлункової залози у різних етнічних груп (іспанський > афроамериканський > кавказький етноси) [Landgraf K. et al., 2014].

Гендерні відмінності розподілу вісцерального жиру і вмісту тригліцеридів були продемонстровані в багатьох дослідженнях. Нільсен і співавт. висловили припущення, що експорт вільних жирних кислот у

кровотік, що є результатом вісцерального ліполізу, активніший у жінок [Nielsen S. et al., 2004]. Однак, за даними G. Targher та співавт., вміст жирової тканини ПЗ є вищим у представників чоловічої статі незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) [Nielsen S. et al., 2012].

V.W.S. Wong та співавт. показали, що найвища поширеність НАЖХПЗ у чоловіків діагностується у віці 40–49 років, тоді як по-

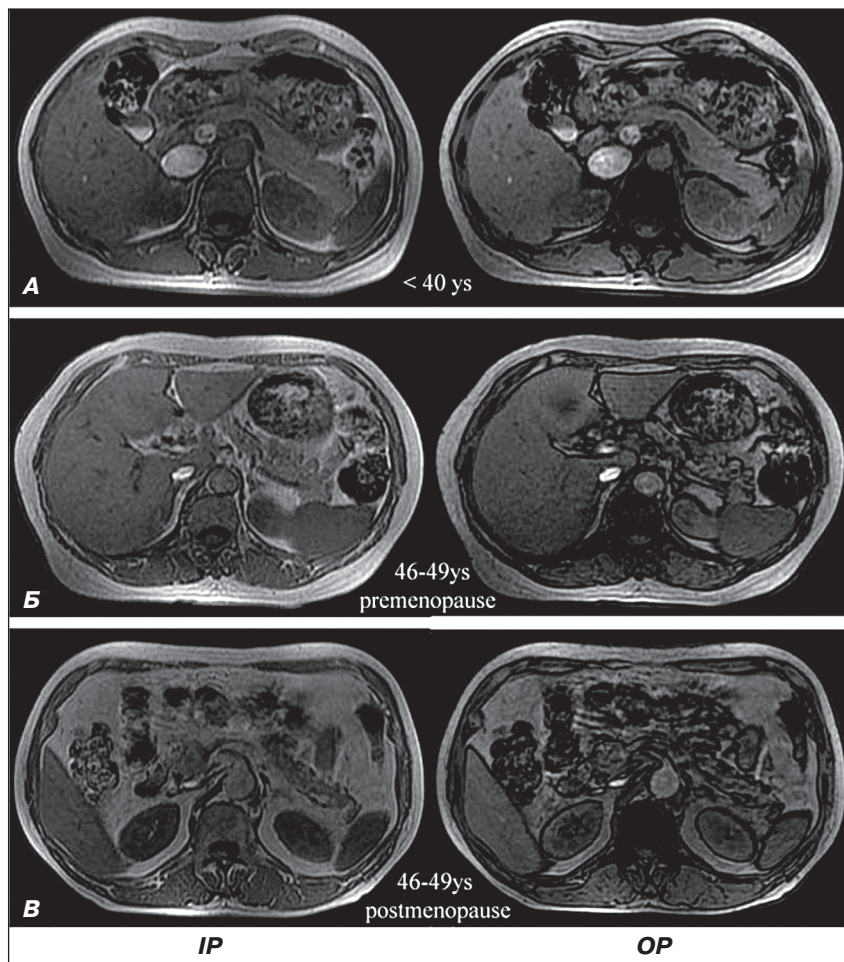


Рисунок 2. МРТ ОЧП здорових волонтерів з демонстрацією проявів панкреатичного стеатозу [Yang W. et al., 2019]: А — пацієнти віком менше 40 років; Б — жінки віком 46–49 років у пременопаузі; В — жінки віком 46–49 років у постменопаузі

ширеність НАЖХПЗ у жінок є низькою в ранньому віці, але швидко зростає після менопаузи [Wong V.W.S. et al., 2014]. Метарегресійний аналіз досліджень, присвячених стеатозу ПЗ, показав, що поширеність НАЖХПЗ не залежить від віку та статі [Singh R.G. et al., 2017].

За даними останніх досліджень, відсоток панкреатичної жирової фракції у популяції з нормальною вагою залишається сталим у віці від 20 до 40 років ($4,41 \pm 0,79 \%$), проте значно підвищується у віці від 41–50 та 51–70 років ($7,49 \pm 1,10 \%$ та $9,43 \pm 1,51 \%$ відповідно; $p < 0,001$). Вміст панкреатичної жирової фракції представниць жіночої статі віком від 41 до 70 років вірогідно перевищував відповідний показник жінок у пременопаузі ($p < 0,001$) (рис. 2). Отже, менопауза була незалежним фактором ризику панкреатичного стеатозу у жінок [Yang W. et al., 2019].

Нами було обстежено 116 дітей віком від 6 до 17 років, стеатоз ПЗ діагностовано у 67 дітей (за даними сонологічного обстеження), відмінностей за статевими ознаками не виявлено (хоча була тенденція до більшого поширення стеатозу ПЗ серед представників чоловічої статі). Так, у групі зі стеатозом ПЗ представники чоловічої статі становили 67 %, у групі з ожирінням без стеатозу ПЗ — 47 %. Такий розподіл, імовірно, пов'язаний із впливом естрогенів на жировий обмін у хворих жіночої статі, протекторна активність яких щодо прогресування стеатогепатиту вже доведена у клінічних дослідженнях [Hyun-Jin Kim et al., 2016].

Проте для визначення частоти та поширеності стеатозу ПЗ у загальній популяції необхідно проводити додаткові масштабні дослідження, обмежені відсутністю золотого стандарту діагностики стеатозу підшлункової залози. Адже через труднощі отримання адекватних біопсійних зразків підшлункової залози та швидкий автоліз, що виникає під час автопсії, для дефініції «жирової підшлункової залози» немає чітких морфологічних критеріїв та класифікації.

Отже, дані літературних джерел свідчать про значну поширеність стеатозу підшлункової залози; інформація про поширеність стеатозу ПЗ у представників різної статі суперечлива і вимагає подальшого вивчення. ■

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ЕНДОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ СТЕАТОЗУ ОРГАНА

Довготривалий надлишок калорій, низька фізична активність, дисліпідемія та диференційна здатність зберігання жиру в підшкірній клітковині підвищують схильність до накопичення ектопічного жиру у внутрішніх органах. Як наслідок вищезазначеного, збільшується поглинання жирних кислот, порушення окислення жирних кислот, підвищується рівень ліпогенезу в нежировій тканині. Надмірне накопичення тригліцеридів (ТГ) ще більше посилює метаболізм вільних жирних кислот (ВЖК) і синтез керамідів, що призводить до порушення функцій клітин, ліпоапоптозу та розвитку фіброзу [Nielsen S. et al., 2004; Miyazaki Y. et al., 2002].

Аномальний метаболізм ліпідів також може мати прямі наслідки для гомеостазу глюкози, оскільки довготривало підвищений рівень ВЖК впливає на секрецію інсуліну, стимульовану глюкозою [Miyazaki Y. et al., 2002]. До того ж надлишок запасів ВЖК не тільки сприяє відкладенню ектопічного жиру, але й погіршує функцію β -клітин підшлункової залози [Poitout V. et al., 2010].

Адиipoцити являють собою активно функціонуючий ендокринний орган зі здатністю до саморегуляції. При надлишковому надходженні ТГ вони депонуються у вигляді ліпідних крапель, а при критичному збільшенні об'єму адиipoцита відбувається посилення продукції TNF- α , що сприяє прискоренню ліполізу завдяки послабленню антиліполітичної дії інсуліну, а також гальмуванню синтезу ТГ у ліпідних краплях шляхом гальмування регулятора адиipoгенезу PPAR γ , що призводить до підвищення секвестрації ТГ із ліпідної краплі з обмеженням викиду ВЖК. При збільшенні об'єму адиipoцитів відбувається підвищення викиду лептину (з метою пригнічення апетиту і зменшення надходження ліпідів у депо) та адипонектину (з метою підвищення

інсуліносенситивності в інсулінозалежних тканинах) [Чайченко Т.В., 2013]. Жирова тканина підшлункової залози розглядається як новий, асоційований з ожирінням фактор, який може сприяти розвитку дисфункції β -клітин. За даними експериментальних досліджень встановлено, що підшлункова залоза більш схильна до стеатозу порівняно з печінкою [Li S., 2017].

Порівняно з адипоцитами нежирові клітини мають обмежену здатність до зберігання вільних жирних кислот [Hassan Tariqa et al., 2016]. Коли ємність перевищується, нежирові клітини підлягають гіпертрофії і піддаються некрозу через систему макрофагів. Такі макрофаги інфільтрують гіпертрофовану жирову тканину, що набуває прозапальний фенотип M1, що викликає низькорівневе системне запалення [Prachayakul V., 2015].

Надлишок ВЖК може призводити до порушення функції β -клітин різними шляхами:

- 1) порушення секреції інсуліну; активація запального процесу в β -клітинах та їх апоптоз;
- 2) мітохондріальна дисфункція та оксидативний стрес;
- 3) стрес ендоплазматичного ретикулу (ЕПР) [Biddinger S.B., Kahn C.R., 2006].

Вільні жирні кислоти та їх похідні діють не тільки як метаболічні субстрати, але, головним чином, виступають як сигнальні молекули, що впливають на секрецію інсуліну [Poitout V. et al., 2010]. Гостре збільшення концентрації жирних кислот (ЖК) призводить до посилення глюкозостимульованої секреції інсуліну (ГССІ). Навпаки, у разі хронічного впливу високі концентрації ЖК порушують секрецію інсуліну і несприятливо впливають на виживаність β -клітин [Janikiewicz J., 2015].

Найбільш ранньою реакцією β -клітин на інсулінорезистентність периферичних тканин є підвищення активності синтезу і секреції інсуліну. Резистентність до інсуліну є станом, при якому існуюча кількість інсуліну викликає субнормальну біологічну реакцію. Зокрема, вона характеризується зниженням здатності інсуліну стимулювати використання глюкози м'язами та недостатнім пригніченням печінкового синтезу і виділення глюкози [Janikiewicz J., 2015].

Наявність цих змін у препубертаті викликає особливе занепокоєння, тому що резистентність до інсуліну і пов'язані з нею ускладнення можуть посилюватись через вплив статевого дозрівання, фізіологічне зниження чутливості до інсуліну, пов'язане з нормальним перебігом пубертатного періоду [Sinaiko A.R., 2006].

Гіперінсулінемія, що виникає, сприяє збільшенню маси β -клітин, в основному внаслідок активації процесу реплікації. Здається можливим, що надлишок ВЖК може інгібувати транскрипцію гена інсуліну і пригнічувати біосинтез інсуліну [Karpe F., 2011].

У клітині з жирних кислот, що не були витрачені на β -окислення, спочатку синтезуються фосфоліпіди, а потім тригліцериди, які акумулюються в цитоплазмі, що є підґрунтям розвитку стеатозу паренхіматозних органів. Тригліцериди можуть являти собою резервуар LC-CoA, оскільки β -клітини підшлункової залози експресують гормон-чутливу ліпазу і здійснюють активний ліполіз. LC-CoA накопичуються в цитоплазмі, де вони також можуть бути використані як попередник діацилгліцеролу (ДАГ) або синтезу керамідів [Adria Giacca et al., 2011; Assimacopoulos-Jeannet F., 2004].

ДАГ є активатором ІкВ-кінази, яка, в свою чергу, активує фактор NF-кВ. ІкВ-кіназа (ІКК) являє собою ферментний комплекс, що бере участь у поширенні клітинної відповіді на запалення [Assimacopoulos-Jeannet F., 2004]. ІКК також може бути активована ВЖК через взаємодію з Toll-подібними рецепторами-4 [Sun J. et al., 2015]. Транскрипційний фактор NF-кВ (ядерний фактор каппа В) є універсальним фактором транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу і клітинного циклу. Таким чином, активація NF-кВ пов'язана з експресією прозапальних генів, розвитком запалення β -клітин, дисфункцією β -клітин та їх апоптозом.

Цераміди можуть спричиняти стрес β -клітин та порушення секреції інсуліну. Дані експериментальних досліджень з використанням клітинних культур демонструють, що кераміди здатні пригнічувати поглинання глюкози шляхом блокування транслокації інсулінозалежного білка — переносника глюкози GLUT4 до плазматичної мембрани, що асоційовано зі зниженням чутливості клітин до інсуліну. В осіб, хворих на ожиріння, поєднане з інсулінорезистентністю, рівні керамідів в скелетних м'язах підвищені в 2 рази. Відомо, що керамід також може індукувати апоптоз β -клітин [Assimacopoulos-Jeannet F., 2004; Chavez Jose A. et al., 2012].

Надлишок кераміду гальмує передачу інсулінового сигналу внаслідок пригнічення фосфорилювання протеїнкінази В (Akt/PKB). Активация сигналізації Akt/PKB захищає клітини від індукованого вільними жирними кислотами апоптозу і модулює стійкість клітин до стресу ендоплазматичного ретикулуму. Тобто інгібування даного сигнального

Іншою клінічно значущою стороною стеатозу підшлункової залози є можливість розвитку екзокринної недостатності. В цілому екзокринна недостатність підшлункової залози (панкреатична екзокринна недостатність — ПЕН) зустрічається приблизно в одній третині пацієнтів, які страждають від ожиріння [Dunmore Simon J., 2016]. З одного боку, явища мальдигестії і мальабсорбції у цій категорії пацієнтів можуть розглядатися як вторинні. Однак дослідники спостерігали зниження екзокринної функції підшлункової залози у дитячому та підлітковому віці на тлі стеатозу підшлункової залози, пояснюючи це негативним паракринним впливом адипоцитів на функціональний стан ацинарних клітин [Гриневич В.Б., 2012], які особливо сприйнятливі до трофічної та стимулюючої дії інсуліну, через наявність на ацинарних клітинах інсулінових рецепторів (ІФР-1), що беруть участь в регуляції синтезу травних ферментів. Як відомо, ацинарні клітини, розташовані поряд з острівцями (періінсулярні ацинуси), мають більший розмір, ніж інші, містять велику кількість гранул зимогенів, що відомо під назвою «феномен Галло» [Самсонова Н.Г., 2012].

У літературних джерелах є докази того, що ПЕН при стеатозі підшлункової залози може бути асоційована з великим числом фізіологічних і біохімічних процесів, які включають зниження експресії мікроРНК-амілази, що супроводжується зниженням синтезу і вивільненням цього ферменту, зниження цитозольної концентрації кальцію (Ca^{2+}) і магнію (Mg^{2+}), зниження активності Na^+ - K^+ -АТФази і тирозинкінази, а також нечутливістю холецистокінінових рецепторів панкреатичних ацинарних клітин [Ткач С.М., 2012].

При внутрішньоклітинному накопиченні жирових крапель в ацинарних клітинах розвиток їх дисфункції може пояснюватись феноменом ліпотоксичності. У свою чергу, ВЖК впливають як на клітини ПЗ, так і на капіляри ПЗ. Унаслідок ішемії створюється кисле середовище (ацидоз), при якому посилюється токсичність ВЖК. Автори також вказують на ще один важливий момент — це підвищена в'язкість крові через високий рівень хіломікронів, що може стати причиною порушення мікроциркуляції в ПЗ і її ішемії [Самсонова Н.Г., 2012].

Нині основними патофізіологічними причинами, що обумовлюють розвиток зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, вважаються:

- 1) обмеження продукції ферментів, яке може бути обумовлене недостатнім розвитком або ураженням паренхіми підшлункової залози;
- 2) збільшення швидкості деградації ліпази;

- 3) зниження засвоєння факторів, що стимулюють механізми вироблення панкреатичних ферментів;
- 4) порушення доставки панкреатичних ферментів у дванадцятипалу кишку внаслідок обструкції протоків або в'язкості екскрету;
- 5) низький рівень активації панкреатичних ферментів у порожнині дванадцятипалої кишки [Абатуров А.Є. та співавт., 2013].

Відомо, що клітини жирової тканини секретиують цитокіни, такі як TNF, IL-6 і IL-8, а також виділяють адипокіни, такі як лептин, адипонектин, резистин. Рецептори лептину та адипонектину присутні на β -клітинах ПЗ. Адипоцитокіни є біоактивними пептидами, які модулюють метаболізм інсуліну і катаболізм жиру через внутрішні механізми, відомі як адипоінсулярна вісь (рис. 6). Встановлено, що рівень адипонектину при ожирінні знижений, тоді як лептину та резистину — підвищений. У дослідженнях *in vitro* показано, що при стеатозі ПЗ концентрація лептину та інших адипоцитокінів підвищена, особливо в ділянці ostrivciv ПЗ. «Паракринний» вплив цих молекул не тільки може сприяти дисфункції β -клітин, але і впливає на інкреторну функцію ПЗ [Ткач С.М., 2012].

Запальні цитокіни, фактори росту (тромбоцит-асоційований фактор росту (PDGF) і трансформуючий фактор росту β 1 (TGF- β 1)), оксидативний стрес, у свою чергу, призводять до активації панкреатичних зірчастих клітин (ПЗК), які відіграють ключову роль у розвитку фіброзу ПЗ. ПЗК розташовані в періацинальному просторі та мають довгі цитоплазматичні відростки, що охоплюють основу ацинуса, становлячи приблизно 3,99 % загальної кількості клітин підшлункової залози. Вони здатні трансформуватися зі стабільного ліпидовмісного до міофібробластоподібного фенотипу [Сиренко О.Ю., 2010]. ПЗК виконують широкий спектр функцій, мають здатність до скорочення, проліферації, можуть синтезувати компоненти позаклітинного матриксу (сприяючи фіброзуванню тканини залози) і впливати на навколишнє клітинне середовище. Активний стан ПЗК характеризується синтезом α -гладком'язового актину (α -SMA), гліального фібрилярного кислого білка (GFAP), колагену I і III типу, десміну, віментину, металопротеїназ (MMP-1, MMP-2), тканинних інгібіторів металопротеїназ (TIMP-1, TIMP-2), а також синтезом протеогліканів і гіалуронової кислоти. Важливо відзначити, що ПЗК самостійно здатні синтезувати цитокіни, такі як TGF- β , IL-1; ці спостереження свідчать про існування аутокринних циклів, що сприяють збереженню активації ПЗК після припинення дії первинного ушкоджуючого чинника, що пов'язано з

розвитком фіброзу органа, втратою функції з подальшим розвитком екзокринної недостатності [Ткач С.М., 2012; Сиренко О.Ю., 2010]. Розвитку оксидативного стресу при стеатозі сприяють особливості жирнокислотного складу жиру, локалізованого в підшлунковій залозі. Тригліцериди жирової тканини внутрішніх органів містять більше ненасичених жирних кислот порівняно з підшкірним жиром. Багаті на поліненасичені жирні кислоти, клітинні мембрани найбільшою мірою підлягають процесам вільнорадикального окислення з можливістю розвитку стеатопанкреатиту [Ben-Harosh Y. et al., 2017]. Екзокринна частина ПЗ має надзвичайно розвинений ЕПР, що пояснюється високою продукцією протеїнів ПЗ. Насичені жирні кислоти сприяють активації ПЗК з їх диференціацією та зростанню маркерів стресу ЕПР, при цьому ненасичені жирні кислоти мають протилежний вплив, що підтверджує важливість дієтичної корекції у менеджменті панкреатичної патології [Danino H. et al., 2015]. Експериментальні дослідження продемонстрували, що насичена пальмітинова кислота значно впливала на розвиток UPR, про що свідчить підвищення вмісту транскриптів UPR (Xbp, CHOP, Bip) та імунних факторів (TNF- α , TGF- β) і підвищення рівня білків Xbp1. Поліненасичені жирні кислоти виявляли менший вплив на маркери стресу ЕПР, тоді як мононенасичені олеїнові кислоти пригнічували реакцію стресу ЕПР. Жирні кислоти мають різний вплив на накопичення ацинарного клітинного жиру й активацію ПЗК, крім олеїнової кислоти, індукують стрес ЕПР. Диференційований ефект різних жирних кислот може мати потенційне нутриціологічне та терапевтичне значення [Ben-Harosh Y. et al., 2017].

Слід зазначити, що ПЗ має великі компенсаторні можливості. Для повного перетравлення жирів досить функціонування 2/3 паренхіми ПЗ, перетравлення білків — 1/2, вуглеводів — 1/10. Тільки при дефіциті протеаз і ліпаз понад 90 % розвиваються клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності [Li J., 2011].

Однак у дітей, з урахуванням функціональної незрілості залози, найчастіше зустрічається відносна недостатність підшлункової залози — оборотний стан, при цьому структура підшлункової залози не порушена, однак порушується адекватна секреція ферментів [Винокурова Л.В., 2012]. Хронічне запалення печінки у разі стеатогепатиту призводить до некрозу гепатоцитів та фіброзу печінки. Неалкогольний стеатопанкреатит теоретично може викликати подібні зміни, проте для підтвердження цієї гіпотези потрібні подальші дослідження. А. Matsuda et al. встановили, що через вплив тривалої дієти з високим

умістом жиру у Zucker Diabetic Fatty щурів жир накопичується в ацинарних клітинах підшлункової залози з подальшим розвитком фіброзу підшлункової залози [Matsuda A., 2014]. Проте в експериментальних дослідженнях на свинях Осава (інша тваринна модель метаболічного синдрому) стеатоз підшлункової залози не був асоційований з розвитком фібротичних змін ПЗ [Catanzaro R. et al., 2016].

Отже, стеатоз ПЗ може впливати на зовнішньосекреторну функцію ПЗ через різні механізми: акумуляцію ліпідів у ацинарних клітинах з ефектом ліпотоксичності; через паракринний ефект адипоцитів на ацинарні клітини. Проте необхідно проведення подальших проспективних досліджень за цією тематикою. ■