

Показники адипонектину та лептину у хворих на хронічний панкреатит

О. І. Федів, К. В. Ферфецька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хронічний панкреатит, адипоцитокіни, адипонектин, лептин, інсулінорезистентність

Вступ

Жирова тканина все частіше розглядається як самостійний орган, який відіграє роль у патогенезі розвитку багатьох захворювань і секретує значну кількість біологічно активних пептидів (адипоцитокінів), які діють як на локальному (аутокринному/паракринному), так і системному рівні [1]. До основних адипоцитокінів відносять адипонектин, лептин та резистин.

Адипонектин знижує рівень продукції глюкози печінкою, підвищує утилізацію глюкози та окиснення жирних кислот у м'язах, інгібує експресію молекул адгезії і проліферацію гладком'язових клітин судин, а також пригнічує конверсію макрофагів у піністі клітини (ліпософаги), гальмує проатерогенні процеси у клітинах печінки та підшлункової залози (ПЗ) і має протизапальний ефект [1]. Рівень адипонектину плазми нижче у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2), ніж у людей без діабету [4]. Активація АМФ-кінази під дією адипонектину зменшує інсулінорезистентність (ІР), а дані, отримані у великому популяційному дослідженні Hoorn, що включало 2484 учасника у віці 50–75 років, свідчать, що високі рівні адипонектину асоційовані з меншим ризиком розвитку порушення толерантності до глюкози та ЦД 2. Концентрація адипонектину знижується за розвитку ожиріння [10].

Лептин — пептидний гормон жирової тканини, що відповідає за енергетичний обмін, метаболізм, за стан голоду та насичення. Найбільш широко лептинові рецептори представлені у гіпоталамусі, а також на клітинах плаценти, легень, ендотелію, м'язів і β -клітинах ПЗ [6]. Лептин відіграє значну роль у пригніченні апетиту, знижує споживання їжі та використання жирів в енергетичному обміні. Зростання вмісту лептину спостерігається за умов ожиріння (хоча в частини осіб з ожирінням цей показник у нормі), надмірного харчування, надмірної кількості жирної їжі в раціоні, застосування інсуліну, глюкокортикостероїдів, естрогенів, гіперпродукції ендотоксинів та цитокінів [3].

Роль адипокінів у розвитку захворювань ПЗ активно вивчається, а ураження ПЗ розглядають як першопричину розвитку метаболічних порушень, що призводять до ожиріння та ЦД 2. Із функціональною недостатністю ПЗ пов'язують ІР унаслідок секреторної дисфункції острівкового апарату, підвищення активності перекисного окиснення ліпідів завдяки гіпоксичним процесам у залозі [7, 9].

Отже, основні адипоцитокіни відіграють певну роль у харчовій поведінці, психологічному стані хворих на хронічний панкреатит (ХП) через систему глюкокортикоїдів, статевих, тиреоїдних гормонів, в обміні вуглеводів. Ці системи впливають на перебіг не тільки метаболічних, але й гормональних процесів як при загостренні, так і в клінічній ремісії, як на по-

чатку захворювання, так і при достатній давності перебігу, а також можуть впливати на перебіг захворювання у кожному конкретному випадку.

Мета дослідження — дослідити показники адипонектину та лептину у хворих на ХП.

Матеріали і методи

Обстежено 32 хворих на ХП в період загострення, віком від 27 до 71 року. Тобто, за віковою структурою переважали особи середнього і похилого віку, за статистичними даними переважав середній вік ($49,0 \pm 1,7$ років). Серед них 22 жінки (68,75%) та 10 чоловіків (31,25%). За даними анамнезу встановлено, що у більшості хворих давність ХП 5–12 років, захворювання загострювалося 1–2 рази на рік, у зв'язку з чим їм призначали стаціонарне лікування. Більша частина хворих пов'язувала загострення із порушенням дієти (споживання жирної, смаженої їжі, алкоголю та газованих напоїв, свіжої здоби). Рецидивуючий ХП спостерігався у 8 хворих (25%). У 12 пацієнтів (37,5%) було виявлено супутню гастроентерологічну патологію (хронічний некалькульозний холецистит, хронічний гастродуоденіт) та ішемічну хворобу серця — у 10 (31,25%). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Діагноз ХП був верифікований згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. [5]. Усім пацієнтам, які були включені в дослідження, проведено ретельне обстеження з використанням загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Для діагностики ХП проводилося визначення активності α -амілази сироватки крові (амілокластичним методом за Каравеем) та діастази сечі, зовнішньосекреторну функцію ПЗ оцінювали за вмістом жиру в калі (за методом Ван де Крамера) та даними копрограми (оцінка проводилась за методами Л. В. Козловської та О. Ю. Ніколаєва). Крім того, біохімічне дослідження крові включало визначення глюкози крові натще, активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, вмісту загального білірубину, протеїнограми, коагулограми.

Структурні зміни ПЗ виявляли за допомогою ультрасонографічного дослідження («Алока» SS-630 (Японія)). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (голівки, тіла, хвоста), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вірсунгової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Структурний стан ПЗ оцінювали за Кембріджською класифікацією [2], визначаючи ступені тяжкості процесу та присвоюючи певний бал кожному ступеню. Нормальна ПЗ (0 балів) — нормальні її розміри, розмір головної панкреатичної протоки (ГПП) близько 2 мм, паренхіма гомогенна. Сумнівні зміни (1 бал) — розширення ГПП до 2–4 мм, розміри ПЗ в межах 1–2 норм, паренхіма не однорідна. М'які зміни (легкий ступінь — 2 бали) — дві і більше ознак із наступних: ГПП — 2–4 мм, незначне збільшення

розмірів ПЗ, неоднорідність паренхіми, нечіткість контурів ПЗ. Помірні зміни (процес середньої тяжкості, 3 бали) — маленькі кісти (менше 10 мм), нерівномірна ГПП, гострі фокальні некрози, підвищення ехогенності стінок ГПП, нерівність контурів ПЗ. Значні зміни (4 бали, тяжкий ступінь) — деякі із вище перелічених ознак, а також одна із наступних ознак: кісти більше 10 мм в діаметрі, внутрішньопротокові дефекти наповнення, камені (панкреатична кальцифікація), обструкція або стриктури ГПП, виражена дилатація або нерівномірність ГПП, інвазія в сусідні органи.

За необхідності хворим призначали гастродуоденофіброскопію, рентгенологічне дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки.

Крім того, проводили антропометричне обстеження: визначали зріст (м), масу тіла (кг), обчислювали індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) за формулою Кетле.

Визначення рівня лептину та адипонектину в крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням таких наборів реагентів: Leptin Elisa (Diagnostics Biochem Inc.), AssayMax Human Adiponectin Elisa Kit. Статистична обробка отриманих результатів виконана з використанням програми «Statistica for Windows версії 8.0» із розрахунком довірчих інтервалів.

Результати дослідження

Проаналізувавши основні скарги пацієнтів, дані фізичального дослідження та результати додаткових методів обстеження, було виявлено, що перебіг ХП визначається формуванням та прогресуванням таких синдромів: болювого (у 85,3% пацієнтів), диспепсичного (у 62,3% пацієнтів), зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (46,8% пацієнтів). Болювий синдром характеризувався періодичними ниючими, тупими болями, інколи оперізуючого характеру з іррадіацією в ліве та праве підребер'я, спину, які посилювалися в положенні хворого на спині та зменшувалися в сидячому положенні та нахилі тулуба уперед. При рецидивуючому ХП яскраво виражений болювий синдром: болі більш інтенсивні, гострі, колючі, частіше оперізуючі з іррадіацією в спину, а при загостренні ХП у скаргах переважав диспепсичний синдром, який супроводжувався зниженням або відсутністю апетиту, відрижкою, нудотою, блюванням, яке не приносить полегшення. Зовнішньосекреторна недостатність проявлялася мальдигестією (здуттям та бурчанням у животі, панкреатичними проносами по 2–3 рази на добу з виділенням кашоподібного з жирним блиском калу із залишками неперетравленої їжі).

Оцінка антропометричних даних показала, що у 26 хворих (81,25%) нормальна маса тіла (в межах 19–24,9 кг/м²), у 6 пацієнтів (18,75%) — дефіцит маси тіла (ІМТ < 18,9 кг/м²). Слід відзначити, що дефіцит маси тіла частіше спостерігався у чоловіків, які підтверджували зловживання алкоголем.

У загальному аналізі крові у всіх пацієнтів — помірний лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, дещо прискорене ШЗЕ. Рівні глюкози в крові вищі у хворих на ХП, порівняно з групою практично здорових осіб, однак в межах статистичної норми (4,44±0,18 ммоль/л і 4,35±0,20 ммоль/л, відповідно).

Враховуючи УЗД-критерії ХП, найчастіше спостерігалися зміни ехогенності залози у вигляді ділянок підвищення та зниження ехосигналу (87,5%), розширення ГПП більше 2 мм (43,75%). Зміни розмірів було виявлено лише у 6,25%, переважно за рахунок збільшення головки ПЗ.

При проведенні аналізу рівня адипонектину визначені його розмахи: медіана та інтерквартильний розмах у хворих на ХП склали 1,95 нг/мл (25-й перцентиль — 1,2 нг/мл, 75-й перцентиль — 3,1 нг/мл), в контрольній групі — 2,85 нг/мл

(1,65–4,2 нг/мл). Хворі на ХП розподілилися на 2 підгрупи. У першій підгрупі — 23 (71,88%) обстежених — рівень адипонектину (медіана та інтерквартильний розмах) склали 1,5 нг/мл (25-й перцентиль — 1,0 нг/мл, 75-й перцентиль — 2,3 нг/мл). У цій підгрупі переважали чоловіки з нормальною масою тіла із більш вираженими клінічними симптомами (інтенсивніший абдомінальний біль, чергування проносів та закрепів, нудота та блювання). За результатами УЗД переважали ознаки фіброзу ПЗ. У другій підгрупі — 9 (28,12%) обстежених — медіана та інтерквартильний розмах склали 3,6 нг/мл (25-й перцентиль — 3,3 нг/мл, 75-й перцентиль — 3,7 нг/мл), до цієї підгрупи увійшли пацієнти із дефіцитом маси тіла.

Зменшення рівня адипонектину у більшості хворих можна пояснити наявністю хронічного малоінтенсивного запалення, яке виснажує його захисну протизапальну активність, ІР (гіперглікемією, гіперінсулінемією) завдяки тому ж імунному хронічному запаленню, що може вказувати на ризик розвитку ЦД 2, незважаючи на відсутність ознак ожиріння. Таке припущення підтверджується літературними даними про те, що адипонектин пригнічує активність макрофагів та мієломонцитів, інгібує синтез прозапального цитокіну TNF-α [11]. З огляду на протизапальну дію даного адипоцитокіну можна припустити, що він відіграє певну роль у захисті організму від прогресування латентно перебігаючого хронічного запалення та формування атерогенної дисліпідемії, оскільки ІР і атерогенна дисліпідемія мають у своєму розвитку тісний зв'язок із хронічним імунним запаленням.

Оцінюючи вміст лептину у крові хворих, виявлено що медіана та інтерквартильний розмах склали 10,2 нг/мл (25-й перцентиль — 5,4 нг/мл, 75-й перцентиль — 27,05 нг/мл). Дані пацієнти були розподілені на три підгрупи. У першій — 14 (43,75%) осіб — медіана та інтерквартильний розмах склали 5,05 нг/мл (25-й перцентиль — 2,9 нг/мл, 75-й перцентиль — 5,7 нг/мл), не відрізняючись від контрольних значень, у другій — 8 (25%) осіб — 17,7 нг/мл (10,2–18,8 нг/мл), у третій — 10 (31,25%) осіб — 31,5 нг/мл (28–33 нг/мл), що у 3–5 разів перевищувало показники в групі практично здорових. У практично здорових осіб рівень лептину був дещо нижчим у порівнянні з хворими (медіана 7,5 нг/мл та інтерквартильний розмах 5,5–12,0 нг/мл). Пояснити такий розмах показників можна наявністю в цих групах хворих супутньої біліарної патології, ішемічної хвороби серця, де порушується енергетичний обмін, метаболізм, прогресує атерогенна дисліпідемія та ІР, впливаючи на лептинові рецептори у гіпоталамусі, ендотелії судин і β-клітинах ПЗ (можливо сприяючи розвиткові ліпоїдозу інтерстицію залози) [8].

Висновок

Отримані результати показників адипонектину та лептину у хворих на ХП підтверджують їхні зміни залежно від вираженості клінічної симптоматики, інтенсивності хронічного імунного запалення, супутньої патології та перебігу ХП. Показники адипонектину у більшості знижувалися, а лептину підвищувалися відносно показників практично здорових осіб, не маючи видимого зв'язку з ожирінням.

Перспективи подальшого дослідження

Відомо, що деякі цитокіни, наприклад TNF-α, ІЛ-6, С-реактивний протеїн збільшують рівень лептину, підтримуючи таким чином хронічне малоінтенсивне запалення, що є одним із основних ланок патогенезу ХП, тому вважаємо за доцільне дослідити рівні даних показників у таких хворих. Оскільки деякі фізіологічні фактори, такі як вік, стать, можуть значно впливати на рівні циркулюючого адипонектину та лептину, варто було б оцінити вміст даних адипокінів залежно від гендерних особливостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Косыгина А. В. Адипоцитокіни в науковій і клінічній практиці / А. В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 1. — С. 32–39.

2. Крилова О. О. Методи візуалізації підшлункової залози та стан панкреатобіліарних проток у хворих на хронічний панкреатит / О. О. Крилова // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 4 (60). — С. 45–53.

3. Лептин та його роль у внутрішній патології / О. М. Радченко, О. Р. Слаба, Н. С. Бек, Л. М. Радченко // Мед. пдрол. та реабіл. — 2011. — № 4. — С. 101–109.

4. Майоров А. Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа : автореф. дисс. на соиск. науч. степени докт. мед. наук: спец. 14.00.03 «Эндокринология» / А. Ю. Майоров. — М., 2009. — С. 25–27.

5. Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р. — К., 2005. — 146 с.

6. Патологіологічна роль ожиріння у розвитку захворювань підшлункової залози / І. В. Лещенко, В. Г. Шевчук, С. А. Суходоля,

Т. М. Фалалеева // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2013. — № 2, Т. 17. — С. 499–504.

7. Христин Т. М. Можлива роль функціонального стану підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому / Т. М. Христин, Т. Б. Кендзерська // Мистецтво лікування. — 2006. — № 4. — С. 53–58.

8. Христин Т. Н. Дисметаболические формы хронического панкреатита / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская, И. В. Трефаненко // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 6 (20). — С. 79–84.

9. Nonalcoholic fatty pancreas disease / A. Mathur, M. Marine, D. Lu [et al.] // HPB (Oxford). — 2007. — Vol. 9. — P. 312–318.

10. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality / J. M. Dekker, T. Funahashi, G. Nijpels [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, No 4. — P. 1489–1496.

11. Tilg H. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg // Nature Rev. Immunol. — 2006. — Vol. 6. — P. 772–783.

УДК 616.37-002.2:612.018

ПОКАЗНИКИ АДИПОНЕКТИНУ ТА ЛЕПТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

О. І. Федів, К. В. Ферфецька
Буковинський державний медичний
університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, адипоцитокіни, адипонектин, лептин, інсулінорезистентність

У статті представлені результати визначення рівнів основних адипоцитокінів (адипонектину та лептину) у хворих на хронічний панкреатит залежно від вираженості клінічної симптоматики, інтенсивності хронічного малоінтенсивного запалення та перебігу хронічного панкреатиту. Виявлено зниження рівня адипонектину та збільшення рівня лептину у групі хворих порівняно з групою практично здорових осіб.

УДК 616.37-002.2:612.018

ПОКАЗАТЕЛИ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

А. И. Федив, Е. В. Ферфецкая
Буковинский государственный медицинский
университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, адипоцитокіни, адипонектин, лептин, инсулинорезистентность

В статье представлены результаты определения уровней основных адипоцитокінов (адипонектина и лептина) у больных хроническим панкреатитом в зависимости от выраженности клинической симптоматики, интенсивности хронического малоинтенсивного воспаления и течения хронического панкреатита. Выявлено снижение уровня адипонектина и увеличение уровня лептина в группе больных по сравнению с группой практически здоровых лиц.

ADIPONECTIN AND LEPTIN INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

O. I. Fediv, K. V. Ferfetska
Bukovinian State Medical University,
Chernivtsy, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, adipocytokines, adiponectin, leptin, insulin resistance.

Article presents the results of determining the levels of main adipocytokines (adiponectin and leptin) in patients with chronic pancreatitis, depending on the severity of clinical symptoms, intensity of low-intensity chronic inflammation and progression of chronic pancreatitis. The increase of leptin and adiponectin reduction is detected in a group of patients as compared with a group of almost healthy persons.