



Л. В. Журавлёва, Ю. А. Шеховцова
Харьковский национальный медицинский
университет

Факторы иммунорегуляции у больных с сочетанным течением хронического панкреатита и сахарного диабета 2 типа

Цель — определить содержание маркеров воспаления (С-реактивного белка (С-РБ) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α)) у больных хроническим панкреатитом (ХП) и при сочетании его с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Обследованы 20 пациентов с сочетанным течением ХП и СД-2 (6 мужчин и 14 женщин, средний возраст — $(55,25 \pm 1,34)$ года, длительность ХП в среднем — $(5,45 \pm 0,74)$ года, СД-2 — $(7,85 \pm 0,92)$ года) и 14 больных ХП (9 мужчин и 5 женщин, средний возраст — $(50,36 \pm 3,53)$ года, длительность ХП в среднем — $(9,50 \pm 1,79)$ года). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Уровень ФНО- α определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-бест» (Россия), содержание С-РБ в сыворотке крови — латексным методом с индуцированным железом с помощью набора «НВЛ Гранум» (Украина).

Результаты. У пациентов с сочетанным течением ХП и СД-2 содержание С-РБ и ФНО- α было значительно выше и статистически значимо отличалось от показателей больных с изолированным течением ХП ($p < 0,05$). Выявлена прямо пропорциональная связь между уровнями С-РБ и ФНО- α ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что уровни С-РБ и ФНО- α являются значимыми диагностическими маркерами воспаления у больных ХП в сочетании с СД-2.

Ключевые слова: С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , хронический панкреатит, сахарный диабет 2 типа.

Воспалительные реакции организма — это неспецифические звенья защиты, которые реализуются путем повышения концентрации в очаге воспаления гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов. Первый этап запуска воспалительной реакции ассоциирован с активацией провоспалительных цитокинов (в частности фактора некроза опухоли (ФНО) α), обеспечивающих хемотракцию клеток воспаления [2].

ФНО- α и ФНО- β — два структурно родственных цитокина, способных уничтожать чувствительные к ним клетки (чаще всего клетки опухолей) *in vitro* [10]. Лимфотоксин (ФНО- β) впервые был идентифицирован как продукт Т-клеток, активированный антигеном. ФНО- α был обнаружен как продукт стимулированных эндотоксином мононуклеарных фагоцитов. Активиро-

ванные Т-лимфоциты способны синтезировать как ФНО- α , так и ФНО- β . Мононуклеарные фагоциты продуцируют только ФНО- α . Как ФНО- α , так и ФНО- β являются плеiotропными медиаторами воспаления и конкурентами за связывание с клеточными рецепторами [7]. ФНО- α рассматривают как важный полипептидный медиатор воспаления и клеточного иммунного ответа [5]. Он вызывает цитотоксический эффект в инсулинообразующих β -клетках островков Лангерганса [1].

Спектры биологической активности цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс в клетке может стимулироваться более чем одним цитокином. Совокупность цитокинов иммунной системы образует «каскад цитокинов». Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов «первой волны» (ФНО- α , интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6), кото-

рые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и др. В свою очередь цитокины «второй волны» влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, привлекая в реакцию все возрастающее количество клеток [12].

Воспаление сопровождает большинство хронических заболеваний внутренних органов, однако в ряде случаев его защитная роль превращается в патологическую, в результате этого возникает нарушение функции органа. К таким патологиям относятся хронический панкреатит (ХП) и сахарный диабет 2 типа (СД-2).

Активацию хронического воспаления при ХП и СД-2 связывают с увеличением системной концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β), которые инициируют метаболические нарушения при СД-2 и усиливают процессы фиброобразования у больных ХП [6]. Иммунорегуляцию у таких больных, кроме цитокинового каскада, обеспечивает увеличение содержания белков острой фазы, или маркерных белков воспаления [1, 8]. Белки, концентрация которых в стадию обострения заболевания повышается более чем на четверть, считают воспалительными маркерами. К ним относятся С-реактивный белок (С-РБ), оромукоид, церулоплазмин, ферритин и др. (всего более 20 видов белков) [1, 2].

При обострении патологического процесса в ответ на массовый выброс цитокинов гепатоциты, как основные продуценты белков острой фазы, усиливают продукцию реактантов острой фазы, что обуславливает их роль в неспецифической защите организма, а именно в усилении процессов репарации в зоне повреждения.

Таким образом, С-РБ и ФНО- α можно рассматривать как составляющие системы иммунорегуляции, а также как важные факторы поддержания гомеостаза, о чем свидетельствует их способность связывать и элиминировать поврежденные клетки, взаимодействовать с липидами крови, а также участвовать в иммунных реакциях организма [2].

Цель исследования — определить содержание маркеров воспаления (С-реактивного белка и фактора некроза опухоли α) у больных хроническим панкреатитом и при сочетании его с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

В условиях эндокринологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница —

Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» (г. Харьков) были обследованы 20 пациентов (6 мужчин и 14 женщин) с сочетанным течением ХП и СД-2 (средний возраст — $(55,25 \pm 1,34)$ года), которые составили 1-ю группу. Длительность ХП в среднем — $(5,45 \pm 0,74)$ года, СД-2 — $(7,85 \pm 0,92)$ года. Группу сравнения (2-я группа) составили 14 больных (9 мужчин и 5 женщин) с изолированным ХП (средний возраст — $(50,36 \pm 3,53)$ года, длительность ХП в среднем — $(9,50 \pm 1,79)$ года), контрольную группу — 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту.

Диагноз ХП устанавливали на основании жалоб, анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований согласно приказу МЗ Украины № 271 от 13.06.2005 и в соответствии с Международной классификацией болезней и причин смерти 10-го пересмотра (К86.0 Хронический панкреатит). Дизайн исследований предусматривал ультразвуковое исследование поджелудочной железы (ПЖ).

СД-2 диагностировали согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) и унифицированному клиническому протоколу оказания помощи больным СД-2. Верификация диагноза основывалась на определении показателей углеводного обмена (краткосрочного и долгосрочного баланса).

Критерии исключения при проведении исследования: наличие онкологической патологии, тяжелых сопутствующих нефропатий, алкоголизма, хронического калькулезного холецистита, тяжелой кардиальной патологии, а также нейropsychической патологии, которая могла бы повлиять на комплаенс, отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Оценку трофологического статуса проводили согласно рекомендациям ВОЗ (1997) с использованием индекса массы тела (ИМТ), который определяли по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

При ИМТ 18,5–24,9 кг/м² массу тела рассматривали как норму. Все больные, включенные в исследование, имели нормальную массу тела.

Распределение больных по возрасту проводили в соответствии с Международной классификацией возрастных периодов.

Уровень ФНО- α определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-бест» (Россия), содержание С-РБ в сыворотке крови — латексным методом с индуцированным железом с помощью набора «НВЛ Гранум» (Украина).

Таблиця. Распределение больных по возрасту

Группа	Возраст, годы			Всего
	19–44	45–59	60–77	
1-я	0	10 (50,0%)	10 (50,0%)	20
2-я	6 (42,9%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	14

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью дисперсионного и корреляционного анализа и пакета программ Statistica. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm m$). Оценку отличий между группами проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для анализа корреляционных связей вычисляли коэффициент корреляции Спирмана. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что пациенты молодого возраста преобладали в группе с изолированным ХП по сравнению с группой сочетанной патологии, что обусловлено более поздней манифестацией ХП на фоне СД-2 (таблица).

У больных с СД-2 длительность ХП была статистически значимо большей, что свидетельствовало о наличии у таких больных комплекса метаболических патологических нарушений, способствующих формированию ХП.

Активный период ХП как при наличии СД-2 ($(5,2 \pm 0,78)$ мг/л), так и при его отсутствии ($(3,14 \pm 1,35)$ мг/л) сопровождался увеличением содержания белка острой фазы (С-РБ) по сравнению с контрольной группой ($(1,4 \pm 0,18)$ мг/л) соответственно в 3,7 и 2,4 раза ($p < 0,05$), что может быть обусловлено способностью С-РБ к антибактериальному действию. Отличия между 1-й и 2-й группами были статистически незначимыми.

Выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение содержания ФНО- α в группах больных по сравнению с контрольной группой ($(17,2 \pm 1,2)$ пкг/мл), что свидетельствует о том, что ХП и СД-2 являются самостоятельными факторами нарушений эндокринной функции жировой ткани, которые возрастают при наличии патологических метаболических нарушений. У больных с сочетанием ХП и СД-2 данный показатель значительно превышал таковой у больных с изолированной патологией (соответственно $(85,8 \pm 7,5)$ и $(47,4 \pm 6,0)$ пкг/мл;

$p < 0,05$), что подтверждает резкую активацию цитокинового звена при сочетанной патологии.

Установлена прямо пропорциональная корреляция между уровнями С-РБ и ФНО- α (в 1-й группе $r = 0,49$, во 2-й — $r = 0,88$), что свидетельствует о том, что эти показатели являются маркерами воспаления. Таким образом, концентрация в сыворотке ФНО- α зависит от выраженности синдрома мезенхимального воспаления, а именно от уровня С-РБ (рис. 1, 2).

Отличия в количественном содержании белков поздней острофазовой реакции у больных с коморбидной патологией объясняются активацией системы комплемента при наличии хронического очага инфекции. Подобные изменения могут приводить ко вторичному повреждению тканей. В таком случае следует ожидать не только поражения органов-мишеней, но и вовлечения упомянутых белков в патологический процесс в «относительно» интактных органах и системах.

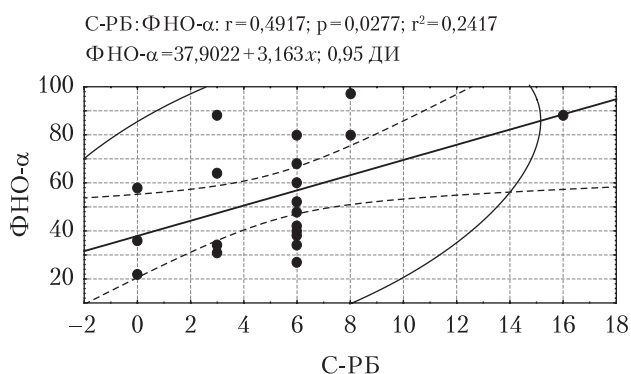


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнями фактора некроза опухоли α и С-реактивного белка в группе больных хроническим панкреатитом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

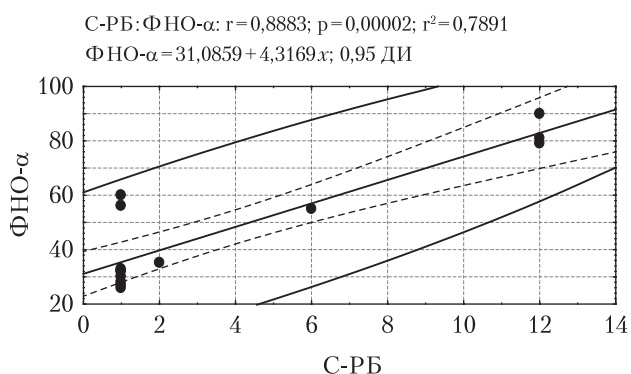


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнями фактора некроза опухоли α и С-реактивного белка в группе больных хроническим панкреатитом

Висновки

Установлено, що при обостренні ХП як при ізолюваному його теченні, так і при поєднанні з СД-2 підвищується вміст деяких білків гострої фази і цитокінів, що свідчить про розвиток запальної реакції. Рівні С-РБ і ФНО- α у пацієнтів з коморбідним теченням ХП і СД-2 були значно вище і статистично відрізнялися від показників хворих з ізолюваним теченням ХП, що свідчить про посилення запальних реакцій при коморбідній патології навіть в умовах ремісії супутуючого за-

болеванія при латентному теченні захворювання. Підвищення вмісту С-РБ більше ніж 3 мг/л свідчить про розвиток хронічного запалення і асоціюється з високим ризиком розвитку судинних ускладнень у даній категорії хворих.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком досліджень є вивчення інших загальних патогенетичних ланок коморбідного течення ХП і СД-2 і визначення їх діагностичного і прогностичного значення.

Конфлікт інтересів немає.

Концепція і дизайн дослідження, редактування — Л. Ж.;

збір і обробка матеріалів, статистична обробка даних, написання тексту — Ю. Ш.

Список літератури

1. Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L. et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // Curr. Probl. Surg. — 2006. — Vol. 43, N 3. — P. 127–238.
2. Braganza J.M., Lee S.H., McCloy R.F., McMahon M.J. Chronic pancreatitis // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 1184–1197.
3. Bratnagar A., Wig J.D., Majumbar S. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis // ANZ J. Surg. — 2003. — Vol. 73, N 1–2. — P. 59–64.
4. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF- α , a potent lipid metabolism regulator // Cell. Biochem. Funct. — 2009. — Vol. 27 (7). — P. 407–416.
5. Conwell D., Banks P. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24 (5). — P. 586–590.
6. Ding X., Mizokami M., Kang L.Y. et al. Prevalence of TT virus and GBV-C infections among patients with liver disease and the general population in Shanghai, China // Virus Genes. — 1999. — Vol. 19, N 1. — P. 51–58.
7. Gruys E., Toussaint M. Acute phase reaction and acute phase proteins // J. Zhejiang Univ. Sci. B. — 2005. — N 6 (11). — P. 1045–1056.
8. Hoofnagle J.H. Therapy of viral hepatitis // Digestion. — 1998. — N 59. — P. 563–578.
9. Liao Zhuan, Jin Gang. et al. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis // J. Interv. Gastroenterol. — 2013. — N 3 (4). — P. 133–136.
10. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency. — Bremen: Unimed, 2010. — 91 p.
11. Tsigos C., Hainer V., Basdevant A. et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines // Obesity Facts. — 2008. — Vol. 1, N 2. — P. 106–116.
12. Xan X.C., Zhang Y.C., Wang Y. et al. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2003. — Vol. 2, N 1. — P. 135–138.

Л. В. Журавльова, Ю. О. Шеховцова

Харківський національний медичний університет

Чинники імунорегуляції у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу

Мета — визначити вміст маркерів запалення (С-реактивного білка (С-РБ) і фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) у хворих на хронічний панкреатит (ХП) та при поєднанні його з цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2).

Матеріали та методи. Обстежено 20 пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД-2 (6 чоловіків і 14 жінок, середній вік — $55,25 \pm 1,34$ року, тривалість ХП у середньому — $5,45 \pm 0,74$ року, ЦД-2 — $7,85 \pm 0,92$ року) і 14 хворих на ХП (9 чоловіків і 5 жінок, середній вік — $50,36 \pm 3,53$ року, тривалість ХП у середньому — $9,50 \pm 1,79$ року). До контрольної групи було залучено 20 практично здорових осіб. Рівень ФНП- α визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Вектор-бест» (Росія), вміст С-РБ у сироватці крові — латексним методом з індукованим залізом за допомогою набору «НВЛ Гранум» (Україна).

Результати. У пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД-2 вміст С-РБ і ФНП- α був значно вищим і статистично значущо відрізнявся від показників хворих з ізольованим перебігом ХП ($p < 0,05$). Виявлено прямо пропорційний зв'язок між рівнями С-РБ і ФНП- α ($p < 0,05$).

Висновки. Отримані дані дають підставу припустити, що рівні С-РБ і ФНП- α є значущими діагностичними маркерами запалення у хворих на ХП у поєднанні з ЦД-2.

Ключові слова: С-реактивний білок, фактор некроза пухлин α , хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу.

L. V. Zhuravlyova, Y. A. Shekhovtsova
Kharkiv National Medical University

Factors of immunoregulation in patients with concomitant course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus

Objective — to determine the levels of inflammation markers, including C-reactive protein (CRP) and tumour necrosis factor- α (TNF- α) in patients with chronic pancreatitis and subjects with combined course of chronic pancreatitis (ChP) and type 2 diabetes mellitus (DM 2).

Materials and methods. The investigation involved 20 patients with the combined ChP and DM 2 course (6 men and 14 women, the mean age (55.25 ± 1.34) years, the mean ChP duration was (5.45 ± 0.74) years, DM 2 duration was (7.85 ± 0.92) years), and 14 patients with ChP (9 men and 5 women with the mean age (50.36 ± 3.53) years, the mean ChP duration (9.50 ± 1.79) years). The control group consisted of 20 healthy individuals. The TNF- α levels were determined with immunoassay method using a set of reagents «Vector-best» (Russia), the blood CRP levels were measured with latex method with induces analysis with the use of «NVL Granum» set (Ukraine).

Results. Patients with the combined ChP and DM 2 course had significantly higher levels of CRP and TNF- α ($p < 0.05$) than subjects with isolated pancreatitis. The direct correlation between CRP and TNF- α levels has been established in both groups ($p < 0.05$).

Conclusions. The results of the study suggest that CRP and TNF- α levels are important diagnostic markers of inflammation in patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes mellitus.

Key words: C-reactive protein, tumour necrosis factor- α , chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus.

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3
E-mail: lzhuravlyova@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 10 жовтня 2017 р.