

В.Ю. Коваль

АДИПОЦИТОКІНИ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Мета – вивчити показники адипоцитокінів і функцію ендотелію судин у хворих на хронічний панкреатит залежно від індексу маси тіла.

Матеріали та методи. У дослідження включено 86 пацієнтів із хронічним панкреатитом, у яких вивчено показники лептину, резистину та ендотеліну-1 методом імуноферментного аналізу. Рівень лептину сироватки крові визначено за допомогою наборів тест-систем фірми Diagnostics Biochem Canada, резистину – фірми Mediagnost (Germany), ендотеліну-1 – фірми DRG (США).

Результати. Збільшення лептину у крові хворих спостерігалось при хронічному панкреатиті з нормальним і підвищеним індексом маси тіла, а зменшення – при хронічному панкреатиті зі зниженим індексом маси тіла. Рівень резистину у крові хворих на хронічний панкреатит був підвищеним незалежно від індексу маси тіла. Ендотеліальна дисфункція супроводжувалася збільшенням рівня ендотеліну-1 у хворих із хронічним панкреатитом.

Висновки. При хронічному панкреатиті спостерігалася дисфункція ендотелію судин та жирової тканини, що проявлялася зміною рівнів лептину, резистину та ендотеліну-1.

Ключові слова: хронічний панкреатит, резистин, лептин, ендотелін-1, індекс маси тіла.

Вступ

Установлено, що ожиріння спричиняє жирову дистрофію ацинарних клітин і ліпоїдоз підшлункової залози, значну кількість цитотоксичних вільних жирних кислот у тканині залози внаслідок інтенсивного гідролізу тригліцеридів під впливом ліпази [1, 5, 9]. Жирові клітини продукують лептин, адипонектин, резистин, роль яких у патології підшлункової залози нині активно вивчається [4, 6, 7]. Одним із важливих ефектів адипокінів вважається їх патогенетична роль у реалізації системного запалення, що сприяє розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), інсулінорезистентності (ІР) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, а також патології шлунково-кишкового тракту і бронхообструктивних захворювань [6]. Зростання рівня лептину в крові, збільшення кардіоваскулярного ризику та артеріального тиску асоціюється зі зменшенням розмірів підшлункової залози, що може бути непрямою ознакою дистрофічних чи атрофічних процесів у ній [7]. Одним із маловивчених, за результатами досліджень, є поліпептид резистин, який відіграє ключову роль у появі надлишкової ваги у хворих на ЦД. Участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію дає змогу розглядати його як маркер, а можливо, й етіологічний фактор розвитку ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла [11]. Вивчення цитокінів та адипоцитокінів, що

беруть участь у розвитку панкреатиту, свідчать, що гіпотеза хронічного запалення має місце щодо ожиріння, панкреатитів і панкреатогенного раку [13]. Встановлено, що рівень цього гормону підвищений у тучних мишей (моделі ob/ob та db/db) і знижується під дією антидіабетичного препарату розиглітазону [11]. Ці результати показують, що резистин відіграє ключову роль у дозріванні жирових клітин і виступає в ролі аутокринного регулятора утворення в жировій тканині продіабетичних факторів. У деяких дослідженнях встановлено, що в жировій тканині людей резистин присутній значно в меншій кількості, ніж у гризунів, і має суттєво відмінну послідовність амінокислот (гомологія становить 64%). Показано, що кореляція між рівнем резистину та ожирінням у людей проявляється значно слабше [7]. Якщо більш ранні публікації заперечують зв'язок резистину з ожирінням та ІР, то в останні роки з'являються експериментальні дослідження цієї кореляції, а резистин розглядається як один із біомаркерів ожиріння при кардіоваскулярній патології [12, 14]. Резистин на пряму включається в атерогенез, являючись молекулярною сполучною ланкою між запальним процесом та атеросклерозом кровоносних судин [6]. Водночас, ряд досліджень не показує залежності між вмістом резистину в сироватці крові людини і чутливістю до інсуліну, індексу маси тіла (ІМТ), артеріальним тиском або ліпідним обміном [5, 6, 7].

Існує чіткий взаємозв'язок між надлишковим вживанням висококалорійної їжі, яка містить жири, і

стеатозом підшлункової залози [4]. Вважають, що ІР розвивається поступово, передусім у м'язах і печінці. ІР у жировій тканині виникає на фоні накопичення в адипоцитах великої кількості глюкози та жиру, що надходить з їжею, і сприяє розвитку гіпертрофічного ожиріння, яке супроводжується зменшенням щільності інсулінових рецепторів на поверхні адипоцитів. Постійна гіперінсулінемія з часом виснажує секреторний апарат β -клітин підшлункової залози, що клінічно проявляється спочатку порушенням толерантності до глюкози, пізніше ЦД 2-го типу (так звана панкреатична крива Старлінга) [1], а вільні жирні кислоти, що секретуються адипоцитами, ФНО- α та резистин поглиблюють ІР і ліпідний стан крові, формуючи «порочне коло» метаболічного синдрому. Локальне ожиріння приводить до стеатозу органу і зміни рівня адипокінів у вигляді зменшення адипонектину і збільшення лептину. Зміни рівнів адипокінів супроводжуються підвищеною інфільтрацією тканини моноцитами і макрофагами, які продукують прозапальні цитокіни, що потім відображаються на функціонуванні органа. Комбінація протягом тривалого часу стеатозу і локального запалення веде до фіброзу, а в ряді випадків – до раку підшлункової залози [15].

В останні роки ендотеліальну дисфункцію часто розглядають як універсальний глибокий патологічний процес, що лежить в основі практично усіх захворювань [3, 8, 10]. Під ендотеліальною дисфункцією розуміють дисбаланс між різними системами ендотеліальних медіаторів (вазодилітаторами – вазоконстрикторами, анти- та прокоагулянтами, факторами росту та їх інгібіторами тощо) [3]. Він проявляється відсутністю адекватної реакції судинної стінки у відповідь на подразники та регуляторні впливи. Дисфункція ендотелію передусім характеризується погіршенням здатності судин розширюватися. Це зумовлює зміну вазомоторного тону, міграцію лейкоцитів у стінку судини, ріст і проліферацію гладких м'язів, посилення впливу прокоагулянтних факторів, збільшення утворення кисеньзалежних вільних радикалів. Наслідком цих змін може бути тромбоз, вазоконстрикція, ремоделювання судин, які призводять до поглиблення запальних процесів у місці запалення, провокують розвиток локальних і системних ускладнень [3, 10]. Основною ланкою дисфункції ендотелію є порушення синтезу ендотеліальних факторів у відповідь на пошкодження ендотеліоцитів різними токсичними чинниками (МСМ, цитокіни, продукти перекисного окиснення ліпідів, токсини бактерій та ін.). Серед найважливіших ендотеліальних факторів, дисбаланс

яких призводить до дисфункції ендотелію, є оксид азоту та ендотелін [3, 8]. Високий рівень ендотеліну, за деякими науковими даними [10], посилює фіброзні зміни, призводить до хронізації запального процесу в підшлунковій залозі, спричиняє функціональну недостатність практично усіх органів і систем та є основним фактором розвитку поліорганної недостатності при гострому панкреатиті. Ендотеліальна дисфункція при набряковій формі гострого панкреатиту пов'язана передусім із гіперактивацією ендотеліоцитів, а при панкреонекрозі – із посиленням руйнування ендотеліальних клітин. Дисфункція ендотелію відіграє роль у формуванні хронічного панкреатиту (ХП) після холецистектомії [8].

Первинним дефектом, що лежить в основі розвитку ІР, є дисфункція ендотеліальних клітин судин. Ендотелій судин є гормонально активною тканиною, що умовно називають найбільшою «Ендокринною залозою» людини. Унікальне розташування клітин ендотелію на межі циркулюючої крові і тканин робить їх найбільш уразливими в різних факторах системного та тканинного кровотоку. Якщо припустити, що резистин є раннім маркером ІР, а ендотелін-1 – вазоконстриктором, то представляє інтерес дослідження їх концентрації у хворих на ХП залежно від маси тіла, надлишок якої може бути одним із факторів формування ІР.

Мета роботи – вивчити показники адипоцитокінів і функцію ендотелію судин у хворих на ХП залежно від ІМТ.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 86 пацієнтів із ХП, у яких вивчалися показники лептину, резистину та ендотеліну-1 методом імуноферментного аналізу. Рівень лептину сироватки крові визначався за допомогою наборів тест-систем фірми Diagnostics Biochem Canada, резистину – фірми Mediagnost (Germany), ендотеліну-1 – фірми DRG (США). Пацієнти знаходилися на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Ужгородської обласної клінічної лікарні імені А. Новака протягом 2013–2014 рр. Діагноз хронічного панкреатиту встановлювався на основі клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим хронічним панкреатитом (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р.). Для діагностики та оцінки ступеня ожиріння використовувався ІМТ – індекс Кетле. Залежно від ІМТ хворі були розподілені на три групи: перша група – 36 (42%) хворих на ХП із нормальним ІМТ, друга

група – 26 (30%) хворих на ХП із підвищеним ІМТ, третя група – 24 (28%) хворі на ХП зі зниженим ІМТ.

Результати дослідження та їх обговорення

Вік пацієнтів і тривалість захворювання залежно від ІМТ наведено в таблиці.

Суттєвої різниці за віком у хворих на ХП залежно від ІМТ не спостерігалось, групи були ідентичними. У хворих на ХП із підвищеним і зниженим ІМТ тривалість захворювання була відповідно у 2,1 та 2,2 разу менше, ніж у хворих на ХП з нормальним ІМТ.

Таблиця

Вік пацієнтів та тривалість захворювання хворих на хронічний панкреатит залежно від індексу маси тіла

Показник	ІМТ нормальний	ІМТ підвищений	ІМТ знижений
Вік хворих, роки	50,26±3,29	53,71±4,54	41,43±3,49
Тривалість захворювання, роки	11,17±1,44	5,29±0,94	5,0±2,13

У клінічному перебігу хворих на ХП зі збільшеним ІМТ загальна слабкість відмічалася у 90% випадках, періодичний біль у лівому підребер'ї – у 50%, постійний біль – у 35%, здуття черева – у 45%, печія – в 55%, гіркота в роті – у 40%, закрепи – у 35%, проноси – у 20%, зниження апетиту – у 30%, нудота – у 20%, блювання, сухість у роті та головокружіння – у 10%. У хворих із нормальним ІМТ загальна слабкість спостерігалась у 71% випадках, постійний та періодичний біль – у 29%, нудота, блювання, печія, проноси, здуття черева та зниження апетиту – у 14%, закрепи – у 29%. У пацієнтів зі зниженим ІМТ постійний біль мав місце у 50%, загальна слабкість – у 88%, здуття черева та печія – у 50%.

Рівень резистину в сироватці хворих на ХП зі зниженим ІМТ був достовірно ($p \leq 0,05$) меншим в 1,6 разу ($15,36 \pm 2,8$ нг/мл) порівняно з хворими із нормальним ІМТ ($24,84 \pm 2,14$ нг/мл). У хворих із підвищеним ІМТ він був достовірно ($p \leq 0,05$) меншим порівняно з хворими з нормальним ІМТ. У хворих із підвищеним ІМТ рівень резистину

становив $15,65 \pm 4,14$ нг/мл, але суттєвої різниці між хворими на ХП зі зниженим і збільшеним ІМТ не виявлено.

Рівень лептину в крові хворих на ХП із нормальним ІМТ був достовірно ($p \leq 0,05$) вищим у 9,4 разу ($24,94 \pm 6,09$ нг/мл) порівняно з хворими зі зниженим ІМТ ($2,64 \pm 0,3$ нг/мл). Виявлено також суттєву різницю ($p \leq 0,01$) між групами два та три (відповідно $27,0 \pm 6,29$ нг/мл та $2,64 \pm 0,3$ нг/мл). Рівень лептину у хворих із нормальним ІМТ був достовірно ($p \leq 0,05$) вищим порівняно з нормою у 3,8 разу; у хворих зі збільшеним ІМТ він був вищим у 4,5 разу, а у хворих зі зниженим ІМТ він був меншим у 2,5 разу.

Показники рівнів резистину, лептину та ендотеліну-1 у хворих на ХП залежно від ІМТ наведено на рисунку.

Незалежно від ІМТ при ХП спостерігалася дисфункція ендотелію судин, а саме вазоконстрикція, що супроводжувалася збільшенням рівня ендотеліну-1 у сироватці крові.

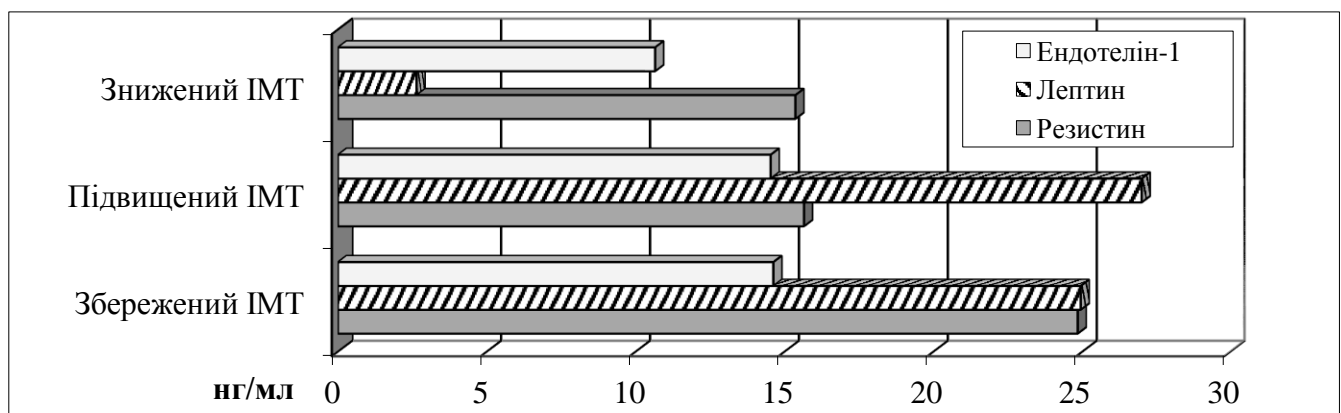


Рис. Показники ендотеліну-1, резистину та лептину у крові хворих на хронічний панкреатит залежно від індексу маси тіла

При ХП із нормальним ІМТ вміст ендотеліну-1 у крові становив $14,62 \pm 5,87$ нг/мл, із підвищеним ІМТ – $14,53 \pm 6,91$ нг/мл, зі зниженим ІМТ – $10,65 \pm 3,93$ нг/мл. Достовірної різниці між даними групами не виявлено.

Висновки

При ХП спостерігається дисфункція жирової тканини, яка супроводжується збільшенням рівнів лептину та резистину в крові.

У хворих на ХП із підвищеним та нормальним ІМТ відмічаються більш виразні зміни адипоцитокінів.

Ендотеліальна дисфункція при хронічному панкреатиті незалежно від ІМТ супроводжується вазоконстрикцією, що зумовлено підвищенням рівня ендотеліну-1.

Перспективи подальших досліджень

Важливим є подальше вивчення адипоцитокінів і показників ендотеліальної функції судин при різних формах ХП та визначення їх ролі у формуванні ускладнень.

Література

1. *Губергриц Н. Б.* Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. – Донецк, 2011. – 464 с.
2. *Губергриц Н. Б.* Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц // Участковый врач. – 2013. – № 2. – С. 4–6.
3. *Дисфункция* эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Таняш, М. А. Домашенко [и др.] // Клиническая неврология. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 4–11.
4. *Журавлева Л. В.* Связь резистина, провоспалительных интерлейкинов и показателей диастолической функции у больных кардиомиопатией различного генеза / Л. В. Журавлева, Н. В. Сокольников // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 32–35.
5. *Передерий В. Г.* Возможные механизмы развития неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы / В. Г. Передерий, С. М. Ткач // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2011. – С. 11–13.
6. *Радченко Л. М.* Адипонектин та його роль у внутрішній патології // Л. М. Радченко, О. Р. Слаба, Н. С. Бек // Мед. гідрол. та реабіл. – 2012. – № 1. – С. 11–18.
7. *Радченко О. М.* Лептин та його роль у внутрішній патології // О. М. Радченко, О. Р. Слаба, Л. М. Радченко // Мед. гідрол. та реабіл. – 2011. – № 4. – С. 101–109.
8. *Русин В. І.* Роль дисфункції ендотелію у формуванні хронічного панкреатиту у хворих після холецистектомії / В. І. Русин, Є. С. Сірчак, Н. Ю. Курчак // Гастроентерологія. – 2014. – № 4 (54). – С. 76–80.
9. *Стеатоз* поджелудочной железы. Подходы к терапии / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук, К. В. Матюшенко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 2–3. – С. 6–9.
10. *Шідловський В. А.* Ендотеліальна дисфункція при гострому панкреатиті / В. А. Шідловський, А. В. Чорномидз // Сучасні медичні технології. – 2012. – № 4. – С. 49–52.
11. *Barnes K. M.* Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans / K. M. Barnes, J. L. Miner // Curr. Protein Rept. Sci. – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 96–107.
12. *Cho C. H.* Current role of nitric oxide in gastrointestinal disorders / C. H. Cho // J. Physiol. – 2011. – P. 253–256.
13. *Gumbs A.* Obesity, pancreatitis, and pancreatic cancer / A. Gumbs // Obes. Surg. – 2008. – Vol. 18. – P. 1183–1187.
14. *Hivert M. F.* Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis / M. F. Hivert, L. M. Sullivan, C. S. Fox // Clin. Endocrinol. Metabol. – 2008. – P. 3165–3172.
15. *Kupffer cell* mediate leptin-induced liver fibrosis / J. Wang, I. Leclercg, J. M. Brymora [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, № 2. – P. 712–723.

Дата надходження рукопису до редакції: 23.03.2015 р.

Адипоцитокіни і ендотеліальна дисфункція при хронічному панкреатиті

В.Ю. Коваль

ГВУЗ «Ужгородський національний університет», г. Ужгород, Україна

Цель – вивчити показники адипоцитокінів і функцію ендотелію судин у хворих хронічним панкреатитом в залежності від індексу маси тіла.

Матеріали і методи. В дослідження включено 86 пацієнтів з хронічним панкреатитом, у яких вивчені показники лептину, резистину і ендотеліну-1 методом імуноферментного аналізу. Рівень лептину сироватки крові визначено за допомогою наборів тест-систем фірми Diagnostics Biochem Canada, резистин – фірми Mediagnost (Germany), ендотеліну-1 – фірми DRG (США).

Результати. Збільшення лептину в крові хворих відзначалося при хронічному панкреатиті з нормальним і підвищеним індексом маси тіла, а зменшення – при хронічному панкреатиті з зниженим індексом маси тіла. Рівень резистину в крові хворих хронічним панкреатитом був збільшений незалежно від індексу маси тіла. Ендотеліальна дисфункція супроводжувалася збільшенням рівня ендотеліну-1 у хворих хронічним панкреатитом.

Висновки. При хронічному панкреатиті відзначається дисфункція ендотелію судин і жирової тканини, що проявляється змінами рівня лептину, резистину і ендотеліну-1.

Ключові слова: хронічний панкреатит, резистин, лептин, ендотеліну-1, індекс маси тіла.

Adipocytokines and endothelial dysfunction in chronic pancreatitis

V.Yu. Koval

SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

Purpose – examine the performance adipocytokines and endothelium function of vessels in patients with chronic pancreatitis depending on body weight index.

Materials and methods. Examined 86 patients with chronic pancreatitis, which was held determination of levels of leptin, resistin and endothelin-1 by ELISA method. The level of serum leptin were determined using sets of test systems company Diagnostics Biochem Canada, resistin – company Mediagnost (Germany), endothelin-1 – company DRG (USA).

Results. Increased levels of leptin in blood serum observed in patients with chronic pancreatitis with normal and elevated body weight index. Chronic pancreatitis with low of body weight index observed decreased levels of leptin. Levels of resistin in blood serum at patients with chronic pancreatitis increased regardless of body weight index. Endothelial dysfunction is accompanied by increasing of levels of endothelin-1 at patients with chronic pancreatitis.

Conclusions. Chronic pancreatitis observed with endothelial dysfunction and vascular adipose tissue dysfunction, that shows changes in levels of leptin, resistin and endothelin-1 in blood serum.

Key words: chronic pancreatitis, resistin, leptin, endothelin-1, body weight index.

Відомості про автора

Коваль Валентина Юрївна – к.мед.н., доц. кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, медичний факультет ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.