

THE ROLE OF PROTEASE – ANTIPROTEASE IMBALANCE IN PATHOGENESIS OF CHRONIC PANCREATITIS

A.E. Dorofeyev, V.S. Khorunzha
Donetsk National Medical University

Only a small minority (about 10%) of alcoholics develop clinical evidence of chronic pancreatitis (CP). The reasons for this variation in individual susceptibility have not yet been defined. It seems reasonable to postulate a role for a serum protease inhibitor (Pi) such as alpha-1-antitrypsin (AAT) in the prevention of protease-induced damage of the pancreas. It's suggested that protease –antiprotease imbalance may be a risk factor for the development and progression of pancreatitis. The aim of this study was to investigate the relationship between AAT deficiency and CP by genetic analysis and by measurement of serum concentrations of (AAT). Our study suggests a moderating, but not predominant, role of AAT deficiency in the course of CP. It is possible that a heterozygous deficiency of this Pi renders the pancreas more vulnerable to aetiological agents (e.g., alcohol).

УДК 615.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12]-06-036

Ендотоксин - детермінована сироваткова активність та вміст окремих білкових фракцій крові у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень

Н.М. Железнякова

Харківський національний медичний університет

Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб є закономірним процесом, який пов'язаний з великою розповсюдженістю хронічних неінфекційних захворювань. Сукупна патологія обумовлює пошук спільних патогенетичних ланок, що дозволить розробити адекватні

схеми терапії та запобігти поліпрагмазії. Серед таких захворювань доволі часто визначають хвороби травного тракту та дихальної системи. Так, розповсюдженість хронічного панкреатиту (ХП) серед мешканців європейських країн становить 26 випадків на 100 тис. населення, в Азії, зокрема Індії, – 114-200 осіб відповідно [1]. Також в світі зареєстровано понад 210 млн пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та від 4 до 10% дорослого населення має клінічно виражену стадію захворювання [2]. В такому разі поєднання ХП та ХОЗЛ, якому може сприяти багато спільних факторів (зловживання алкоголю, тютюнопаління, вплив токсичних речовин тощо) є очікуваним та патогенетично обумовленим. Серед механізмів, які при обох захворюваннях можуть сприяти їх прогресуванню, розглядають стан ПОЛ та системи антирадикального захисту, зміни в цитокіновій ланці, показниках специфічної та неспецифічної імунної системи. Однією з таких спільних ланок може стати синдром ендегенної інтоксикації, який виникає у таких хворих, і хоча він є неспецифічним по більшості клініко-біохімічних та імунологічних проявів, але дозволяє виявити невідповідність між утворенням й екскрецією як продуктів «нормального» обміну, так й речовин порушеного метаболізму [3, 4]. За сучасними уявленнями, виникнення синдрому ендотоксикозу, насамперед, пов'язано з поняттям поліорганної недостатності. Серед складових синдрому традиційно пріоритетне значення надається порушенню кровообігу та дихання, які розвиваються більш ніж в 60% випадків. Однак при цьому визначають достовірно встановлений факт, що мультиорганні порушення відбуваються на тлі змін в печінці, нирках, органах травного тракту тощо [3]. Тобто, виникає недостатність метаболічного гомеостазу.

Мета роботи: визначення змін в показниках крові, що обумовлюють формування синдрому ендотоксикозу, у хворих з сукупним перебігом ХП та ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження. До роботи було залучено 53 пацієнта з ХП, що перебігав в поєднанні з ХОЗЛ (основна група). Середній вік хворих складав (47,2±5,4) роки, переважали чоловіки (73,6%). Тривалість анамнезу з ХОЗЛ коливалась від 4 до 23 років, з ХП – від 6 до 19 років. 31 хворий мав ізольований перебіг ХОЗЛ

(група порівняння), які за віком, статтю та тривалістю анамнезу повністю відповідали основній групі. Діагноз ХП встановлювали на підставі комплексної оцінки скарг хворих, даних анамнезу та додаткових методів дослідження: визначали стан екскреторної – за вмістом еластази-1 в калі та інкреторної – за ГТТ – функції підшлункової залози (ПЗ). Діагноз ХОЗЛ у всіх хворих (84 особи) був встановлений на попередніх етапах лікування; стадія захворювання – при проведенні спірографічного дослідження. Отримані таким чином дані дали змогу визначити, що 1-а стадія ХОЗЛ реєструвалася у 24 пацієнтів (45,3%) основної групи, друга – у 29 (54,7%). В групі порівняння дані співвідношення склали 14 та 17 хворих (45,2% та 54,8%) відповідно. Екскреторні порушення ПЗ у 21 випадках відповідали легкому ступеню, та у 32 - середньої тяжкості. Порушення толерантності до глюкози діагностовано у 12 випадках. Хворих з тяжкими стадіями ХОЗЛ та екскреторної недостатності ПЗ, цукровим діабетом до роботи не залучали.

До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

Рівень ендогенної інтоксикації визначали методом лейколіколізу за цитолітичною активністю аутологічної сироватки крові по відношенню до власних лейкоцитів [5]. Виразність синдрому ендотоксикозу – за рівнем середніх молекул [6]. Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6.0». Результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t -критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. При визначенні показників синдрому ендотоксикозу було встановлено, що в стадію загострення ХОЗЛ спостерігалось збільшення активності цільної аутологічної сироватки крові в 2,5 рази, а при коморбідному стані (основна група) виразність цих змін перевищувала показники норми в 3 рази. Необхідно відзначити, що в формуванні синдрому ендотоксикозу приймали участь усі токсин-несучі фракції сироватки крові. Так, активність альбумінової фракції крові у хворих на ХОЗЛ дорівнювала $(38,2 \pm 3,2)\%$ при нормі $(19,5 \pm 0,85)\%$

($p < 0,05$), а глобулінової – ($51,9 \pm 3,9$)% при нормі – ($12,2 \pm 0,37$)% ($p < 0,05$), тобто збільшувалися в 2 та 4,3 рази відповідно. Значно більше (в 3,7 рази) підвищувався вміст середніх молекул (розмір 10-200 нм), що, на нашу думку, було наслідком, дестабілізації клітинних мембран на тлі активації процесів ПОЛ та зміни складу фосфоліпідного шару жирних кислот.

У хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та ХОЗЛ альбумінова фракція збільшувалася в 3,2 рази (до ($61,9 \pm 5,1$)%) та глобулінова – в 5,6 рази (до ($68,8 \pm 6,1$)%) відповідно. Вміст токсинів середніх молекул також перевищував показники норми та складав ($49,4 \pm 3,2$)% ($p < 0,05$).

Якщо прийняти до уваги, що сутність синдрому ендогенної інтоксикації базується на концепції подавання її як відображення наслідків порушення макроциркуляції та мікрогемолімфоциркуляції, газообміну й кисневого бюджету, імунітету й протиінфекційного «захисту» при неспроможності керування інтеграцією цих процесів [3], то визначені зміни можна трактувати як інтегральний показник метаболічних та гемодинамічних порушень. При цьому розлади метаболізму перебігають відповідно характеру пошкоджуемого фактору та відповідної реакції на нього системи макро- та мікроциркуляції з порушенням транспорту та екстракції тканинами кисню, активацією симпато-адреналової системи. Це призводить до типового критичного стану – потребі тканин в різних субстратах забезпечення компенсаторних механізмів збереження енергії, запобігання розпаду білків, зниження утилізації жирних кислот, збільшення глікогеногенезу та толерантності до глюкози [3, 4].

Таким чином, перебіг ізольованого ХОЗЛ супроводжується формуванням синдрому ендогенної інтоксикації, розвиток якого обумовлено в більшому ступеню вмістом середніх молекул, які перевищували показники норми в 3,7 рази. У хворих з поєднаним перебігом ХП та ХОЗЛ формування синдрому ендотоксикозу в основному пов'язано зі збільшенням вмісту альбумінової (в 3,2 рази) та глобулінової (більш ніж в 5 разів) фракцій сироватки крові. В такому разі можна визначити, що при ізольованому ХОЗЛ синдром

ендогенної інтоксикації є наслідком накопичення продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, а при коморбідності ХП та ХОЗЛ окрім даного механізму, відбувається накопичення продуктів тканинної деструкції, що доведено збільшенням активності глобулінової фракції. Такі зміни в метаболічному гомеостазі в подальшому можуть призводити до розвитку аутоімунних реакцій, що буде провокувати формування ускладнень.

Висновки.

Перебіг ХОЗЛ супроводжується формуванням синдрому ендотоксикозу, виникнення якого в більшій мірі є наслідком накопичення токсинів середніх молекул. У хворих на ХП та ХОЗЛ синдром ендогенної інтоксикації пов'язаний зі збільшенням вмісту токсин-несучих молекул сироватки крові. Причому найсуттєвіші зміни в даному стані обумовлені змінами в альбуміновій та, особливо, глобуліновій фракції крові. Формування такого стану є одним із напрямків патогенезу даних захворювань та обумовлює хронічний характер перебігу, а, в подальшому, й прогресування захворювань.

1. *Севустьяненко А.В.* К вопросу о хроническом панкреатите / *А.В. Севустьяненко* // *Новости медицины и фармации.* – 2011. – №18. – С. 14–15.
2. *Яшина Л.А.* ХОЗЛ и бронхиальная астма: как лечим и как надо лечить / *Л.А. Яшина* // *Здоров'я України.* – 2006. – №11–12. – С. 10–11.
3. *Шано В.П.* Синдром эндогенной интоксикации / *В.П. Шано, Е.А. Кучер* // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* – 2011. – №1 (25). – С. 35–41.
4. *Лейдерман И.Н.* Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы / *И.Н. Лейдерман* // *Вестник интенсивной терапии.* – 2009. – №2. – С. 34–39.
5. Multiply organ dysfunction. Baseline and components scores / *R. Cook, D.G. Cook, J. Tilley [et al.]* // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol.29, №12. – P. 2046–2050.
6. *Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : метод. рекомендації МОЗ України. / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко [та інші.].* – К., 1998. – 30 с.

7. Молчанова Л.В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: молекулы адгезии / Л.В.Молчанова, В.В. Мороз // Реаниматология и анестезиология. – 2005. – №2. – С. 10–16.

ENDOTOXIN -DETERMINATED SERUM ACTIVITY AND
CONTENT OF CERTAIN PROTEIN FRACTIONS OF BLOOD IN
PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.M. Zhelezniakova

Kharkiv National Medical University

It is shown that in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is formed the endogenous intoxication syndrome, the main component of which is the increase of middle molecules. In case of combined course of chronic pancreatitis and COPD severity of the syndrome to a greater extent due to the accumulation of toxin-bearing fractions of albumin and globulin, which increases may lead to the formation of autoimmune reactions.

УДК 616.36-004.2:575.191

Взаимосвязь полиморфизма гена ADIPOR2 с
прогрессированием неалкогольной жировой
болезни печени

Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» (Харьков)

Рецепторы адипонектина (ADIPOR) были клонированы в 2003 году, предполагалось, что их экспрессия тесно связана с инсулинорезистентностью [1]. Исследования Kaser и соавт. показали, что экспрессия рецепторов адипонектина положительно коррелирует с чувствительностью к инсулину. Варианты ADIPOR также могут быть связаны не только с ИР, но и с ожирением, и накоплением жира в печени [2, 3].