

РОЛЬ α_1 -АНТИТРИПСИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Коваль В.Ю.

Ужгородский национальный университет

В ходе исследования проведен сравнительный анализ уровня альфа-1-антитрипсина (ААТ) в сыворотке крови и кале у больных разными формами хронического панкреатита. Отмечено значительное увеличение фермента в сыворотке и незначительное снижение в кале при всех формах хронического панкреатита в сравнении с контрольной группой. Проявления выраженной стеатореи у больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом сопровождались значительным повышением альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови. При хроническом паренхиматозном панкреатите выявлено более выраженную креаторею и снижение клиренса альфа-1-антитрипсина в кале.

Ключевые слова: хронический панкреатит, α_1 -антитрипсин, копрограмма, стеаторея, креаторея.

Постановка проблемы. В механизмах воспаления ни в одном органе протеолитическая агрессия не играет такой роли как в поджелудочной железе с ее насыщенностью протеазами. По существующему мнению именно с их активации начинается воспалительный процесс в железе при развитии острого и хронического панкреатита. Отсюда важность оценки состояния ингибиторов протеаз, блокирующих протеолиз в начале активации и сдерживающих его в процессе воспаления.

Анализ последних исследований и публикаций. Начальная фаза обострения хронического панкреатита заключается в активации трипсина из трипсиногена с последующим участием в воспалении, выделяющихся из нейтрофилов лизосомальных ферментов и высвобождающихся из поврежденных ацинарных структур протеаз [2, 4]. В очаге воспаления основную тормозящую функцию против протеолитических ферментов выполняет генетически детерминированный ингибитор – альфа1-антитрипсин (ААТ). ААТ – является основным компонентом антипротеазной системы защиты. Он представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству серпиновых протеаз – серпинов (serpin – serin protease inhibitors) Основная его часть синтезируется в печени, а также в меньших количествах – в мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах, почках, тонкой кишке. Он может быть обнаружен в дуоденальном и бронхиальном секретах. Белок инактивирует различные группы протеаз в реакциях неспецифической защиты организма [4]. Он обуславливает около 90% всей трипсиноингибирующей способности плазмы и обладает умеренным сродством к плазмину и тромбину. Его главной функцией в организме – деактивация, или ингибирование, особых ферментов – протеаз, которые служат для расщепления пептидных связей между отдельными белковыми соединениями. Альфа-1-антитрипсин считается одной из трех известных антипротеаз, которые находятся в крови человека, и его роль противостоять, главным образом одной из разновидностей протеаз – эластазе. Эти ферменты вырабатываются обычно поджелудочной железой, а оттуда переходят в двенадцатиперстную кишку, где и служат для расщепления эластина – белка, входящего в состав соединительных тканей. В кишечнике эластаза не уничтожается, а потому для ликвидации ее избытка необходимо другое химическое соединение – альфа-1-антитрипсин. Если ее количество не регулируется организмом, то фермент будет «набрасываться» на собственные клетки тела. Как правило, в таких случаях первый удар приходится на легкие. Человек, испытывающий недостаточность альфа-1-антитрипсина (А1АТ), чаще всего имеет дело с эмфиземой легких, причем даже в весьма юном возрасте.

ААТ также относится к маркерам острофазового воспаления вследствие повышения его уровня до 2-3 норм. Основным субстратом является эластаза нейтрофилов [3]. Существует наследственно обусловленный дефицит ААТ. Наиболее частым аллелем гена Pi, обуславливающим дефицит ААТ в крови, является PIZ. Он встречается у 95% пациентов с недостаточностью ААТ с частотой 5% в Скандинавии, 4,5% в Латвии, 4% в Британии, 1-3% в Южной Европе и среди европеоидов США [5, 6]. Наследственное отсутствие этого ингибитора или его наследственный дефицит, обусловленный медленным высвобождением из печени, определяет беспрепятственную агрессию протеаз в очаге воспаления. Тот факт, что при обострении хронического панкреатита воспаление протекает с высоким уровнем в крови панкреатических, а при некоторых формах и лизосомальных ферментов, свидетельствует о преодолении агрессивными протеазами антипротеолитической защиты. Установлено, что А1АТ подавляет активность трипсина, эластазы и других протеаз [1].

Много научных работ посвящено изучению уровня альфа1-антитрипсина в сыворотке крови при заболеваниях дыхательной системы как маркера эмфиземы легких [1, 7].

Цель исследования: изучить роль α_1 -антитрипсина у больных хроническим панкреатитом в зависимости от клинического течения.

Материалы и методы. В исследование включено 90 стационарных больных хроническим панкреатитом (28 – хроническим псевдотуморозным панкреатитом, 30 – хроническим калькулезным панкреатитом, 32 – хроническим паренхиматозным панкреатитом), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Закарпатской областной клинической больницы им. А. Новака. Среди обследованных мужчин – 95,5%, женщин – 4,5%. Возраст больных составил – 46,54±2,83 лет. Давность заболевания – 6,7±1,82 лет. Диагноз хронического панкреатита выставляли на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного и ультразвукового обследования, компьютерной томографии поджелудочной железы, исследования крови и мочи на панкреатическую амилазу, копрологического исследования кала, морфологического исследования поджелудочной железы больных, которые перенесли в анамнезе острый панкреонекроз. α_1 -антитрипсин в сыворотке крови и кале определяют иммуноферментным методом с наборами Immundiagnostik AG, Bensheim. Рассчитывали α_1 -антитрипсина-клиренс в кале за формулой Клиренс (мл/день) = (VxF)/S, где V – количество образца в мл/день за 3 дня, F – концентрация α_1 -антитрипсина за 3 дня в кале, S – концентрация α_1 -антитрипсина за 3 дня в сыворотке. Научное исследование

Показатели α_1 -антитрипсина в сыворотке крови и кале при разных клинических формах панкреатита

Нозология	ХКП	ХПТП	ХПП	Контрольная группа
	1	2	3	
Сыворотка, мг/дл	562±242,85*	716,4±356,6*	749,58±416,35*	134,69±7,3*
Кал, мг/дл	6,0±1,51	7,97±1,45**	4,88±0,34**	10,92±0,47**

Примечание:

* достоверное снижение ($p < 0,01$) уровня α_1 -антитрипсина в сыворотке между p_1 , p_2 , p_3 и контрольной группой;

** достоверное снижение ($p < 0,01$) уровня α_1 -антитрипсина в кале между p_2 , p_3 , p_4 ;

Источник: разработка автором

дование есть фрагментом госбюджетной темы ГР: 001134002361, № 829 «Механизмы оптимизации диагностики и лечения заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны в зависимости от влияния экзо- и эндоэкологических факторов окружающей среды».

Изложение основного материала. При клиническом течении хронического псевдотуморозного панкреатита у всех больных выявляли болевой синдром, общую слабость, диспептический синдром: метеоризм, тошноту у 100% больных, снижение аппетита у 33% больных, проносы у 66% больных. У больных хроническим паренхиматозным панкреатитом болевой синдром выявлено у 66% больных, общая слабость у 50% больных, тошнота у 16% больных, проносы, метеоризм, похудание у 33% больных. Болевой синдром, общая слабость выявлены у 100% больных хроническим калькулезным панкреатитом, проносы отмечались у 60% больных. У больных хроническим панкреатитом выявлено значительное в 5,7 раз ($p < 0,01$) увеличение α_1 -антитрипсина в сыворотке крови – 785,46±112,69 мг/дл в сравнении с контрольной группой – 134,69±7,3 мг/дл. При копрологическом исследовании кала у больных хроническим панкреатитом отмечали наличие клетчатки, крахмала, неперетравленных мышечных волокон, нейтрального жира, жирных кислот, мыл. При хроническом псевдотуморозном панкреатите выявляли крахмал и клетчатку – 1,33±0,21; нейтральный жир – 1,83±0,17; жирные кислоты – 2,13±0,23; мыла – 1,5±0,5; неперетравленные мышечные волокна – 1,57±0,2. При хроническом калькулезном панкреатите: клетчатка – 1,5±0,5; крахмал, неперетравленные мышечные волокна и мыла – 1,2±0,2; нейтральный жир и жирные кислоты – 1,4±0,24. При хроническом паренхиматозном панкреатите клетчатку выявляли – 1,56±0,12; крахмал – 1,44±0,13; нейтральный жир – 1,63±0,16; жирные кислоты – 1,71±0,16; мыла – 1,5±0,23; неперетравленные мышечные волокна – 1,92±0,23. При всех формах хронических панкреатитов однако отмечалось наличие клетчатки, крахмала и мыла. При хроническому псевдотуморозном панкреатите выявляли существенное ($p < 0,05$) увеличение нейтрального жира в сравнении с больными хроническим калькулезным панкреатитом, существенное увеличение жирных кислот в сравнении с больными хроническим калькулезным и паренхиматозным панкреатитами. У больных хроническим паренхиматозным панкреатитом отмечали существенное ($p < 0,01$) увеличение неперетравленных мышечных волокон в сравнении с больными хроническим калькулезным панкреатитом.

Уровень α_1 -антитрипсина в сыворотке крови при хроническом калькулезном панкреатите – 562±242,85 мг/дл, при хроническом псевдотуморозном панкреатите – 716,4±356,6 мг/дл, при хроническом паренхиматозном панкреатите – 749,58±416,35 мг/дл (таблица 1). Уровень амилазы мочи у всех больных хроническим панкреатитом – 44,8±8,56 ЕД, лейкоциты – 7,35±0,8 Г/л, СОЭ – 5,87±2,46 мм/ч. Количество α_1 -антитрипсина в кале хроническим панкреатитом находилось в пределах нормы – 11,16±3,42 мг/дл против контрольной группы – 10,92±0,47 г/дл. При хроническом псевдотуморозном панкреатите количество α_1 -антитрипсина в кале составило 7,97±1,45 мг/дл, при хроническом паренхиматозном панкреатите – 4,88±0,34 мг/дл, при хроническом калькулезном панкреатите – 6±1,51 мг/дл. Отмечено достоверное снижение ($p < 0,01$) уровня α_1 -антитрипсина в кале у больных хроническим паренхиматозным панкреатитом в сравнении с хроническим псевдотуморозным панкреатитом и контрольной группой. При расчете α_1 -антитрипсина-клиренса в кале отмечено его существенное снижение у больных хроническим паренхиматозным панкреатитом 4,35±0,15 мл/день ($p \leq 0,05$). При хроническом псевдотуморозном и калькулезном панкреатитах клиренс α_1 -антитрипсина несущественно был снижен в сравнении с контрольной группой. У больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом он составил – 13,14±4,25 мл/день, хроническим калькулезным панкреатитом – 17,98±11,29 мл/день.

Выводы и предложения: 1. При разных клинических формах хронического панкреатита отмечается значительное увеличение α_1 -антитрипсина в сыворотке крови.

2. Уровень α_1 -антитрипсина в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом можно считать наиболее чувствительным маркером воспаления в сравнении с острофазовыми показателями крови.

3. При всех клинических формах хронического панкреатита отмечается снижение клиренса α_1 -антитрипсина в кале, однако наиболее выражено при хроническом паренхиматозном панкреатите.

4. Проявления выраженной стеатореи у больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом сопровождались болевым и диспептическим синдромом с значительным повышением альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови.

5. При хроническом паренхиматозном панкреатите на фоне умеренного болевого синдрома выявлено более выраженную креаторею и снижение клиренса альфа-1-антитрипсина в кале.

Список литературы:

1. Болокадзе Е. А. Этиология, патогенез и диагностика хронического обструктивного заболевания легких на современном этапе / Болокадзе Е. А. // Международный медицинский журнал. – 2014. – Том 20, № 1. – С. 35–39.
2. Колесникова Е. В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность: современный взгляд на проблему / Колесникова Е. В. // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 93–98.
3. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / Назаров П. Г. // СПб.: Наука, 2001. – 423 с.
4. Пузырев В. П. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности альфа-1-антитрипсина / Пузырев В. П., Савюк В. Я. // Пульмонология. – 2003. – № 1. – С. 105–115.
5. Crystal R. G. The α_1 -Antitrypsin Deficiency, Emphysema, and Liver Disease. Genetic basic and strategies for therapy / Crystal R. G. // J. Clin. Invest., 1990. – № 85 (5). – P. 1343–1352.
6. Stoller J. K. American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with α_1 -antitrypsin deficiency / Stoller J. K., Snider G. L., Brantly M. L. // Pneumologie. – 2005. – № 59. – P. 36–68.
7. Sydykova S. J. Alpha-1-antitrypsin levels and phenotypes in COPD patients in Kyrgyz population / S. J. Sydykova, M. J. Alymbaeva, C. Vogelmeier, R. Heine, N. N. Brimkulov // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 32. – Suppl. 52. – С. 36–39.

Коваль В.Ю.

Ужгородський національний університет

РОЛЬ α_1 -АНТИТРИПСИНА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ**Анотація**

У ході дослідження проведено порівняльний аналіз рівня альфа-1-антитрипсина (ААТ) у сироватці крові та калі у хворих різними формами хронічного панкреатиту. Відзначено значне збільшення ферменту у сироватці та незначне зниження у калі при всіх формах хронічного панкреатиту в порівнянні з контрольною групою. Прояви вираженої стеатореї у хворих хронічним псевдотуморозним панкреатитом супроводжувалися значним підвищенням альфа-1-антитрипсину у сироватці крові. При хронічному паренхіматозному панкреатиті виявлено більш виражену креаторею і зниження кліренса альфа-1-антитрипсину в калі.

Ключові слова: хронічний панкреатит, α_1 -антитрипсин, копрограма, стеаторея, креаторея.

Koval V.Yu.

Uzhhorod National University

THE ROLE OF α_1 -ANTITRYPSIN IN CHRONIC PANCREATITIS**Summary**

The comparative analysis of the level of alpha-1-antitrypsin (AAT) in the serum and feces in patients with various forms of chronic pancreatitis are studied. A significant increase in serum and a slight decrease in the feces in all forms of chronic pancreatitis in comparison with the control group was founded. Manifestations of severe steatorrhea in patients with chronic pseudotumorous pancreatitis accompanied by a significant increase of alpha-1-antitrypsin in the blood serum. In chronic parenchymatous pancreatitis a more increase of creatorea and decrease of clirens of alpha-1-antitrypsin in the stool are revealed.

Keywords: chronic pancreatitis, α -antitrypsin, coprogram, steatorrhea, creatorea.