

Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності із цукровим діабетом (калікреїн-кініновий дисбаланс і ендотоксикоз)

Л.С. Бабінець, У.М. Захарчук, С.Р. Підручна, Н.О. Шевченко, Г.М. Сасик, О.С. Земляк, Г.В. Адамів
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Калікреїн-кініновий дисбаланс і ендогенна інтоксикація (ЕІ) є важливими патогенетичними синдромами, які визначають перебіг хронічного панкреатиту (ХП) із супутнім цукровим діабетом (ЦД).

Мета дослідження: вивчення стану калікреїн-кінінової системи та ендотоксикозу у хворих на ХП у коморбідності із ЦД. **Матеріали та методи.** Обстежені 112 хворих на ХП, які були розподілені на дві групи: I група – 35 хворих на ХП без ЦД; II група – 77 хворих на ХП із супутнім ЦД. У групу порівняння увійшли 20 здорових осіб, які не мали жодних скарг з боку травного тракту.

Результати. Було встановлено статистично значуще підвищення фактора імунного генезу у хворих на ХП із ЦД порівняно із хворими на ХП та групою контролю ($p < 0,05$).

Заключення. Було доведено наявність статистично достовірної більш значущої активації протеолітичної активності плазми, підвищення протеолітичного ферменту калікреїну, зниження рівня прекалікреїну, підвищення рівня α -інгібітора протеаз та α 2-макроглобуліну і зниження активності кінінази-II, наростання ендотоксикозу у хворих на хронічний панкреатит (ХП) із супутнім цукровим діабетом (ЦД) ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ХП без ЦД. Це визначає ускладнюючу роль ЦД у розладі калікреїн-кінінової системи та ендогенної інтоксикації за наявності коморбідного перебігу його із ХП, що необхідно враховувати при формуванні лікувальної тактики.

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет, калікреїн-кінінова система, ендогенна інтоксикація.

Унаслідок значної поширеності і невпинного зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) сьогодні він є важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлює пошук нових підходів до його діагностики і лікування. Незважаючи на велику кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених залишаються не до кінця з'ясованими питання складного патогенезу у хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом (ЦД). Зокрема, не вивчений стан калікреїн-кінінової системи (ККС) у хворих з поєднаною патологією підшлункової залози (ПЗ). Проте оцінювання змін кініногенезу об'єктивно відображає активність запальної реакції і стан мікроциркуляції, що дозволяє прогнозувати перебіг захворювання.

ККС є центральною ланкою у комплексі гуморальних систем, які регулюють гомеостаз і здійснюють адаптивно-захисні реакції. Кініни крові та міжквантинної рідини виконують роль медіаторів усіх життєво важливих фізіологічних і біохімічних процесів. Це зумовлено тим, що ККС тісно пов'язана з діяльністю чотирьох гуморальних систем: згортальної, імунної, фібринолітичної, ренін-ангіотензинової. Біохімічним посередником цих систем є калікреїн (КК). Теоретичний і практичний інтерес викликає вивчення взаємозв'язку між функціональним станом ККС та функціонуванням ПЗ, в якій виявляються активні компоненти ККС [1, 5].

При концентраціях у крові у сотні разів менших, ніж інші біологічно активних речовин (серотонін і гістамін), кініни визначають стан мікроциркуляції, моторної і секреторної функції органів, зокрема, ПЗ.

Клінічне значення має фаза зміни кініногенезу: або активація (посилення), або послаблення, а також якісні зміни співвідношення компонентів ККС [3, 7, 8]. У невеликих концентраціях кініни є регуляторами робочої гіперемії органів, що забезпечує їхнє нормальне функціонування. Високі концентрації КК і зниження кініногену у крові відображають початок деструктивного процесу. У хворих на ХП співвідношення компонентів ККС змінюється, і адаптація ККС стає фактором пошкодження.

Ендогенна інтоксикація (ЕІ) є ще однією ланкою у патогенезі клінічного перебігу ХП. Розвиток синдрому ЕІ, починаючи від первинного ураження тканин і до генералізації патологічного процесу, не є специфічним для ХП. Однак надмірна кількість середньомолекулярних пептидів (СМП) порушує фізико-хімічні властивості клітинних мембран і робить їх більш доступними для різного роду пошкоджуючих агентів, що у свою чергу обтяжує ХП та чинить патогенетично несприятливий ефект [2].

Визначення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) є економічно вигідним маркером порушень захисної реакції імунної системи. При ХП відбуваються зміни в імунному статусі, поява антитіл до ПЗ у крові хворих. Рецидиви панкреатиту можуть спричинити розвиток імунологічних реакцій, які ведуть до розвитку пошкодження ПЗ і відповідно фіброзних змін.

Патогенез ХП пов'язують із зміною обміну кінінів і наростанням ендотоксикозу. Особливо цікавим і практично не вивченим залишається питання стану і ролі ККС та ендогенної інтоксикації при ХП у поєднанні з ЦД, що робить дане дослідження актуальним.

Мета дослідження: вивчення змін параметрів ККС та ендотоксикозу у хворих на ХП із супутнім ЦД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежені 112 хворих на ХП, які перебували на диспансерному обліку в центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя та у гастроентерологічному відділенні Тернопільської міської клінічної лікарні № 2. У групу порівняння увійшли 20 здорових осіб, які не мали жодних скарг з боку травного тракту (ТТ). Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу були «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о) обстежених пацієнтів з ХП протягом 2013–2017 рр. Усі 112 пацієнтів були розподілені на дві групи:

- I група – 35 хворих на ХП без ЦД;
- II група – 77 хворих на ХП із супутнім ЦД.

Група контролю – 20 практично здорових людей.

Вік пацієнтів коливався від 20 до 65 років. Середній вік хворих на ХП становив $46,31 \pm 1,71$ року, а хворих на ХП з ЦД – $52,86 \pm 0,83$ року. Середня тривалість захворювання у групі

Показники загального та специфічного протеолізу у хворих на ХП

Показник протеолізу	Група		
	Контрольна, n=20	Хворі на ХП, n=35	Хворі на ХП із ЦД, n=77
ПРА, ммоль/(год·л)	30,95±0,92	36,24±1,10* p ₂₋₃ <0,05	41,78±1,55**
КК, мкмоль/(хв·л)	53,22±2,42	117,62±5,73* p ₂₋₃ <0,05	175,72±6,90**
ПКК, мкмоль/(хв·л)	75,30±1,31	64,89±0,73* p ₂₋₃ <0,05	52,70±0,99**
α ₁ -ІП, г/л	1,49±0,01	1,64±0,02* p ₂₋₃ <0,05	1,81±0,04**
α ₂ -МГ, г/л	1,44±0,04	1,13±0,02* p ₂₋₃ <0,05	1,51±0,04
Активність кінінази-II, мкмоль/(хв·л)	258,37±5,88	199,76±4,41* p ₂₋₃ <0,05	173,78±3,14**

Примітки: * – p₁₋₂<0,05; ** – p₁₋₃<0,05.

Маркери ЕІ та рівень ЦІК у хворих на ХП

Показник	Група		
	Контрольна, n=20	Хворі на ХП, n=35	Хворі на ХП із ЦД, n=77
СМП ₂₅₄ , ум. од.	320,01±3,75	411,26±2,88* p ₂₋₃ <0,05	561,05±6,63**
СМП ₂₈₀ , ум. од.	149,58±2,48	222,93±2,25* p ₂₋₃ <0,05	277,01±1,12**
ЦІК, ум. од.	64,19±1,65	103,26±1,35* p ₂₋₃ <0,05	125,41±1,45**

Примітки: * – p₁₋₂<0,05; ** – p₁₋₃<0,05.

хворих на ХП становила 7,03±0,64 року, а в групі хворих на ХП з ЦД – 10,96±0,39 року.

Діагноз ХП верифікували на підставі даних анамнезу, клінічних проявів, зовнішньосекреторної та внутрішньосекреторної недостатності; діагноз ЦД – на підставі анамнезу, клінічних проявів – гіперглікемічного синдрому, даних лабораторних обстежень [4, 6].

Основне завдання здійснено шляхом дослідження параметрів загального і специфічного протеолізу з використанням сучасних методів їхнього визначення. Визначали загальну протеолітичну активність (ПРА) плазми за гідролізом протамін сульфату, вміст КК плазми – за допомогою хромогенного пептидного субстрату хромозиму РК, прекалік्रेїну (ПКК), α₁-інгібітора протеїназ (α₁-ІП), α₂-макроглобуліну (α₂-МГ) за методом К.М. Веремеєнко.

Визначали маркери ЕІ згідно з рекомендаціями Л.Л. Громашевської (1997). Оцінювання ЕІ проводили за рівнями СМП у плазмі крові в модифікації Н.І. Габріелян і В.І. Ліпатової (1985). СМП визначали під час фотоколориметрування на довжині хвилі 254 і 280 нм (СМП_{254нм}, СМП_{280нм}) в реакції з трихлороцтовою кислотою кількість ЦІК – за методом С.М. Хашкової і співавторів (1986) [2].

Отримані дані були статистично опрацьовані за допомогою програм «Microsoft Excel» та «Statistica – 6.0». Обчислювали середні арифметичні величини (M) із середньою квадратичною похибкою (m). Перевірка гіпотез щодо достовірності різниці двох середніх (p) виконували за допомогою U-критерія Манна–Уїтні. Результати вважали достовірними при рівні їхньої статистичної значущості p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні загального та специфічного протеолізу були отримані результати, наведені у табл. 1.

Було встановлено статистично достовірний вищий рівень активації загального протеолізу за рівнем ПРА у хворих на ХП і ЦД порівняно з групою хворих на ХП і групою контролю. Було відзначено підвищення специфічного протеолізу, або кініногенезу, за рівнем ферменту протеолізу КК, який мав аналогічну з ПРА тенденцію у хворих на ХП і ЦД. Було виявлено зниження неактивного попередника КК – ПКК, рівень якого був знижений у II групі хворих порівняно з I групою та групою контролю.

Контроль за активністю протеолізу, зв'язуючи трипсин та протеолітичні ферменти енд- та екзогенного походження, здійснює α₁-ІП, рівень якого був збільшений у хворих на ХП і ЦД порівняно з групою хворих на ХП і групою контролю. Альфа2-МГ у групі хворих на ХП був знижений відносно контролю, а в групі хворих на ХП і ЦД він був підвищений. Встановлено зниження активності кінінази-II у хворих на ХП та ХП з ЦД проти контролю, що свідчить про ослаблення захисних реакцій організму внаслідок надмірної продукції кінінів.

Було важливим оцінити показники ЕІ та ЦІК залежно від наявності ЦД у хворих на ХП. Отримані результати наведені у табл. 2. Дані щодо рівня СМП у крові хворих на ХП свідчать, що кількість основного біохімічного маркера ЕІ була статистично вищою порівняно із групою контролю. Значення як СМП₂₅₄, так і СМП₂₈₀ статистично зростали у хворих на ХП із супутнім ЦД порівняно із групою хворих на ХП без інкреторної недостатності (p<0,05).

Було встановлено статистично значуще підвищення фактора імунного генезу у хворих на ХП із ЦД порівняно із хворими на ХП та групою контролю ($p < 0,05$). Зростання рівня ЦІК свідчить про наявність латентного запального процесу, навіть у фазі нестійкої чи стійкої ремісії.

ВИСНОВКИ

У дослідженні було виявлено статистично достовірну більш значущу активацію протеолітичної активності, підвищення протеолітичного ферменту калікреїну, зниження рівня прекалікреїну, підвищення рівня α_1 -ІІ та α_2 -МГ та зни-

ження активності кінінази-ІІ, наростання ендотоксикозу у хворих на хронічний панкреатит (ХП) із супутнім цукровим діабетом (ЦД) ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ХП без ЦД. Це визначає ускладнюючу роль наявності у пацієнтів з ХП супутнього ЦД на дисбаланс калікреїн-кінінової системи та ендогенної інтоксикації, що необхідно враховувати при формуванні лікувальної тактики таких хворих.

У перспективі подальших досліджень планується дослідити динаміку показників ККС та ендогенної інтоксикації під впливом різних запропонованих програм комплексного лікування хворих із коморбідністю ХП і ЦД.

Патогенетические аспекты хронического панкреатита в коморбидности с сахарным диабетом (калликреин-кининовый дисбаланс и эндотоксикоз)

Л.С. Бабинец, У.М. Захарчук, С.Р. Пидручная, Н.А. Шевченко, Г.М. Сасык, А.С. Земляк, Г.В. Адамив

Калликреин-кининовый дисбаланс и эндогенная интоксикация (ЭИ) являются важными патогенетическими синдромами, которые определяют течение хронического панкреатита (ХП) с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

Цель исследования: изучение состояния калликреин-кининовой системы и эндотоксикоза у больных ХП в коморбидности с СД.

Материалы и методы. Обследованы 112 больных ХП, которые были разделены на две группы: I группа – 35 больных ХП без СД; II группа – 77 больных ХП с сопутствующим СД. В группу сравнения вошли 20 здоровых лиц, не имевших никаких жалоб со стороны пищеварительного тракта.

Результаты. Было установлено статистически значимое повышение фактора иммунного генеза у больных ХП с СД по сравнению с больными ХП и группой контроля ($p < 0,05$)

Заключение. Было доказано наличие статистически достоверной более значимой активации протеолитической активности плазмы, повышение протеолитического фермента калликреина, снижение уровня прекалликреина, повышение уровня α_1 -ингибитора протеаз и α_2 -макроглобулина и снижение активности кининазы-ІІ, нарастание эндотоксикоза у больных хроническим панкреатитом (ХП) с сопутствующим сахарным диабетом (СД) ($p < 0,05$) по сравнению с больными ХП без СД. Это определяет отягчающую роль СД в расстройстве калликреин-кининовой системы и эндогенной интоксикации при наличии коморбидного течения его с ХП, что необходимо учитывать при формировании лечебной тактики.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет, калликреин-кининовая система, эндогенная интоксикация.

Pathogenetic aspects of chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus (kallikrein-kinin disbalance and endotoxycosis)

L.S. Babynets, U.M. Zakharchuk, S.R. Pidruchna, N.O. Shevchenko, G.M. Sasyk, O.S. Zemlyak, H.V. Adamiv

The kinin-kallikrein system and endogenous intoxication play an important role in the course of chronic pancreatitis (CP) with concomitant diabetes mellitus.

The objective: of our work was to investigate the effect of diabetes mellitus on the parameters of the kinin-kallikrein system and endotoxycosis in patients with CP.

Materials and methods. The study involved 112 patients with CP that were divided into 2 groups: I group – 35 patients with CP without diabetes; II group – 77 patients with CP with concomitant diabetes. The comparison group included 20 healthy individuals who did not have any complaints from the digestive tract.

Results. A statistically significant increase in the factor of immune genesis in patients with CP with diabetes was found, in comparison with patients with CP and control group ($p < 0.05$).

Conclusions. A statistically significant activation of proteolytic activity, increase of the proteolytic enzyme of the kallikrein, decrease of the prekallikrein level, increase of the α_1 -proteinase inhibitor and α_2 -macroglobulin levels and decrease of the kininase-II activity, an increase in endotoxycosis in patients with CP with concomitant diabetes ($p < 0,05$) compared to patients with only CP have been proved. It revealed the complicating role of diabetes mellitus in the disorder of the calicreatin-kinin system and endogenous intoxication in the presence of a comorbid course of it with chronic pancreatitis, which must be taken into account in the formation of therapeutic tactics.

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus, kinin-kallikrein system, endogenous intoxication.

Сведения об авторах

Бабинец Лилия Степановна – Кафедра первичной медико-санитарной помощи и общей практики–семейной медицины ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (067) 352-07-43. *E-mail:* lilyababynets@gmail.com

Захарчук Ульяна Михайловна – Кафедра первичной медико-санитарной помощи и общей практики–семейной медицины ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (097) 612-67-39. *E-mail:* ulja-11-2007@mail.ru

Пидручная Светлана Романовна – Кафедра медицинской биохимии ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (098) 640-86-27

Шевченко Наталия Александровна – Кафедра профессиональной патологии, клинической, лабораторной и функциональной диагностики Одесского Национального медицинского университета, Кафедра первичной медико-санитарной помощи и общей практики–семейной медицины ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (067) 777-64-12. *E-mail:* natusua9@gmail.com

Сасык Галина Михайловна – Кафедра первичной медико-санитарной помощи и общей практики–семейной медицины ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (067) 370-60-03. *E-mail:* gal2006@ro.u

Земляк Александр Степанович – Кафедра первичной медико-санитарной помощи и общей практики–семейной медицины ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», медицинский центр «МТК», 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1 *E-mail:* farerx@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабінець Л.С. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту /Л.С. Бабінець // Вісник Вінницького держ. мед. університету. – 2003. – № 7 (2/1). – С. 444–445.
2. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей метаболической интоксикации в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
3. Губергриц Н.Б. Клическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.М. Христинич. – Донецк: ООО «Лебедь», 2013. – С. 236.
4. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю.М. Москового. – 16-те вид. доп. і перероб. – Вінниця, 2017. – 722 с.
5. The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system – bradykinin / Ch. Golias, A. Charalabopoulos, D. Stagikas [et al.] // Hippokratia. – 2007. – Vol. 11, 3. – P. 124–128.
6. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, P. Hegyi, Z.Jr. Rakonczay [et al.] // Pancreatology. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 351–359.
7. Meier J.J. Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans /J.J. Meier, B.A. Menge, T.G. Breuer// Diabetes. – 2009. – P. 595–603.
8. Schrader H. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. /H. Schrader, B.A. Menge, C. Zeidler, P.R. Ritter, and oth. // Diabetologia. – 2010. – P. 43–47.

Статья поступила в редакцию 28.01.2018