

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

**Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.**

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Введение**

Воспалительные реакции организма являются неспецифическими звеньями 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- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), которые обеспечивают хемотракцию клеток воспаления [2].

ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$  - два структурно родственных цитокина, способных уничтожить чувствительные к ним клетки (чаще клетки опухолей) *in vitro* [10]. Лимфотоксин (ФНО- $\beta$ ) впервые идентифицирован как продукт Т-клеток, активированный антигеном. ФНО- $\alpha$  был обнаружен как продукт стимулированных эндотоксином мононуклеарных фагоцитов. Активированные Т-лимфоциты способны синтезировать как ФНО- $\alpha$ , так и ФНО- $\beta$ . Мононуклеарные фагоциты производят только ФНО- $\alpha$ . ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$  являются плеiotропными медиаторами воспаления и конкурентами за связывание с клеточными рецепторами [7]. ФНО- $\alpha$  рассматривается как важный полипептидный медиатор воспаления и клеточного иммунного ответа [5]. ФНО- $\alpha$  вызывает цитотоксический эффект в инсулинообразующих  $\beta$ -клетках панкреатических островков [1].

Спектры биологической активности цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином. Совокупность цитокинов иммунной системы образует «каскад цитокинов». Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов «первой волны» - ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6, которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и другие. 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, результатом чего становится нарушение функции органа. Среди таких патологий рассматривается хронический панкреатит (ХП) и сахарный диабет типа 2 (СД-2).

Активацию хронического воспаления при ХП и СД-2 связывают с увеличением системной концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ), которые инициируют метаболические нарушения при СД-2 и усиливают процессы фиброобразования у больных ХП [6].

Однако система иммунорегуляции у такого контингента больных, кроме цитокинового каскада, обеспечивается увеличением содержания белков острой фазы или маркерных белков воспаления [1, 8]. Белки, концентрация которых в стадию обострения заболевания повышается более чем на  $\frac{1}{4}$ , считаются позитивными воспалительными маркерами. К ним, в первую очередь, относятся С-реактивный белок (СРБ), орозомукоид, церулоплазмин, ферритин и другие – всего более 20 видов белков [1, 2].

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

Таким образом, СРБ и ФНО- $\alpha$  возможно рассматривать как составную часть иммунорегуляции, а также считать эти показатели важными факторами поддержания гомеостаза, о чем свидетельствует их способность связывать и элиминировать поврежденные клетки, взаимодействовать с липидами крови, а также принимать участие в иммунных реакциях организма [2].

На основании вышеуказанных данных нами было проведено исследование, **целью** которого явилось определение содержания маркеров воспаления, а именно СРБ и ФНО- $\alpha$  у больных ХП в сочетании с СД-2.

#### **Материалы и методы.**

В условиях эндокринологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова обследовано 20 пациентов (6 мужчин, 14 женщин) с сочетанным течением ХП и СД-2, средний возраст  $55,25 \pm 1,34$  лет, которые составили 1-ую группу. Длительность заболевания ХП составила  $5,45 \pm 0,74$  лет, СД-2 –  $7,85 \pm 0,92$  лет. Группа сравнения (2-ая группа) – 14 больных (9 мужчин, 5 женщин) с изолированным ХП, средним возрастом  $50,36 \pm 3,53$  лет, со стажем ХП –  $9,5 \pm 1,79$  лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Диагноз ХП устанавливался на основании жалоб, анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований согласно приказу МОЗ Украины №271 от 13.06.2005г. В основе классификации ХП использовалась Международная классификация

болезней и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10, 1998 г.) (K86.0 Хронический панкреатит). Дизайн обследований предусматривал ультразвуковое исследование ПЖ.

Диагноз СД-2 формулировался соответственно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) и унифицированного клинического протокола оказания помощи больным СД-2. Верификация диагноза СД-2 основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов).

Критерии исключения при проведении исследования: наличие у больных онкологической патологии, тяжелых сопутствующих нефропатий, алкоголизма, хронического калькулезного холецистита, тяжелой кардиальной патологии, наличие нейropsychической патологии, которая могла бы повлиять на комплаенс между пациентом и врачом, отсутствие информационного согласия пациента на участие в исследовании.

Оценку трофологического статуса проводили согласно рекомендациям ВОЗ (1997) по индексу массы тела (ИМТ). ИМТ определялся по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$  и измерялся в  $\text{кг/м}^2$ . При ИМТ 18,5-24,9  $\text{кг/м}^2$  массу тела расценивали как норму. Все больные, включенные в исследование, имели нормальную массу тела.

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

Уровень ФНО- $\alpha$  определялся иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-бест» (Россия). Уровень СРБ в сыворотке крови определялся латексным методом с индуцированного железом помощью набора «НВЛ Гранум» (Украина).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью дисперсионного и корреляционного анализов и использованием пакета программ Statistica. Полученные результаты представлены в виде выборочного среднего  $\pm$  стандартная ошибка ( $M \pm m$ ). Оценку различий между группами производили с помощью критерия Краскела-Уолеса. Для анализа корреляционных связей вычисляли коэффициенты корреляции Спирмана. Статистически достоверным считали различия при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Анализ возрастных периодов показал, 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 (табл. 1).

Анализируя длительность ХП, было выявлено, что у больных с ХП в сочетании с СД-2 отмечается достоверно больший стаж ХП, свидетельствующий о наличии у больных при СД-2 комплекса метаболических патологических нарушений, способствующих формированию ХП.

Таблица 1.

Распределение больных по возрастным периодам

Группы обследованных больных	Возрастные периоды, года							
	19 – 44		45 – 59		60 – 77		Всего	
	Абс.	%	Абс.	3,5	Абс.	%	Абс.	%
1-ая группа: ХП, n=14	6	5,3	4	8,8	4	3,5	14	12,3
2-ая группа: ХП+СД-2, n=20	0	0	10	8,8	10	8,8	20	17,6

Среди больных ХП в сочетании с СД-2 преобладали женщины, в отличие от группы с ХП без СД-2. СД-2 усиливает «панкреатотоксичность» женского пола и комплекса гормонально-метаболических факторов, что непосредственно вызывают большую распространенность ХП у особ женского пола [2].

Проведенное исследование показало, что активный период ХП сопровождался увеличением белка острой фазы – СРБ по отношению к группе здоровых лиц (табл. 2), как в группе с изолированным течением ХП, так и при сочетании с СД-2. При этом повышение уровня СРБ в группе сравнения превышало показатели в норме в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), что может быть обусловлено таким его свойством, как способность к осуществлению антибактериального действия (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели активности С-реактивного белка в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа ХП (n=14)	Группа ХП+СД-2 (n=20)
СРБ, мг/л	1,4±0,18	3,14±1,35*	5,2±0,78*

\*- достоверно при сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Оценка уровней СРБ в группе ХП и СД-2 показала, что уровень СРБ был достоверно выше в 3,7 раз ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля. В тоже время отмечалась тенденция к увеличению уровней СРБ в группе ХП и СД-2, по сравнению с изолированным ХП, однако эти отличия не были достоверными.

Соответственно цели исследования, нами был проанализован уровень ФНО- $\alpha$  во всех группах больных.

Отмечено высоко достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение активности ФНО- $\alpha$  во всех группах исследуемых больных по сравнению с группой контроля. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  у больных с сочетанием ХП и СД-2 значительно превышало активацию этого показателя у больных с изолированной патологией, что подтверждает резкую активацию цитокинового звена при сочетанной патологии (табл. 3).

Таблица 3.

Показатели активности ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови исследуемых больных

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа ХП (n=14)	Группа ХП+СД-2 (n=20)
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	17,2 $\pm$ 1,2	47,4 $\pm$ 6*	85,8 $\pm$ 7,5*/#

\*- достоверно при сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

#- достоверно при сравнении с 1-ой и 2-ой групп ( $p < 0,05$ ).

Повышение уровня ФНО- $\alpha$  в группе больных с изолированным ХП превышало показатели в норме в 2,8 раз ( $p < 0,05$ ). Оценка уровней ФНО- $\alpha$  в группе ХП и СД-2 показала, что уровень ФНО- $\alpha$  был достоверно выше в 4,9 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля. В тоже время отмечалась достоверное повышение ФНО- $\alpha$  в 1,8 раз в группе ХП и СД-2 по сравнению с изолированным ХП.

Повышение ФНО- $\alpha$  в группах как с изолированным ХП, так и при сочетании ХП и СД-2 по сравнению с группой контроля, свидетельствует о ХП и СД-2 как о самостоятельных факторах нарушений эндокринной функции жировой ткани, которая возрастает при наличии патологических метаболических нарушений.

В результате проведения корреляционного анализа была выявлена прямая корреляционная связь между СРБ и ФНО- $\alpha$  (табл. 4.), что соответствует данным о том, что эти показатели являются одними из маркеров воспаления. Таким образом, можно сделать вывод, что концентрация в сыворотке ФНО- $\alpha$  зависит от выраженности синдрома мезенхимального воспаления, а, именно, от уровня СРБ (рис. 1, рис. 2).

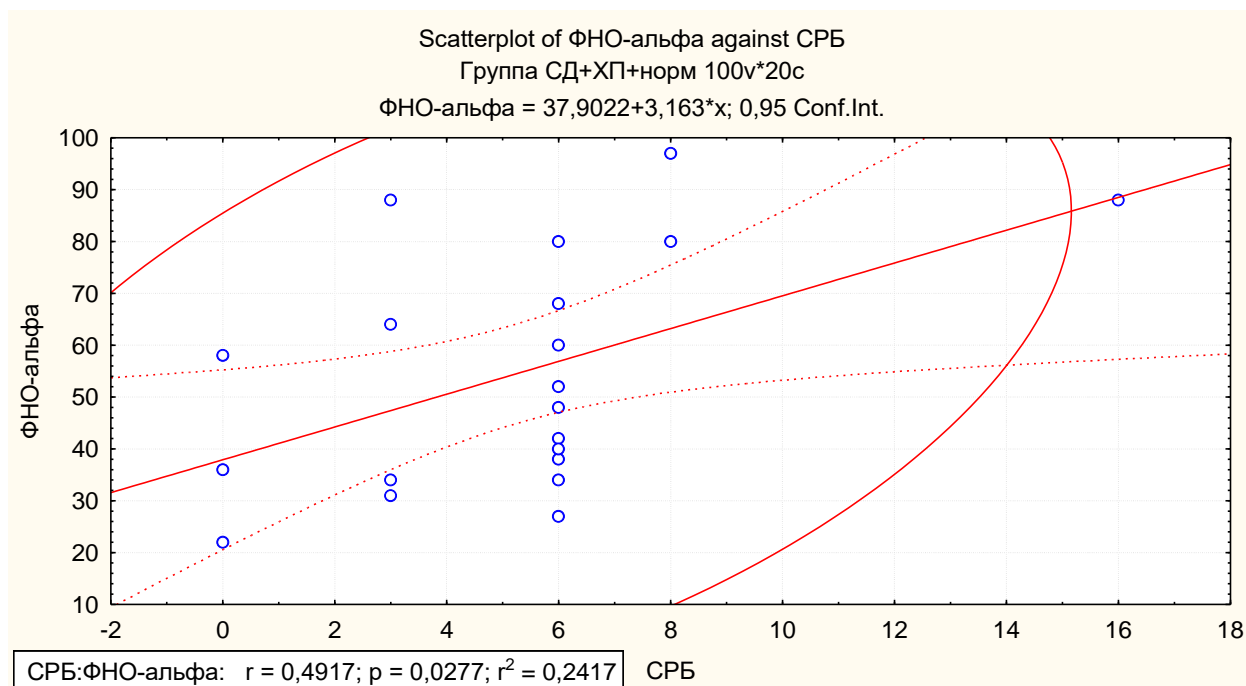
Таблица 4.

## Корреляционные связи маркеров воспаления в исследуемых группах

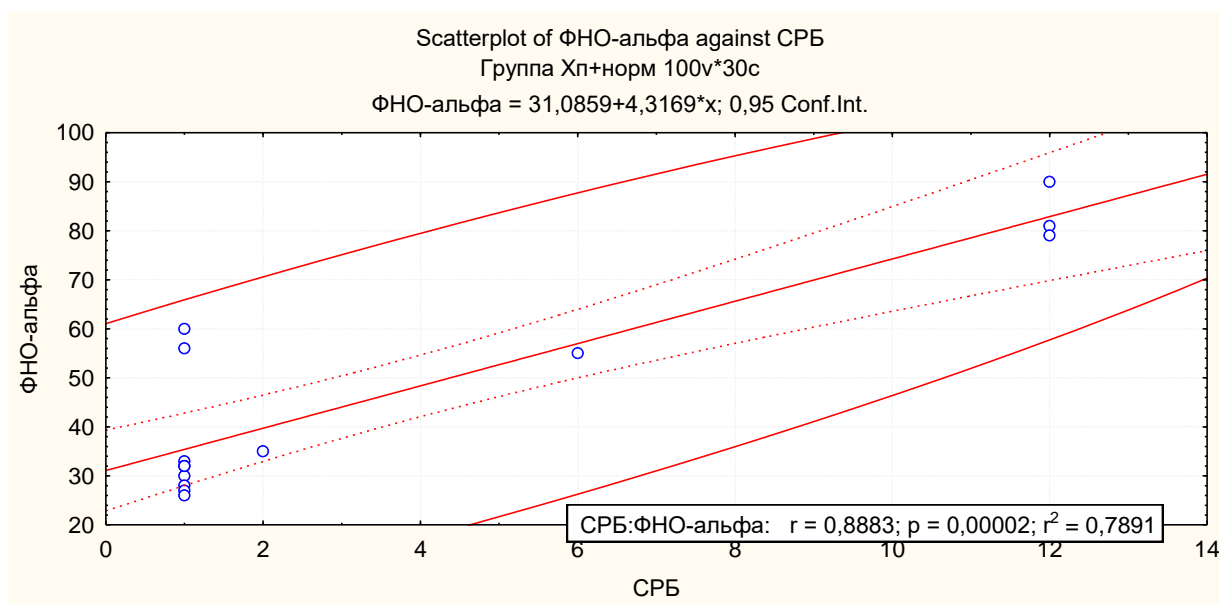
Показатель	ФНО- $\alpha$	
	Группа ХП (n=14)	Группа ХП+СД-2 (n=20)
СРБ	0,88*	0,49*

Заметка: 0,7 – 1 – сильная зависимость, 0,3 – 0,69 – средней силы зависимость; \* -  $p < 0,05$ .

Такие отличия в количественном составе белков поздней острофазовой реакции у больных с коморбидной патологией за счет активации системы комплемента при наличии хронического очага инфекции могут приводить к вторичному повреждению тканей. В таком случае можно ожидать не только поражение органов-мишеней, но и включение их в патологический процесс «относительно интактных» органов и систем.



**Рисунок 1. Корреляционная связь между ФНО- $\alpha$  и СРБ в группе ХП и СД-2**



**Рисунок 2. Корреляционная связь между ФНО- $\alpha$  и СРБ в группе изолированного ХП**

**Выводы.** Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что при обострении ХП, как при изолированном его течении, так и при его сочетании с СД-2 наблюдается повышение некоторых белков острой фазы и цитокинов, что свидетельствует о развитии воспалительной реакции. Однако показатели СРБ и ФНО- $\alpha$  у пациентов с коморбидным течением ХП и СД-2 были значимо выше и имели достоверные отличия от этих же показателей у больных с изолированным течением ХП, что свидетельствует об усилении воспалительных реакции при коморбидной патологии, даже в условиях ремиссии

сопутствующего заболевания, или же является следствием неполноценной лабораторной ремиссии при латентном течении заболеваний. Повышение уровня СРБ более 3 мг/л свидетельствует о развитии хронического воспаления и может быть связано с высоким риском развития сосудистых осложнений у данной категории больных.

**Перспективы дальнейших исследований.** Перспективным направлением для дальнейших исследований является изучение других общих патогенетических звеньев коморбидного течения ХП и СД-2 и определение их диагностического и прогностического значения.

### Список литературы

1. Ahmed S.A. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges / S.A. Ahmed, C. Wray, H.L. Rilo [et al.] // *Curr. Probl. Surg.* — 2006. — Vol. 43, № 3. — P. 127—238.
2. Braganza J.M. Chronic pancreatitis / J.M. Braganza, S.H. Lee, R.F. McCloy, M.J. McMahon // *Lancet.* — 2011. — Vol. 377. — P.1184—1197.
3. Bratnagar A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis / A. Bratnagar, J.D. Wig, S. Majumbar // *ANZ J. Surg.* — 2003. — Vol. 73, № 1-2. — P. 59—64.
4. Chen X. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator / X. Chen, K. Xun, L. Chen, Y. Wang // *Cell Biochem. Funct.* — 2009. — Vol.27 (7). — P. 407—416.
5. Convell D. Chronic pancreatitis / D. Convell, P. Banks // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008.- Vol. 24 (5).- P. 586-590.
6. Ding X. Prevalence of TT virus and GBV-C infections among patients with liver disease and the general population in Shanghai, China / X. Ding, M. Mizokami, L.Y. Kang [ et al.] // *Virus Genes.* — 1999. — Vol. 19, № 1. — P. 51—58.
7. Gruys E. Acute phase reaction and acute phase proteins / E. Gruys, M. Toussaint // *J. Zhejiang. Univers. Sci. B.* — 2005.- № 6 (11).- P. 1045-1056.
8. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis / Zhuan Liao, Gang Jin [et al.] // *J. Interv. Gastroenterol.*- 2013.- № 3(4).- P. 133—136.
9. Hoofnagle J.H. Therapy of viral hepatitis / J.H. Hoofnagle // *Digestion.* — 1998. — № 59. — P. 563—578.
10. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr.- Bremen: UNI-MED.- 2010.- 91 p.
11. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines / C. Tsigos, V. Hainer, A. Basdevant [et al.] // *Obesity Facts.*- 2008.- Vol. 1, No 2.- P. 106-116.
12. Xan X.C. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis / X.C. Xan, Y.C. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2003. — Vol. 2, №1. — P. 135—138.

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

**Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.**

**Цель работы** – определение содержания маркеров воспаления, а именно С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- $\alpha$  у больных хроническим панкреатитом в сочетании с сахарным диабетом типа 2.

**Материалы и методы.** Обследовано 20 пациентов с изолированным хроническим панкреатитом и 20 пациентов с хроническим панкреатитом, сочетанным с сахарным диабетом типа 2. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

**Результаты.** Установлено, что пациенты с сочетанным течением хронического панкреатита и сахарного диабета типа 2 имеют значимо высокое повышение уровней С-реактивного белка и гипер-ФНО- $\alpha$ -емии ( $p < 0,05$ ). У больных исследуемых групп выявлена тесная корреляционная связь между С-реактивным белком и фактором некроза опухоли- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Данные полученные в результате проведенного исследования позволяют предположить, что уровни С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- $\alpha$  являются значимыми диагностическими маркерами воспаления у больных хроническим панкреатитом, в сочетании с сахарным диабетом типа 2.

**Ключевые слова:** С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2.

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

**L. V. Zhuravlyova, Y.A. Shekhovtsova**

**The purpose** - to determine the content of markers of inflammation, namely C-reactive protein and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with combined course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus.

**Materials and methods.** The investigation involved of 20 patients with isolated chronic pancreatitis and 20 patients with combined course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus. The control group consisted of 20 healthy individuals.

**Results.** It was found that patients with combined course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes had significantly higher levels of C-reactive protein and hyper-TNF- $\alpha$ -emia ( $p < 0.05$ ). Patients of all study groups revealed a close correlation between C-reactive protein and tumor necrosis factor- $\alpha$  ( $p < 0.05$ )



**Conclusions.** The results of the study suggest that the levels of C-reactive protein and tumor necrosis factor- $\alpha$  are important diagnostic markers of inflammation in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus.

## **Фактори імунорегуляції у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатита і цукрового діабету типу 2**

Журавльова Л.В., Шеховцова Ю.О.

**Мета роботи** – визначення вмісту маркерів запалення, а саме, С-реактивного білка і фактору некрозу пухлин- $\alpha$  у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

**Матеріали та методи.** Обстежено 20 пацієнтів із ізольованим хронічним панкреатитом та 20 пацієнтів з хронічним панкреатитом, поєднаним з цукровим діабетом типу 2. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

**Результати.** Встановлено, що пацієнти з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту і цукрового діабету типу 2 мають значно більше підвищення рівнів С-реактивного білка та гіпер-ФНП- $\alpha$ -емію ( $p < 0,05$ ). У хворих досліджуваних груп виявлений тісний кореляційний зв'язок між С-реактивним білком і фактором некрозу пухлин- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ).

**Заключення.** Дані, які отримані в результаті проведеного дослідження, дозволяють висловити думку, що рівні С-реактивного білка і ФНП- $\alpha$  являються значущими діагностичними маркерами запалення у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

**Ключові слова:** С-реактивний білок, фактор некроза пухлин- $\alpha$ , хронічний панкреатит, цукровий діабет типу 2.