

Роль С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- α в системе иммунорегуляции у больных с сочетанным течением хронического панкреатита и сахарного диабета типа 2

Role of C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in immunoregulation system in patients with concomitant course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus

Журавлева Л.В., Харьковский национальный медицинский университет, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины №3

Шеховцова Ю.А., Харьковский национальный медицинский университет, ассистент кафедры внутренней медицины №3

Zhuravlyova L.V., Kharkiv National Medical University, MD, professor, chief of the Department of Internal Medicine №3

Shekhovtsova Y.O., Kharkiv National Medical University, assistant of the Department of Internal Medicine №3

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №3

Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine №3

Журавлева Лариса Владимировна, почтовый адрес: 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХНМУ, кафедра внутренней медицины №3; e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru, тел. моб.: +380504002195.

УДК

РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α В СИСТЕМЕ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.

Кафедра внутренней медицины № 3

Харьковский национальный медицинский журнал

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- α (ФНО- α), которые обеспечивают хемотракцию клеток воспаления [3].

ФНО- α и ФНО- β - два структурно родственных цитокина, способных уничтожать чувствительные к ним клетки (чаще клетки опухолей) *in vitro* [13]. Лимфотоксин (ФНО- β) впервые идентифицирован как продукт Т-клеток, активированный антигеном. ФНО- α был обнаружен как продукт стимулированных эндотоксином мононуклеарных фагоцитов. Активированные Т-лимфоциты способны синтезировать как ФНО- α , так и ФНО- β . Мононуклеарные фагоциты производят только ФНО- α . ФНО- α и ФНО- β являются плеiotропными медиаторами воспаления и конкурентами за связывание с клеточными рецепторами [10]. ФНО- α рассматривается как важный полипептидный медиатор воспаления и клеточного иммунного ответа [8]. ФНО- α вызывает цитотоксический эффект в инсулинообразующих β -клетках панкреатических островков [2].

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- α , 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 ее, привлекая в реакцию все возрастающее количество клеток [16].

Воспаление сопровождает большинство хронических заболеваний внутренних органов, однако в ряде случаев его защитная роль превращается в патологическую, результатом чего

становиться нарушением 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- α и ИЛ-1 β), которые инициируют метаболические нарушения при СД-2 и усиливают процессы фиброобразования у больных ХП [9].

Однако система иммунорегуляции у такого контингента больных, кроме цитокинового каскада, обеспечивается увеличением содержания белков острой фазы или маркерных белков воспаления [1, 11]. 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), ороомукоид, церулоплазмин, ферритин и другие – всего более 20 видов белков [1, 3].

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- α 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- α 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, средним возрастом $55,25 \pm 1,34$ 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. [5]. В основе классификации ХП использовалась Международная классификация болезней и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10, 1998 г.) (K86.0 Хронический панкреатит) [6, 12, 14]. Дизайн обследований предусматривал клинико–лабораторные, биохимические исследования крови, ультразвуковое исследование ПЖ.

Диагноз СД-2 формулировался соответственно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [15] и унифицированного клинического протокола оказания помощи больным СД-2 [7]. 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 нейропсихической 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: $\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$ и измерялся в кг/м^2 . При ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2 массу тела расценивали как нормальную. Все больные, включенные в исследование имели нормальную массу тела.

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

Уровень ФНО- α определялся иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-бест» (Россия). Уровень СРБ в сыворотке крови определялся латексным методом с 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 [4].

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- α во всех группах больных.

Отмечено высоко достоверное ($p<0,05$) повышение активности ФНО- α во всех группах исследуемых больных по сравнению с группой контроля. Повышение уровня ФНО- α 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- α в сыворотке крови исследуемых больных

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа ХП (n=14)	Группа ХП+СД-2 (n=20)
ФНО- α , 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- α в группе больных с изолированным ХП превышало показатели в норме в 2,8 раз (p<0,05). Оценка уровней ФНО- α в группе ХП и СД-2 показала, что уровень ФНО- α был достоверно выше в 4,9 раза (p<0,05) по сравнению с группой контроля. В тоже время отмечалась достоверное повышение ФНО- α в 1,8 раз в группе ХП и СД-2 по сравнению с изолированным ХП.

Повышение ФНО- α 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- α (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- α 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- α	
	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.

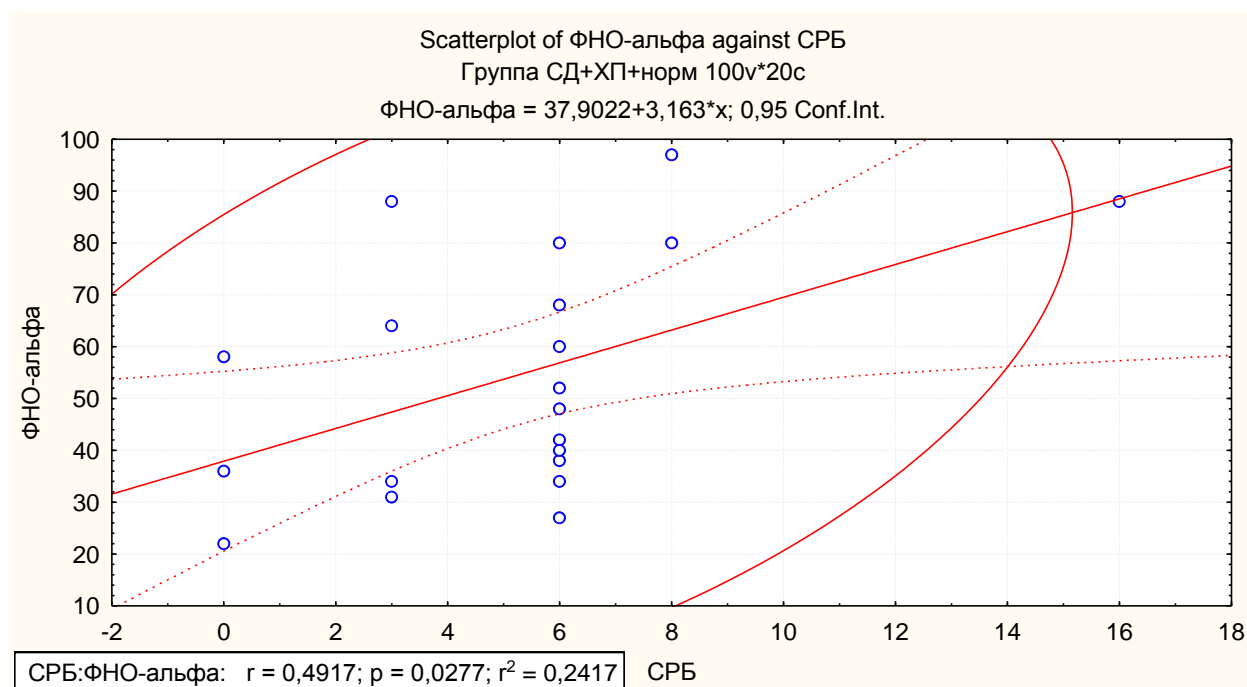


Рисунок 1. Корреляционная связь между ФНО- α и СРБ в группе ХП и СД-2

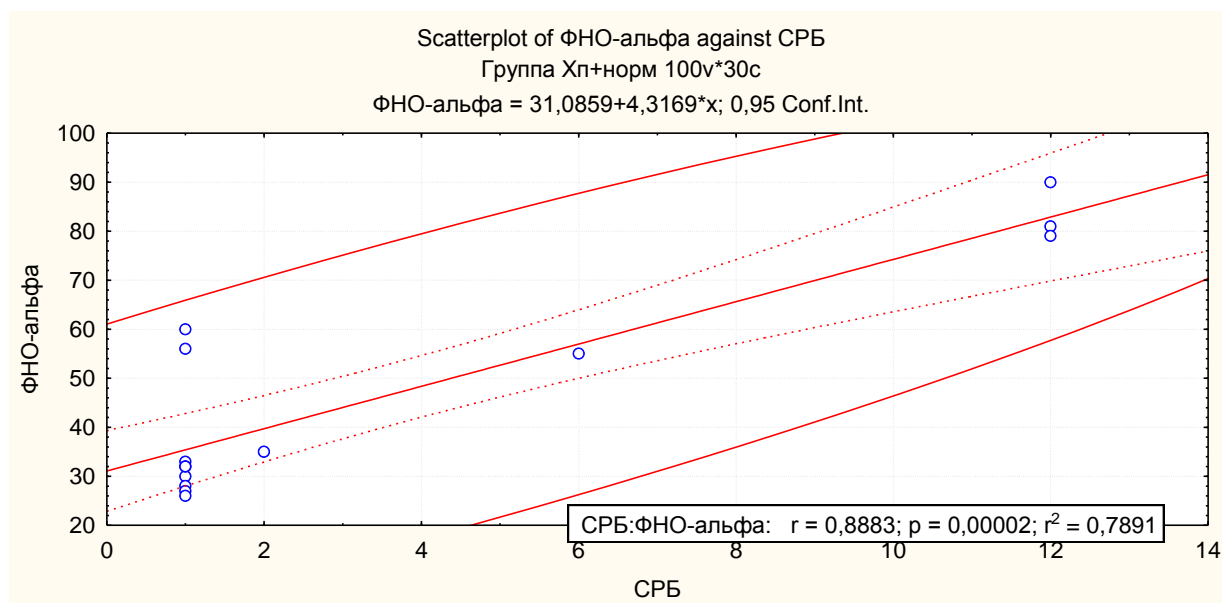


Рисунок 2. Корреляционная связь между ФНО- α и СРБ в группе изолированного ХП

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- α 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. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум.- 2008.- № 2 (21).- С. 37-48.
2. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты / Ж.И. Возианова // Лікування та діагностика. — 1997. — № 2. — С. 39 — 43.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие / Г.Н. Дранник. - 4-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2010.- 547 с.
4. Журавльова Л.В. Апельін та фактор некрозу пухлин- α у хворих на хронічний панкреатит та при його поєднанні з цукровим діабетом типу 2 / Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова // Сучасна гастроентерологія.- 2015.-№1(81).-С.7-17.
5. Клинический протокол оказания медицинской помощи больным хроническим панкреатитом.- Приказ Министерства охраны здоровья от 13.06.2005 № 271.- 4 с.
6. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых / И.А. Комиссаренко // Клини. Геронтология.- 2009.- №1.- С. 29-38.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». — Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118. — 56 с.
8. Щичкин В.П. Патогенетические значения цитокинов и перспективы цитокиновой (антицитокиновой) терапии / В.П. Щичкин // Иммунология. — 1998. — №2. — С. 9—13.
9. Convell D. Chronic pancreatitis / D. Convell, P. Banks // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2008.- Vol. 24 (5).- P. 586-590.
10. 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.

11. Gruys E. Acute phase reaction and acute phase proteins / E. Gruys, M. Toussaint // J. Zhejiang. Univers. Sci. B. – 2005.- № 6 (11).- P. 1045-1056.
12. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis / Zhuan Liao, Gang Jin [et al.] // J. Interv. Gastroenterol.- 2013.- № 3(4).- P. 133–136.
13. Hoofnagle J.H. Therapy of viral hepatitis / J.H. Hoofnagle // Digestion. — 1998. — № 59. — P. 563—578.
14. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr.- Bremen: UNI-MED.- 2010.- 91 p.
15. 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.
16. 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.

Роль С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- α в системе иммунорегуляции у больных с сочетанным течением хронического панкреатита и сахарного диабета типа 2

Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.

Кафедра внутренней медицины № 3

Харьковский национальный медицинский университет

Цель работы – определение содержания маркеров воспаления, а именно С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- α 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- α -емию ($p < 0,05$). У больных исследуемых групп выявлена тесная корреляционная связь между С-реактивным белком и фактором некроза опухоли- α ($p < 0,05$).

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

Ключевые слова: С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2.

Role of C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in immunoregulation system in patients with concomitant course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus

L. V. Zhuravlyova, Y.A. Shekhovtsova

Department of internal medicine №3

Kharkiv National Medical University

The purpose - to determine the content of markers of inflammation, namely C-reactive protein and tumor necrosis factor- α 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- α -emia ($p < 0.05$). Patients of all study groups revealed a close correlation between C-reactive protein and tumor necrosis factor- α ($p < 0.05$)/

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

Key words: C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus.