

УДК 616.379-008.64:616.37-002.2-07-037

## ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ТА СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТИПУ 2

Журавльова Л.В.<sup>1</sup>, Шеховцова Ю.О.<sup>1</sup>, Арсен'єв О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, <sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Резюме

**Ціль роботи** – визначення діагностичних маркерів та способу прогнозування хронічного панкреатиту (ХП) у хворих на цукровий діабет типу 2 (ЦД2). **Матеріали та методи.** Обстежено 94 пацієнта на ЦД2 (33 чоловіка та 61 жінка) середнім віком  $58,94 \pm 1,02$  років, з яких 32 пацієнта з ізольованим ЦД2 склали 1 групу, а 62 пацієнта, яким був встановлений діагноз ХП, склали 2 групу. **Результати та обговорення.** Відмічено вигогідне підвищення плазмових рівнів апеліну та ФНП- $\alpha$ , а також погіршення показників вуглеводного, ліпідного обмінів та функціонального стану підшлункової залози у хворих з поєднаним перебігом ХП та ЦД2. Встановлений зв'язок між рівнями апеліну, ФНП- $\alpha$  та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та функціонального стану підшлункової залози (ПЗ) у хворих з коморбідною патологією. Був розроблений спосіб прогнозування ХП у хворих на ЦД2. **Висновки.** В результаті проведеного дослідження були виявлені основні діагностичні маркери ХП у хворих на ЦД2, до яких відносяться СРП,  $\alpha$ -амілаза, апелін та еластаза-1.

*Ключові слова:* цукровий діабет типу 2, хронічний панкреатит, діагностичні маркери, прогнозування

### Вступ

Цукровий діабет є одним із найпоширеніших захворювань у всьому світі в його структурі переважає цукровий діабет типу 2 (ЦД2), кількість хворих на який досягає 250 млн. осіб, а щорічний приріст складає 5-7% [2].

За даними епідеміологічних досліджень у 28-36 % хворих на ЦД2 виявляється хронічний панкреатит (ХП) [19]. Основні ланки патогенезу ЦД2 мають дуже тісні зв'язки із функціональним станом підшлункової залози (ПЗ). До них відносяться: оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, зміни ліпідного та цитокінового спектру крові, дисбаланс між ендотеліальним фактором релаксації NO та вазоконстрикторними факторами, коагуляцією та фібрinolізом [2].

Сучасним еталоним методом ранньої діагностики зовнішньо-секреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ) та визначення її ступеню є інвазивний секретин-панкреазиміновий тест. Однак необхідність дуоденального зондування, гормональної стимуляції ПЗ, а також аспірація і аналіз панкреатичних ферментів, які виділяються, потребують фінансових, трудових витрат, а

також витрат часу. Дослідження є досить складним для пацієнта та при багатьох післяопераційних станах – неможливим. Тому секретин-панкреазиміновий тест здійснюється рідко навіть в спеціалізованих центрах. Точність тесту може знижуватись через неправильне положення зонду, неповну аспірацію панкреатичного секрету з дванадцятипалої кишки. Це лише частково компенсується допоміжними вимірюваннями дебіту маркерів. Секретинний тест дозволяє виміряти об'єм стимульованої секреції, однак надмірна стимуляція ПЗ не є фізіологічною. Цей тест дозволяє оцінити тільки активність інтрадуоденальних ферментів. Окрім того, він не використовується для контролю замісної ферментної терапії.

Останнім часом більш реальною альтернативою секретиновому тесту є ендоскопічне дослідження функції ПЗ [13]. В проспективному перехресному дослідженні цей метод порівнювався з зондовою аспірацією інтрадуоденального секрету після стимуляції секретином [17]. Ендоскопія з аспірацією дуоденального вмісту на протязі 60 хвилин, не дивлячись на використання ультратонкого гастроскопу (6 мм), складна як для пацієнта, так і для лікаря-ендоскопіста. Окрім того, шлунковий вміст може бути аспірований тільки перед початком дуоденального зондування, а протягом дослідження шлунковий секрет може змішуватися з дуоденальним.

Деякі автори вивчали можливість використання магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) для оцінки функціонального стану ПЗ; цей метод відображує незначні морфологічні зміни після гормональної стимуляції. Для оцінки функції ПЗ при МРХПГ передбачається оцінювати ступінь наповнення дванадцятипалої кишки і діаметр головного панкреатичного протоку після секретинової стимуляції [10, 15, 16]. Нещодавно була розроблена методика секретин-стимульованої дифузно-зваженої магнітно-резонансної томографії, що дозволяє оцінити функціональний стан ПЗ шляхом визначення змін об'єму рідини в паренхимі ПЗ [11]. Коефіцієнт дифузії дозволяє судити щодо швидкості дифузії рідини та зростає після ін'єкції секретину. Вважається, що ця методика більш чутлива, ніж традиційна секретин-стимульована МРХПГ. Однак нова методика МРХПГ потребує подальших досліджень, порівняння зі стандартним критерієм – секретинним тестом з аспірацією секрету ПЗ.

На відміну від усіх інших досліджень функціонального стану ПЗ <sup>13</sup>C-дихальні тести з <sup>13</sup>C-міченими тригліцеридами, холестероловими ефірами, білками та вуглеводородами в якості субстратів являються неінвазивними, відображають інтрадуоденальну активність панкреатичних ферментів в фізіологічних умовах, а також повний процес гідролізу субстрату від введення в шлунок і виходу в дванадцятипалу кишку ферментного перетравлення, абсорбції та окислення субстрату до кінцевого продукту метаболізму. Використання ізотопного індикатора не впливає на процес травлення та через це краще за все стимулює

фізіологічні умови. Окрім того, використання нерадіоактивних субстратів дозволяє проводити ці дослідження у дітей, підлітків та вагітних.

В клінічній практиці більш широко використовуються такі неінвазивні непрямі тести, як бентирамідний тест, панкреолауриловий тест, вимірювання екскреції жиру з калом. Однак вони менш чутливі, ніж секретинний тест, і їх результати залежать від правильності збору сечі та кала пацієнтом. Так, аналіз 72-годинної екскреції жиру з калом не популярний і серед пацієнтів, і серед медперсоналу, а, окрім того, результат може бути спотворено при неправильному (неповному) зборі калу.

Визначення фекальної еластази-1 – відносно недорогого маркеру екзокринної функції ПЗ – широко використовується і часто замінює інші непрямі тести в останні роки. Однак кількість фекальної еластази-1 значно змінюється у пацієнтів з діареєю. Зменшення кількості рідини в калі значно збільшує можливість правильної оцінки цього маркеру.

Є дані, що при ЦД2 спочатку уражується переважно ендокринна функція ПЗ, а вже згодом і екзокринна функція [19]. Багато досліджень були присвячені проблемі зовнішньо-секреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ) у хворих на ЦД2 [18, 19]. За результатами цих досліджень ЗНПЗ виявлялась на підставі визначення рівня фекальної панкреатичної еластази-1 та зустрічалась у 28 — 36% випадків, тобто в середньому у 32% всіх досліджуваних хворих на ЦД2.

Сучасні візуалізуючі методики, що включають ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію, дають можливість виявити зміни в ПЗ, але не дозволяють надійно діагностувати ХП або стеатоз ПЗ. До ультразвукових ознак ХП слід відносити збільшення розмірів ПЗ в цілому або її частини, зміни ехогенності ПЗ, нечіткість та нерівність контурів, неоднорідність структури ПЗ, наявність кальцифікатів, псевдокист та розширення вірсунгового та/або бокових проток ПЗ. Однак ці характеристики не є специфічними і вимагають інтерпретації з урахуванням клінічних і анамнестичних даних.

Діагноз ХП, сьогодні, особливо на тлі ЦД2, може бути поставлений тільки на пізніх стадіях, коли виявляються вже і патологічні зміни проток, порушення функції ПЗ, тобто захворювання є незворотним. Труднощі діагностики, особливо на ранніх стадіях ХП та при супутньому ЦД2, пов'язанні з відсутністю можливості клініцистів отримати тканину або гістологічний зразок для підтвердження діагнозу. Розвиток ендоскопічної ультразвукової біопсії відкрило можливості аналізу панкреатичної тканини, однак гістологічний діагноз ХП залишається далеким від того, щоб стати рутинною процедурою. Тому, діагноз в клінічній практиці ґрунтується на виявленні за допомогою методів візуалізації морфологічних та функціональних змін, які розвиваються з плином часу.

У процесі узагальнення існуючих даних про діагностику ХП, зокрема, ранньої, можна прийти до висновку, що є необхідність у дослідженні нових маркерів даної патології, таких, як гормони жирової тканини, а саме – апелін, ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ . Їх діагностична роль вимагає пильного вивчення та дослідження.

Значення проблеми коморбідності ЦД2 та ХП полягає у додаткових труднощах для встановлення діагнозу та проведення адекватної терапії, враховуючи тісні взаємовідносини етіопатогенетичних ланок цих станів, що призводить до погіршення якості життя пацієнтів, збільшення витрат на діагностику та лікування, збільшення частоти та тривалості перебування хворих у стаціонарі.

**Метою** нашого дослідження було визначення діагностичних маркерів та способу прогнозування ХП у хворих на ЦД2.

### **Матеріали і методи**

В дослідження були включені 94 (33 чоловіка та 61 жінка) хворих на ЦД2 середнім віком  $58,94 \pm 1,02$  років, з них 32 пацієнта з ізольованим ЦД2 (44%) склали 1 групу, а 62 пацієнта, яким був встановлений діагноз ХП (66%), склали 2 групу. Верифікація діагнозу ХП проводилась на підставі стандартів обстеження хворих на ХП згідно наказу МОЗ України №638 від 10.09.2014 р. [6]. Діагноз ЦД2 встановлювався згідно наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. [7].

Всім пацієнтам було проведено вимірювання маси тіла, зросту. Оцінку трофологічного статусу проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла (ІМТ). ІМТ визначався за формулою:  $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$  та вимірювався в  $\text{кг/м}^2$ . Антропометричні виміри також містили вимірювання обхвату талії (ОТ) та стегон (ОС), визначено їх співвідношення -  $ОТ \text{ (см)} / ОС \text{ (см)}$ . Значення показника  $ОТ/ОС$  у жінок більше 0,85 та у чоловіків більше 0,90 свідчить про абдомінально-вісцеральне ожиріння.

Для верифікації діагнозу ХП та оцінки функціонального стану ПЗ використовували біохімічні та інструментальні методи дослідження. Функціональний стан ПЗ оцінювали за біохімічними показниками: вміст  $\alpha$ -амілази (за біохімічним методом), вміст фекальної панкреатичної еластази-1 (за імуноферментним методом). Для оцінки наявності та активності запального процесу в ПЗ визначали рівень С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові за латексним методом. Концентрацію глюкози в сироватці крові натще (ГКН) визначали глюкозооксидантним методом, також визначали толерантність до глюкози. Показники ліпідного спектру сироватки крові (рівень загального холестерину (ЗХС) та тригліцеридів (ТГ)) визначали ензиматичним колориметричним методом. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald. Оцінка рівня інсулінорезистентності (ІР) проводилась за допомогою НОМА (homeostasis model assessment)

— моделі оцінки гомеостазу з розрахуванням індексу IP (НОМА-IR). При значенні НОМА-IR більше 2,77 діагностували наявність IP.

Вміст в сироватці крові апеліну (С-термінального пептиду) та ФНО- $\alpha$  визначали імуноферментним методом («Raybiotech» (USA) та «Вектор-бест» (Россия), відповідно).

Дослідження ПЗ виконано за стандартною методикою за допомогою ультразвукової діагностичної системи «Sonoline G-50». Достовірними критеріями ХП при УЗ-дослідженні були зміни розмірів ПЗ, нерівний контур, неоднорідна ехоструктура, гетерогенне посилення ехогенності, розширення головного панкреатичного протоку (ГПП), кальцифікація та болючість при натисканні датчиком УЗД у зоні проекції ПЗ [4].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням пакетів програм Statistica 6.0. Для порівняння середніх у групах використовувався критерій Манна-Уїтні [3], який не передбачає нормальності розподілу вибірок в кожній групі порівняння. Кореляційні зв'язки визначалися за допомогою непараметричного коефіцієнту Спірмена.

Задача прогнозування ХП при ЦД2 вирішувалась за допомогою дискримінантного аналізу [8]. Дискримінантний аналіз передбачає визначення дискримінантних функцій, змінних, найбільш інформативних для класифікації об'єктів, та побудови класифікаційних функцій для вирішення задачі класифікації.

Вибір дискримінантних змінних з 26 вхідних інтервальних предикторів (показників клінічних та лабораторних досліджень) здійснювався покроковим методом шляхом виключення (включення) вхідних змінних (предикторів) відповідно до їх рівня толерантності (міра надлишковості предиктору для класифікації). При цьому вхідні предиктори перевірялись на відсутність мультиколінеарності – сильної лінійної залежності між ними, що є обмеженням методу. В результаті були отримані класифікаційні функції  $Y_{ЦД2}$  та  $Y_{ЦД2+ХП}$ , які містили по п'ять вхідних предикторів.

Прогнозування ХП у хворих на ЦД2 здійснювалось шляхом обчислень значень класифікаційних функцій  $Y_{ЦД2}$  і  $Y_{ЦД2+ХП}$  для кожного хворого. При цьому хворий відносився до тієї групи (ЦД2 або ЦД2+ХП), чия класифікаційна функція була вища.

Класифікаційні функції обчислювались за формулами:

$$Y_{ЦД2} = -152,65 + 0,68\text{«еластаза-1»} + 22,37\text{«НьАІС»} + 0,09\text{«альфа-амілаза»} - 0,54\text{«СРП»} + 0,02\text{«апелін»}$$

$$Y_{ЦД2+ХП} = -121,95 + 0,59\text{«еластаза-1»} + 19,77\text{«НьАІС»} + 0,17\text{«альфа-амілаза»} - 0,38\text{«СРП»} + 0,03\text{«апелін»}$$

При проведенні дискримінантного аналізу оцінювались значення стандартизованих коефіцієнтів канонічних коренів та матриці факторної структури, що дозволило судити про значимість дискримінантних змінних в класифікації. Це дозволило ранжувати вибрані

предиктори за важливістю їх в класифікацію в такому порядку: еластаза-1, СРП, апелін,  $\alpha$ -амілаза та HbA1c. Зокрема, можна говорити, що прогноз наявності ХП у хворих на ЦД2 в значній мірі обумовлен зниженням значення еластази-1 та зростанням СРП, апеліну,  $\alpha$ -амілаза та HbA1c.

### Обговорення результатів дослідження

Вивчена частота ХП в залежності від маси тіла у хворих на ЦД2. Встановлено, що ХП вірогідно частіше зустрічається у хворих з підвищеною масою тіла - у 68% хворих, і тільки у 32% пацієнтів з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ).

При оцінці трофологічного статусу пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та ЦД2 значення ІМТ склало в середньому  $29,46 \pm 0,83$  кг/м<sup>2</sup>, при цьому надлишкова маса тіла була діагностована у 23%, 1-а ступінь ожиріння — 26%, 2-а ступінь - 15% та 3-я ступінь ожиріння - 5% хворих. ІМТ у пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та ЦД2 на 23% перевищував аналогічний показник хворих з ХП ( $p < 0,05$ ) (табл.1). Підвищення ІМТ у пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та ЦД2 узгоджується з літературними даними щодо наявності взаємозв'язків між ліпоматозом ПЗ та масою пацієнта [2].

Аналіз співвідношення ОТ/ОС показав, що хворі обох досліджуваних груп мають абдомінальний тип відкладення жирової тканини ( $0,87 \pm 0,02$  та  $0,87 \pm 0,01$ , відповідно).

При вивченні функціонального стану ПЗ (табл. 1) показники рівнів еластази-1 у пацієнтів 2-ї групи були достовірно нижчі у порівнянні з 1-ї групою ( $p < 0,05$ ), що свідчило про взаємообтяжуючий характер метаболічних порушень при поєднаному перебігу захворювань та високий рівень формування фібротичних змін у ПЗ. Рівень СРП в сироватці крові хворих 2-ї групи вірогідно перевищував значення у хворих 1-ї групи ( $p < 0,05$ ) та корелював з ІМТ ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), з індексом ОТ/ОС ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), з рівнем ГКН ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ), з рівнем НОМА-IR ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ), з рівнем ТГ ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про наявність системного запалення.

**Таблиця 1. Антропометричні та лабораторні показники досліджуваних хворих (M $\pm$ m)**

Показник, од. вимірювання	Група 1: хворі на ЦД (n=32)	Група 2: хворі на ХП+СД2 (n=62)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,77 $\pm$ 0,7	29,46 $\pm$ 0,83*
ОТ/ОС	0,87 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,01
Еластаза-1, мкг/г	194,9 $\pm$ 2,98	131,4 $\pm$ 5,4*
$\alpha$ -амілаза, Од/л	23,56 $\pm$ 1,31	25,64 $\pm$ 1,45
СРП, мг/л	0,78 $\pm$ 0,2	7,90 $\pm$ 0,94*
ГКН, ммоль/л	8,8 $\pm$ 0,3	9,62 $\pm$ 0,26
HbA1c, %	7,3 $\pm$ 0,14	7,73 $\pm$ 0,17

НОМА-IR	4,6±0,32	7,92±0,64*
Інсулін, мкМО/мл	11,4±0,58	17,16±0,92*
ТГ, ммоль/л	1,99±0,11	2,41±1,11*
ЗХС, ммоль/л	4,95±0,14	6,10±0,15*
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,02±0,09	3,79±0,12*
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,06	1,14±0,04
ФНП-α, пкг/мл	49,97±3,37	75,6±5,65*
Апелін, пг/мл	280,8±6,86	349,97±12,77*

Примітка: \* - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з 1 групою.

Зниження чутливості тканин до інсуліну за критерієм НОМА-IR спостерігалось у 94% хворих обох груп. Встановлено, що рівень ІР у хворих 2-ї групи корелював з еластазою-1 ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ), СРП ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджує значення ІР як одного із факторів розвитку та прогресування запалення у ПЗ. Кореляційний аналіз також виявив позитивні зв'язки між показниками НОМА-IR та ІМТ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), а також рівнем ТГ ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). При гіперглікемії вільні радикали кисню утворюються безпосередньо з глюкози, що запускає каскад реакцій перекисного окислення ліпідів та білків, при цьому зменшується перфузія крові у внутрішніх органах, в тому числі і у ПЗ. Розвиток гіпоксії призводить до збільшення модифікованої атерогеної фракції ліпопротеїдів, пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту, внаслідок чого порушуються процеси апоптозу та активуються процеси системних метаболічних змін, результатом чого стає розвиток і прогресування пошкодження β-клітин ПЗ [1]. Окрім цього окисний стрес відіграє важливу роль у розвитку осередкового амілоїдного переродження клітин острівців ПЗ, що призводить до порушення інкреторної та екскреторної функцій ПЗ [1].

Порушення ліпідного обміну достовірно частіше зустрічались у хворих 2-ї групи, у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи ( $p < 0,05$ ). При цьому у 79% хворих 2-ї групи була виявлена гіперхолестеринемія, у 93,5% — підвищення ХСЛПНЩ, а зниження рівня ХСЛПВЩ — 87% пацієнтів ( $p < 0,05$ ), що підтверджується наявністю даних про те, що гіперхолестеринемія, асоційована з гіперамілаземією, може бути однією з причин стеатозу ПЗ [14]. Рівень ЗХС у хворих 2-ї групи був достовірно вищий, ніж в 1-й групі ( $p < 0,05$ ). Рівень ТГ в сироватці крові у пацієнтів 2-ї групи в 1,2 рази перевищував показники пацієнтів 1-ї групи ( $p < 0,05$ ), що пов'язано з посиленням синтезом ТГ та ХСЛПДНЩ у печінці, внаслідок чого синтезуються і ХСЛПНЩ, які відкладаються у тканині ПЗ в тому числі. Підвищення концентрації ЗХС та ТГ в 2-й групі пацієнтів прямо залежало від ІМТ ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), що пов'язано з прогресуванням метаболічних порушень у ПЗ, зокрема, з надлишковим надходженням в ПЗ продуктів ліпідного обміну, які інфільтрують ацинарні клітини, що

підтверджує теорію впливу дисліпідемії на прогресування стеатозу ПЗ, який в результаті перетворюється у ХП [12].

При аналізі показників адипоцитокінів в 2-й групі хворих спостерігалось вірогідне підвищення рівнів апеліну та ФНП- $\alpha$  в сироватці крові у порівнянні з 1-ю групою ( $p < 0,05$ ). В 2-й групі встановлені кореляційні взаємозв'язки між показниками ФНП- $\alpha$  та еластазою-1 ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ), а також СРП ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Також в 2-й групі виявлені позитивні зв'язки між рівнями апеліну та ІМТ ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ), співвідношенням ОТ/ОС ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ), ЗХС ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), ХСЛПНЩ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) та ТГ ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ), ГКН ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ), індексом НОМА-IR ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ), а також негативний зв'язок з ХСЛПВЩ ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ). Дані кореляційного аналізу свідчать про роль вивчаємих адипоцитокінів у розвитку функціональної недостатності ПЗ у хворих з поєднаним перебігом ХП та ЦД2.

За результатами прогнозування методом дискримінантного аналізу з урахуванням апостеріорної класифікації, тобто у випадку, коли наявність ХП у хворого на ЦД2 нам начебто не відома, можна судити про точність прогнозування на основі отриманих класифікаційних функцій. Зроблений аналіз для всієї вибірки хворих на ЦД2 (94 пацієнта) показав високу точність прогнозу (процент правильно передбачених випадків) на рівні 90,4% (85 з 94). Результати цього аналізу наведені у табл. 2.

Щодо прогностичної цінності запропонованого методу можна судити й за такими критеріями як:

- ◆ чутливість (процент правильно передбачених випадків ХП) — 93,55% (58 з 62);
- ◆ специфічність (процент правильно передбачених випадків відсутності ХП) — 84,37% (27 з 32).

Таблиця 2. Матриця класифікації хворих на ЦД2

Групи, які спостерігались	Групи за попередньої оцінки		
	Процент правильно передбачених випадків, %	ЦД2, випадків	ЦД2+ХП, випадків
ЦД2	84,37%	27	5
ЦД2+ХП	93,55%	4	58
Всього	90,45%	31	63

Якісну та кількісну інтерпретацію зв'язку між дискримінантними змінними та групами хворих можна зрозуміти за допомогою багатомірного шкалювання — методу аналізу та спрощення геометричної структури даних [9]. На практиці це означає оцінку ступеню подібності між об'єктами (змінними) за близькістю метричних відстаней між ними або за кореляційними зв'язками. При цьому метод багатомірного шкалювання позбавлений майже всіх обмежень вхідних змінних. Для спрощення розглядалися тільки дискримінантні функції

та ІМТ. На рис.1 представлена двомірна конфігурація 8-мірного простору п'яти вхідних змінних, ІМТ та груп хворих: ЦД та ЦД+ХП. Аналіз діаграми Шепарда [9] показує гарну якість підгонки моделі 8-мірного простору до двомірної конфігурації.

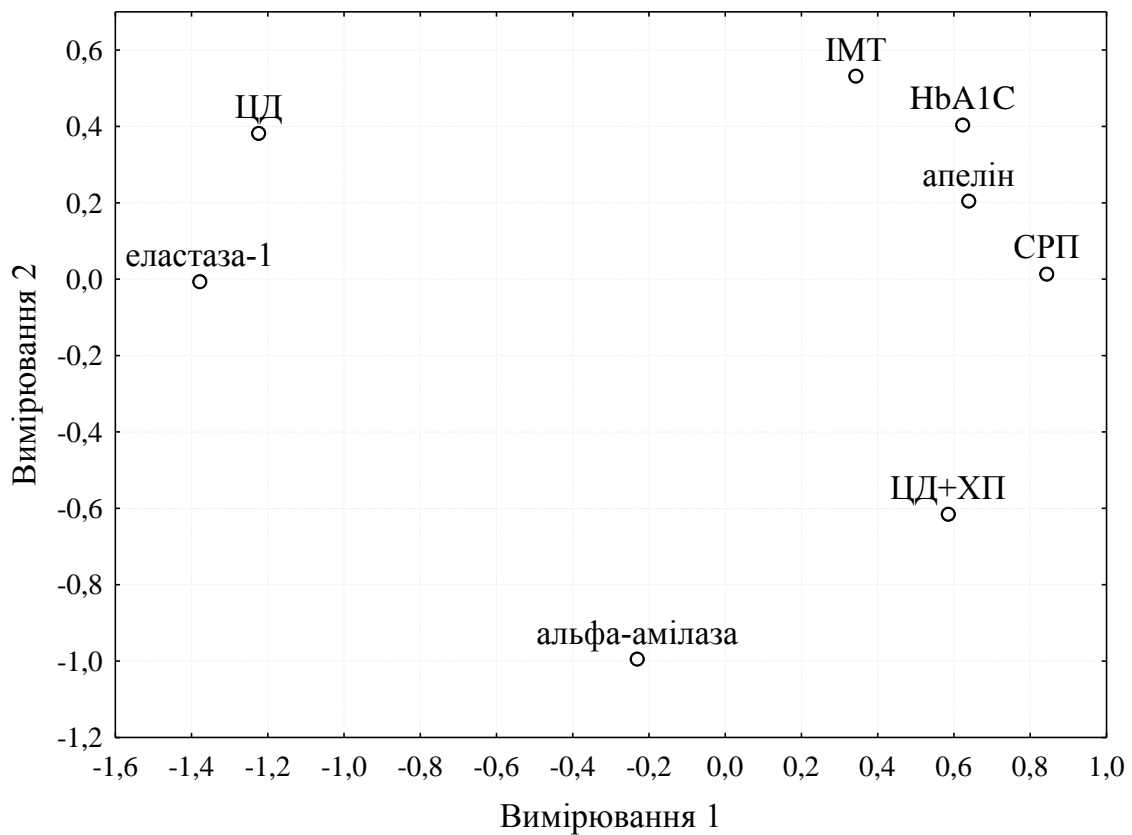


Рисунок 1. Двомірна конфігурація 8-мірного простору вхідних та вихідних змінних

Треба відмітити, що виявлена схожість (близькість) між об'єктами (змінними) не завжди буде відповідати лінійним коефіцієнтам кореляції між ними. Але тим не менш, в даному випадку можна стверджувати, що для групи хворих на ЦД+ХП у порівнянні з групою ХП характерними є найбільш високі рівні СРП,  $\alpha$ -амілази та апеліну, й найбільш низькі показники еластази-1. Також можна відмітити й близькість (взаємозв'язок) таких показників як СРП, апелін, НbA1c та ІМТ.

### Висновки

1. При поєднаному перебігу ХП та ЦД2 відмічається вірогідне підвищення плазмових рівнів апеліну та ФНП- $\alpha$ , а також погіршення показників вуглеводного, ліпідного обмінів та функціонального стану ПЗ.
2. У хворих з коморбідною патологією встановлений зв'язок між рівнями апеліну, ФНП- $\alpha$  та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та функціонального стану ПЗ.
3. В результаті проведеного дослідження були виявлені основні діагностичні маркери ХП у хворих на ЦД2, до яких відносяться: СРП,  $\alpha$ -амілаза, апелін та еластаза-1, та розроблений спосіб прогнозування ХП у хворих на ЦД2.

**Перспективи подальших досліджень** у розширенні розуміння змін у ПЗ на фоні ЦД2 та розробці та впровадженню нових методів діагностики та медикаментозної терапії поєданого перебігу ЦД2 та ХП.

**Список використаної літератури:**

1. Губергриц Н. Б. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христинич, О.А. Бондаренко.- Донецк: ООО «Лебедь», 2013.- 236 с.
2. Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы / В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, И.А. Соколова.- М.: Литтература, 2012.- 200 с.
3. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников — 2 издание исправленное.- М.: ФИЗМАТЛИТ.- 2012.- 816 с.
4. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в 5 томах / В.В. Митьков // М.: Видар .- 2007.- Т. 5.- 360 с.
5. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: современный подход / Пер. С англ. Е.З. Демиденко; Предисл. Ю.Н. Тюрина.- М. : Финансы и статистика, 1982.- 198 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Хронічний панкреатит”.- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 10.09.2014 року № 638.- 34 с.
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. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: пер. с англ. / Дж.- О. Ким, Ч.У. Мьюллер, У.Р. Клекка и др.; Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- 215 с.
9. Халафян А.А. STATISTICA 6.0 Статистический анализ данных / А.А. Халафян // 3-е изд. Учебник.- М.: ООО «Бином-Пресс», 2007.- 512 с.
10. Anis M. Role of secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography in the evaluation of patients following pancreatojejunostomy / M. Anis, K. Morteale // J Clin Imaging Sci.-2013.- Vol. 3(7). doi: 10.4103/2156-7514.107909.
11. Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis / C. Balci // Diagn. Interv. Radiol. - 2011.- Vol. 17(3).- P. 249-25
12. Dobbins M. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011 / M. Dobbins, K. Decorby, B.C. Choi // ISRN Preventive Med. - 2011.- 680536. doi: 10.5402/2013/680536.
13. Gardner T.B. Pancreatic duct compliance after secretin stimulation: a novel endoscopic

- ultrasound diagnostic tool for chronic pancreatitis / T.B. Gardner, E.D. Purich, S.R. Gordon // *Pancreas*.-2012.-Vol. 41(2).- P. 290-294.
14. Habchi M. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. / M. Habchi, L. Duvillard, V. Cottet, M.C. Brindisi, B. Bouillet, M. Beacco, E. Crevisy, P. Buffier, S. Baillot-Rudoni, B. Verges, J.M. Petit // *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2014. — Vol. 81(5). — P. 696-701.
  15. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / B. Lindkvist // *World J Gastroenterol*.-2013.-Vol. 19(42).- P. 7258-7266.
  16. Manfredi R. Quantitative MRCP assessment of pancreatic exocrine reserve and its correlation with faecal elastase-1 in patients with chronic pancreatitis / R. Manfredi, S. Perandini, W. Mantovani, L. Frulloni, N. Faccioli, R. Pozzi Mucelli // *Radiol Med*.-2012.-Vol. 117(2).-P. 282-292.
  17. Stevens T. Update on endoscopic pancreatic function testing / T. Stevens, M.A. Parsi // *World J. Gastroenterol*.-2011.-Vol. 17(35).-P. 3957-3961.
  18. Terzin V. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. / V. Terzin, T. Várkonyi, A. Szabolcs, C. Lengyel, T. Takács, G. Zsóri, A. Stájer, A. Palkó, T. Wittmann, A. Pálinkás, L. Czakó // *Pancreatology*. - 2014.-Vol. 14(5).- P. 356-360.
  19. Vujasinovic M. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus / M. Vujasinovic, J. Zaletel, B. Tepes, B. Popic, J. Makuc, M. Epsek Lenart, M. Predikaka, S. Rudolf // *Pancreatology*.- 2013.- Vol. 13(4).- P. 343-346.

## **Диагностические маркеры и способ прогнозирования развития хронического панкреатита при сахарном диабете типа 2**

**Журавлева Л.В.<sup>1</sup>, Шеховцова Ю.А.<sup>1</sup>, Арсеньев А.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Харьковский национальный медицинский университет,* <sup>2</sup> *Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

### **Резюме**

**Цель работы** - определение диагностических маркеров и способа прогнозирования хронического панкреатита (ХП) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2). **Материалы и методы.** Обследовано 94 пациента страдающих СД2 (33 мужчины та 61 женщина) средний возраст которых составил 58,94±1,02 лет, из которых 32 пациента с изолированным СД2 составили 1 группу, а 62 пациента, которым был постановлен диагноз ХП, составили 2 группу. **Результаты и обсуждение.** Выявлено достоверное повышение плазменных уровней апелина и ФНО-α, а также ухудшение показателей углеводного, липидного обменов и функционального

состояния поджелудочной железы у больных с сочетанным течением ХП и СД2. Установлена связь между уровнями апелина, ФНО- $\alpha$  и показателями углеводного, липидного обменов и функционального состояния поджелудочной железы у больных с коморбидной патологией.

**Выводы.** В результате проведенного исследования были выявлены основные диагностические маркеры ХП у больных СД2, к которым относятся СРП,  $\alpha$ -амилаза, апелин и эластаза-1, и был разработан способ прогнозирования ХП у больных СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, хронический панкреатит, диагностические маркеры, прогнозирование

## **The diagnostic markers and the method of the predicting of the development of chronic pancreatitis on type 2 diabetes mellitus**

Zhuravlyova L.V.<sup>1</sup>, Shekhovtsova Y.O.<sup>1</sup>, Arsenyev A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv national medical university, <sup>2</sup>National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

### **Summary**

**The purpose** of the present study was to determine the diagnostic markers and the method of predicting of chronic pancreatitis (CP) on type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods.** A total of 94 patients (33 males, mean aged 58,94 $\pm$ 1,02) with T2DM were examined. The patients were divided into 2 groups: 1 group (n=32) patients with isolated T2DM, 2 group (n=62) – combined course of T2DM and CP. **Results and discussion.** It was found significantly increased levels of apelin and TNF- $\alpha$ , and worsening of indicators of carbohydrate, lipid metabolism and functional state of the pancreas in combined course of CP and T2DM. It was found correlations between levels of apelin, TNF- $\alpha$ , indicators of carbohydrate, lipid metabolism and functional state of the pancreas in patients with combined pathology. **Conclusions.** At the result of the study were determined basic diagnostic markers of CP on T2DM: CRP,  $\alpha$ -amilase, apelin and elastase-1. It was found the method of prognosis of CP in patients with T2DM.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, chronic pancreatitis, diagnostic markers, prognosis