View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE

УДК 616.37:612.343+616.37–002
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i1.8763

С. Р. Підручна, У. М. Захарчук, Л. С. Бабінець, Г. В. Адамів
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КАЛІКРЕЇН-КІНІНОВОЇ СИСТЕМИ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Вступ. *Калікреїн-кінінова система та ендогенна інтоксикація відіграють важливу роль у розвитку хронічного панкреатиту (ХП) із супутнім цукровим діабетом (ЦД).*

Мета дослідження *– вивчити зміни параметрів калікреїн-кінінової системи та ендотоксикозу у хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом.*

Методи дослідження. *Обстежено 112 хворих на ХП, яких було поділено на 2 групи: 1-ша – 35 хворих на ХП без ЦД; 2-га – 77 хворих на ХП із супутнім ЦД.*

Результати й обговорення. *Встановлено статистично достовірний більший рівень активації загального протеолізу за рівнем протеолітичної активності в пацієнтів із ХП та ЦД порівняно з групою хворих на ХП і групою контролю та підвищення специфічного протеолізу за рівнем ферменту протеолізу – калікреїну, який мав аналогічну з протеолітичною активністю тенденцію, у хворих на ХП і ЦД. Виявлено зменшення неактивного попередника калікреїну – прекалікреїну, рівень якого був знижений у 2-й групі хворих порівняно з 1-ю групою та групою контролю. Встановлено зниження активності кініназ-II у хворих на ХП та ХП із ЦД проти контролю, що вказувало на послаблення захисних реакцій організму внаслідок надмірного продукування кінінів. Рівень середньомолекулярних пептидів (СМП) у крові хворих на ХП був статистично достовірно вищим порівняно з групою контролю. Значення як $СМП_{254}$, так і $СМП_{280}$ статистично достовірно зростали у хворих на ХП із супутнім ЦД порівняно з групою хворих на ХП без інкреторної недостатності ($p<0,05$).*

Висновки. *Виявлено статистично достовірне підвищення протеолітичної активності, збільшення протеолітичного ферменту – калікреїну, зниження рівня прекалікреїну, зростання рівня α_1-інгібітора протеїназ та α_2-макроглобуліну і зменшення активності кініназ-II, наростання ендотоксикозу у хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом ($p<0,05$) порівняно з хворими на хронічний панкреатит без цукрового діабету. Це свідчило про ускладнювальну роль розладу калікреїн-кінінової системи та ендогенної інтоксикації при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту і цукрового діабету, що необхідно враховувати при формуванні лікувальної тактики.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **хронічний панкреатит; цукровий діабет; калікреїн-кінінова система; ендогенна інтоксикація.**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВСТУП. Значне розповсюдження та невпинне зростання захворюваності на хронічний панкреатит на сьогодні є важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлює пошук нових підходів до діагностики та лікування цієї недуги. Незважаючи на велику кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних учених, дотепер залишаються не до кінця з'ясованими питання щодо складного патогенезу у хворих на хронічний панкреатит (ХП) із супутнім цукровим діабетом (ЦД). Зокрема, не вивчено стану калікреїн-кінінової системи (ККС) у хворих з поєднаною патологією підшлункової залози (ПЗ). Хоча відомо, що оцінка змін кініногенезу об'єктивно відображає активність запальної реакції, стан мікроциркуляції, дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання.

Калікреїн-кінінова система є центральною ланкою в комплексі гуморальних систем, які регулюють гомеостаз і здійснюють адаптивно-захисні реакції. Кініни крові й міжтканинної рідини відіграють роль медіаторів усіх життєво важливих фізіологічних і біохімічних процесів. Це зумовлено тим, що ККС тісно пов'язана з діяльністю 4-х гуморальних систем: згортальної, імунної, фібринолітичної, ренін-ангіотензинової. Біохімічним посередником даних систем є калікреїн (КК). Теоретичний і практичний інтерес викликає вивчення взаємозв'язку між функціональним ста-

© С. Р. Підручна, У. М. Захарчук, Л. С. Бабінець, Г. В. Адамів, 2018.

ном ККС та функціонуванням ПЗ, в якій виявляють активні компоненти ККС [1, 2].

При концентрації у крові, в сотні разів меншій порівняно з іншими біологічно активними речовинами (серотонін і гістамін), кініни визначають стан мікроциркуляції, моторної та секреторної функцій органів, зокрема ПЗ.

Клінічне значення має фаза зміни кініногенезу: або активація (посилення), або послаблення, а також якісні зміни співвідношення компонентів ККС [3–5]. У невеликій концентрації кініни є регуляторами робочої гіперемії органів, що забезпечує їх нормальне функціонування. Підвищення концентрації КК і зниження кініногену в 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 в патогенезі клінічного перебігу ХП. Розвиток синдрому ЕІ – від первинного ураження тканин до генералізації патологічного процесу не є специфічним для ХП. Але надмірна кількість середньомолекулярних пептидів (СМП) порушує фізико-хімічні властивості клітинних мембран і робить їх більш доступними для різних пошкоджувальних агентів, що, у свою чергу, обтяжує ХП та має патогенетично несприятливий ефект [6].

Визначення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) є економічно вигідним маркером порушень захисної реакції імунної системи. При ХП змінюється імунний статус, з'являються антитіла до ПЗ у крові хворих. Рецидиви панкреатиту можуть сприяти розвитку імунологічних реакцій, які, у свою чергу, призводять до розвитку пошкодження ПЗ і, відповідно, фіброзних змін.

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

Мета дослідження – вивчити зміни параметрів калікреїн-кінінової системи та ендотоксикозу у хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 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. Групу порівняння становили 20 здорових осіб, які не мали жодних скарг з боку шлунково-кишкового тракту.

Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу слугували Медична карта амбулаторного хворого (ф. 025/о) і Медична карта стаціонарного хворого (ф. 003/о) досліджуваних пацієнтів з ХП протягом 2013–2017 рр. Усіх 112 пацієнтів було поділено на 2 групи: 1-ша – 35 хворих на ХП без ЦД; 2-га – 77 хворих на ХП із супутнім ЦД. Групу контролю становили 20 практично здорових людей.

Вік пацієнтів коливався від 20 до 65 років. Середній вік хворих на ХП становив (46,31±1,71) року, а хворих на ХП із ЦД – (52,86±0,83) року.

Середня тривалість захворювання у групі хворих на ХП становила (7,03±0,64) року, а в групі хворих на ХП із ЦД – (10,96±0,39) року.

Діагноз ХП верифікували на підставі даних анамнезу, клінічних проявів, зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності, діагноз ЦД – на основі даних анамнезу, клінічних проявів, зокрема гіперглікемічного синдрому, результатів лабораторних обстежень [7, 8]. Досліджували параметри загального і специфічного протеолізу з використанням сучасних методів їх визначення. Визначали загальну протеолітичну активність (ПРА) плазми за гідролізом протамін сульфату, вміст КК плазми, прекалікреїну (ПКК), α_1-інгібітора протеїназ (α_1-ІП), α_2-макроглобуліну (α_2-МГ) – за методом К. М. Веремєєнка.

Визначали маркери ЕІ згідно з рекомендаціями Л. Л. Громашевської [6]. Оцінювали ЕІ за рівнем СМП у плазмі крові в модифікації Н. І. Габріелян і В. І. Ліпатової (1985). СМП визначали під час фотоколориметрування при довжині хвилі 254 і 280 нм ($СМП_{254}$, $СМП_{280}$) в реакції з трихлороцтовою кислотою, кількість ЦІК – за методом С. М. Хашкової і співавт. (1986). Отримані дані було статистично оброблено за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica-6.0. Обчислювали середні арифметичні величини (M) із середньою квадратичною похибкою (m). Перевірку гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконували за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значимості $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані при дослідженні загального та специфічного протеолізу результати наведено в таблиці 1.

Встановлено статистично достовірний більший рівень активації загального протеолізу за рівнем ПРА в пацієнтів із ХП та ЦД порівняно з групою хворих на ХП і групою контролю. Відмічено підвищення специфічного протеолізу, або кініногенезу, за рівнем ферменту протеолізу – калікреїну, який мав аналогічну з ПРА тенденцію, у хворих на ХП і ЦД. Виявлено зменшення неактивного попередника калікреїну – прекалікреїну, рівень якого був знижений у 2-й групі хворих

Таблиця 1 – **Показники загального та специфічного протеолізу у хворих на хронічний панкреатит**

Показник протеолізу	Група порівняння		
	контроль (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
Кініназа-ІІ, мкмоль/(хв·л)	258,37±5,88	199,76±4,41* p_{2-3}<0,05	173,78±3,14**

Примітки. Тут і в таблиці 2:
1. * – p_{1-2}<0,05.
2. ** – p_{1-3}<0,05.

порівняно з 1-ю групою та групою контролю. Контроль за активністю протеолізу, зв'язуючи трипсин і протеолітичні ферменти ендо- та екзогенного походження, здійснює α_1-ІП, рівень якого був збільшений у хворих на ХП і ЦД порівняно з групою хворих на ХП та групою контролю. Рівень α_2-МГ у групі хворих на ХП був знижений відносно контролю, а в групі хворих на ХП і ЦД – підвищений. Встановлено зменшення активності кінінази-ІІ у хворих на ХП та ХП із ЦД проти контролю, що вказувало на послаблення захисних реакцій організму внаслідок надмірного продукування кінінів.

Було важливо оцінити показники ЕІ та ЦІК залежно від наявності ЦД у хворих на ХП. Отримані результати наведено в таблиці 2. Одержані дані про рівень СМП у крові хворих на ХП показали, що кількість цього основного біохімічного маркера ЕІ була статистично достовірно вищою порівняно з групою контролю. Значення як $СМП_{254}$, так і $СМП_{280}$ статистично достовірно зростали у хворих на ХП із супутнім ЦД порівняно з 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 з хворими на ХП та групою контролю (p<0,05). Зростання рівня ЦІК вказувало на наявність латентного запального процесу, навіть у фазу нестійкої чи стійкої ремісії.

Таблиця 2 – **Маркери ендогенної інтоксикації та рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на хронічний панкреатит**

Показник	Група порівняння		
	контроль (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**

ВИСНОВКИ. Виявлено статистично достовірне підвищення ПРА, збільшення протеолітичного ферменту – калікреїну, зниження рівня прекалікреїну, зростання рівня α_1-ІП та α_2-МГ і зменшення активності кінінази-ІІ, наростання ендотоксикозу у хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом (p<0,05) порівняно з хворими на хронічний панкреатит без цукрового діабету. Це свідчило про ускладнювальну роль розладу калікреїн-кінінової системи та ендогенної інтоксикації при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту і цукрового діабету, що необхідно враховувати при формуванні лікувальної тактики.

Перспективи подальших досліджень. Плануємо визначити зміни показників калікреїн-кінінової системи та ендогенної інтоксикації під впливом різних програм лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабінець Л. С. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту / Л. С. Бабінець // Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. – 2003. – № 7 (2/1). – С. 444–445.

2. 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. – **11**, 3. – P. 124–128.

3. Губергриц Н. Б. Клическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. М. Христич. – Донецк : ООО "Лебедь", 2013. – С. 236.

4. 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.

5. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis / H. Schrader, B. A. Menge, C. Zeidler [et al.] // Diabetologia. – 2010. – P. 43–47.

6. Громашевская Л. Л. "Средние молекулы" как один из показателей метаболической интоксикации в организме / Л. Л. Громашевская // Лаб. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.

7. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю. М. Мостового. – 11-те вид., доповн. і переробл. – Вінниця, 2011. – 511 с.

8. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czakó, P. Hegyi, Z. Jr. Rakonczay [et al.] // Pancreatology. – 2009. – **9**, No. 4. – P. 351–359.

REFERENCES

1. Babinets, L.S. (2003). Analiz vplyvu riznykh etiolohichnykh chynnykiv na vynyknennia khronichnoho pankreatytu [Analysis of the impact of various etiological factors on the occurrence of chronic pancreatitis]. *Visnyk Vinnytskoho derzh. med. Universytetu – Reports of Vinnytsia National Medical University, 7* (2/1), 444-445 [in Ukrainian].

2. Golias, Ch., Charalabopoulos, A., Stagikas, D., Charalabopoulos, K. & Batistatou, A. (2007). The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system – bradykinin. *Hippokratia, 11* (3), 124-128.

3. Gubergrits, N.B., & Khristich, T.M. (2013). *Klinicheskaya pankreatologiya [Clinical pancreatology].* Donetsk: OOO "Lebed" [in Russian].

4. Meier, J.J., Menge, B.A., & Breuer, T.G. (2009). Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans. *Diabetes, 58* (7), 1595-1603.

5. Schrader, H., Menge, B.A., Zeidler, C., & Ritter, P.R. (2010). Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia, 53*, 1062-1069.

6. Hromashevskaya, L.L. (1997) "Sredniye molekuly" kak odin iz pokazateley metabolicheskoy intoksikatsyi v organizme ["Medium molecules" as one of the indicators of metabolic intoxication in the body]. *Laboratornaya diagnostika – Laboratory Diagnosis*, 1, 11-16 [in Russian].

7. Mostovyi, Iu.M. (Ed.) (2011). *Suchasni klasyfikatsii ta standarty likuvannia rozpovsiudzhenykh zakhvoriuvan vnutrishnikh orhaniv [Current classification and standarts of treatment of common internal diseases].* Vinnytsia [in Ukrainian].

8. Czakó, L., Hegyi, P., & Rakonczay, Z.Jr. (2009). Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology, 9* (4), 351-359.

С. Р. Пидручная, У. М. Захарчук, Л. С. Бабинец, Г. В. Адамив
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме

Вступление. *Калликреин-кининовая система и эндогенная интоксикация играют важную роль в развитии хронического панкреатита (ХП) с сопутствующим сахарным диабетом (СД).*

Цель исследования *– изучить изменения параметров калликреин-кининовой системы и эндотоксикоза у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим сахарным диабетом.*

Методы исследования. *Обследовано 112 больных ХП, которые были разделены на 2 группы: 1-я – 35 больных ХП без СД; 2-я – 77 больных ХП с сопутствующим СД.*

Результаты и обсуждение. *Установлено статистически достоверный больший уровень активации общего протеолиза по уровню протеолитической активности у пациентов с ХП и СД по сравнению с*

группой больных ХП и группой контроля и повышение специфического протеолиза по уровню фермента протеолиза – калликреина, который имел аналогичную с протеолитической активностью тенденцию, у больных ХП и СД. Выявлено уменьшение неактивного предшественника калликреина – прекалликреина, уровень которого был снижен во 2-й группе больных по сравнению с 1-й группой и группой контроля. Установлено снижение активности кининазы-II у больных ХП и ХП с СД против контроля, что указывало на ослабление защитных реакций организма вследствие чрезмерного продуцирования кининов. Уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) в крови больных ХП был статистически достоверно выше по сравнению с группой контроля. Значения как $СМП_{254}$, так и $СМП_{280}$ статистически достоверно возрастали у больных ХП с сопутствующим СД по сравнению с группой больных ХП без инкреторной недостаточности ($p<0,05$).

***Выводы.** Обнаружено статистически достоверное повышение протеолитической активности, увеличение протеолитического фермента – калликреина, снижение уровня прекалликреина, возрастание уровня α_1-ингибитора протеиназ и α_2-макроглобулина и уменьшение активности кининазы-II, нарастание эндотоксикоза у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим сахарным диабетом ($p<0,05$) в сравнении с больными хроническим панкреатитом без сахарного диабета. Это свидетельствовало о усложняющей роли расстройства калликреин-кининовой системы при коморбидном течении хронического панкреатита и сахарного диабета, что необходимо учитывать при формировании лечебной тактики.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **хронический панкреатит; сахарный диабет; калликреин-кининовая система; эндогенная интоксикация.**

S. R. Pidruchna, U. M. Zakharchuk, L. S. Babinets, H. V. Adamiv
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

CHANGES OF INDICATORS OF KININ-KALLIKREIN SYSTEM AND ENDOTOXICOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS

Summary

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

***The aim of the study** – to investigate the effect of diabetes mellitus on the parameters of the kinin–kallikrein system and endotoxicosis in patients with CP.*

***Research Methods.** The study involved 112 patients with CP who were divided into 2 groups: 1st group – 35 patients with CP without diabetes; 2nd group – 77 patients with CP with concomitant diabetes.*

***Results and Discussion.** A statistically significant higher level of activation of total proteolysis by the level of proteolytic activity in patients with CP and DM was found, as compared with the group of patients with CP and control group and the increase of specific proteolysis by the level of the protease enzyme of kallikrein, which had a similar trend to proteolytic activity in patients with CP and DM. Reductions in the inactive precursor kallikrein – prekallikrein, which was lowered in the 2nd group of patients compared with the 1st group and the control group, was revealed. A decrease in the activity of kininase – 2nd in patients with chronic obstructive pulmonary disease and CP with diabetes mellitus was established against control, indicating weakening of the body's protective reactions due to excessive production of kinins. The level of medium molecular weight peptides (MMWP) in the blood of patients with CP was statistically higher compared with the control group. The values of both MMWP254 and MMWP280 were statistically increased in patients with CP with concomitant diabetes, as compared with the group of patients with chronic hypotensive disease ($p<0.05$).*

***Conclusions.** A statistically significant activation of proteolytic activity, increase of the proteolytic enzyme of the kallikrein, decrease of the prekallikrein level, increase of the α1-proteinase inhibitor and α_2-macroglobulin levels and decrease of the kininase-II activity, an increase in endotoxicosis in patients with CP with concomitant diabetes ($p<0.05$) compared to patients with only CP have been proved. This ascertains a complicating role of injury of kinin-kallikrein system in comorbidity of CP and diabetes.*

KEY WORDS: **chronic pancreatitis; diabetes mellitus; kinin–kallikrein system; endogenous intoxication.**

Отримано 22.01.18

Адреса для листування: *С. Р. Підручна, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: pidruchna@tdmu.edu.ua.*