

# ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Т.Б. Кендзерська, Т.М. Христинч, Є.І. Шоріков

Буковинська державна медична академія, Чернівці

**Ключові слова:** цитокіни, апоптоз, хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця.

Донедавна хронічний панкреатит (ХП) пов'язували з хронічною алкогольною інтоксикацією, патологією суміжних органів травлення, негативним впливом деяких лікарських засобів та токсичних речовин, тривалою персистенцією бактеріальних і вірусних збудників, незбалансованістю та неадекватністю харчування, психоемоційним перенапруженням, порушенням мікроциркуляції та метаболічних процесів, дисбалансом гормональної й імунної регуляторних систем [1, 3, 6]. Нині настав переламний час у поглядах на механізми розвитку панкреатиту: сьогодні акцент досліджень зміщено в бік «ацинарного» генезу точки прикладання різних компонентів, зокрема й ендогенних медіаторів запалення [7]. Мета роботи — дослідження ролі чинника некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6), колоніестимулювального чинника гранулоцитів (G-CSF) та апоптозу периферичних лімфоцитів у патогенезі, а також прогресування ХП із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 114 хворих літнього віку на ХП із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруження II—III ФК, СН I—IIA, I—IIIФК), 28 — на ІХС (стабільна стенокардія напруження II—III ФК, СН I—IIA, I—IIIФ) та 25 практично здорових осіб відповідного віку. Середній вік становив (67,2 $\pm$ 6,5) року.

Обстежені, залежно від особливостей поєданого перебігу ХП та ІХС, було умовно поділено на категорії: I (40 пацієнтів) — хворі на ХП легкого та середнього ступеня тяжкості з супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруження II ФК, СН I, I—II ФК); II (36 хворих) — ХП легкого та середнього ступеня тяжкості з супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруження II—III ФК, СН IIA, II—III ФК); III (20 осіб) — ХП тяжкого ступеня перебігу з супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруження II ФК, СН I, I—II ФК); IV категорія (18 хворих) — ХП тяжкого ступеня перебігу з супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруження II—III ФК, СН IIA, II—III ФК).

Поряд із загальноклінічними обстеженнями у крові хворих визначали рівні IL-6, G-CSF, TNF- $\alpha$  за допомогою набору реагентів ProCon IL-6, G-CSF, TNF- $\alpha$  (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Величини відповідних показників відображено на рис. 1.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Цитокіни, про- та протизапальні, відіграють головну роль у підтримці тканинного гомеостазу та забезпечують системну відповідь на пошкодження [4, 5]. На клітинному рівні це виявляється стимуляцією або пригніченням апоптозу, залежно від концентрації та співвідношення G-CSF (який пригнічує апоптотичну активність клітин) та TNF- $\alpha$  (переважно стимулює процеси запрограмованої клітинної загибелі). У хворих з поєднаним перебігом ХП та ІХС простежується достовірно ( $P<0,005$ ) підвищення поверхневої експресії CD95, специфічного маркера апоптозу на лімфоцитах периферичної крові. Достовірно ( $P<0,05$ ) підвищений рівень експресії CD95 асоціюється з легким ступенем запалення, а з прогресуванням захворювання цей рівень зменшується, в той час як нейтрофільна інфільтрація та некроз ацинарних клітин призводять до тяжкого перебігу ХП з розвитком поліорганної недостатності.

Причому рівень IL-6 та TNF- $\alpha$  (в усіх категоріях хворих), G-CSF (IV категорії), CD95 (III та IV категорії) достовірно ( $P<0,05$ ) відрізнявся від відповідного показника у пацієнтів на ІХС та у хворих з поєднаним перебігом ХП та ІХС, що дає можливість використовувати їх як універсальні та інтегральні маркери запалення за поєданого перебігу цих захворювань.

Таким чином, у пацієнтів на ХП із супутньою ІХС на клітинному рівні відбувається стимуляція або пригнічення апоптозу, залежно від концентрації та співвідношення G-CSF і TNF- $\alpha$ . Цитокіни активують апоптоз, стимулюючи продукцію клітинами активованих кисневих метаболітів на тлі зни-

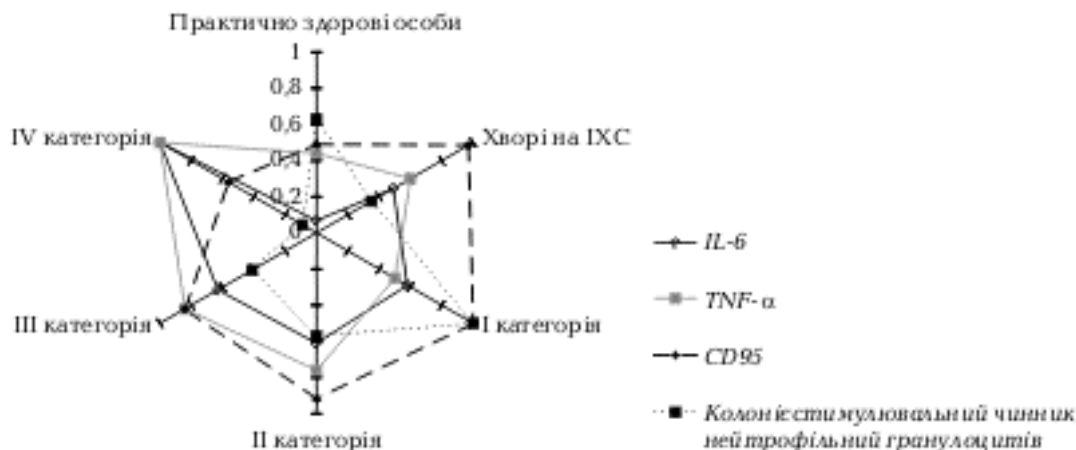


Рис. 1. Розподіл рівнів інтерлейкіну-6, колонієстимулювального чинника нейтрофільних гранулоцитів, TNF-α, експресії CD95 на лімфоцитах периферичної крові у хворих на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця залежно від клінічної категорії

ження клітинних антиоксидантів [8], наслідком чого є ушкодження ДНК, порушення функції мітохондрій, деструкція ліпідного шару мембран, активація вільнорадикального окиснення білків та ліпі-

дів [2]. Імунозапальні реакції, які супроводжуються підвищенням рівня прозапальних цитокинів (TNF-α, G-CSF, IL-6) зі збереженням їхнього балансу на тлі зниження здатності лімфоцитів до проліферації (про що свідчить підвищена експресія CD95) у відповідь на неспецифічний етіологічний чинник у цілому забезпечує та підтримує хронізацію процесу.

Ми поставили собі за мету встановити додатково мінливість показників цитокинового профілю хворих залежно від категорії.

Результати досліджень відображено на рис. 2, 3, 4. Чітку достовірну різницю за мінливістю між категоріями хворих дають такі показники: TNF-α (рис. 2), IL-6 (рис. 3), CD95 (рис. 4).

Рівень TNF-α > 80 пкг/мл (рис. 2) є прогностичним чинником несприятливого перебігу ХП із супутньою ІХС та характеризує наростання ступеня тяжкості ХП, нестабільний щодо стенокардії стан хворих, прогресування стадії СН.

IL-6 є раннім прогностичним критерієм загострення ХП, підвищення його рівня в крові понад 400 пкг/мл (рис. 3) свідчить про прогресування запального процесу ПЗ, з подальшою фібротизацією

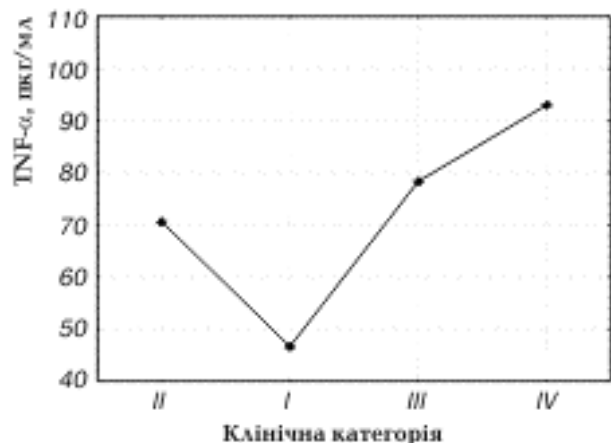


Рис. 2. Характеристика хворих на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця за клінічними категоріями за рівнем TNF-α

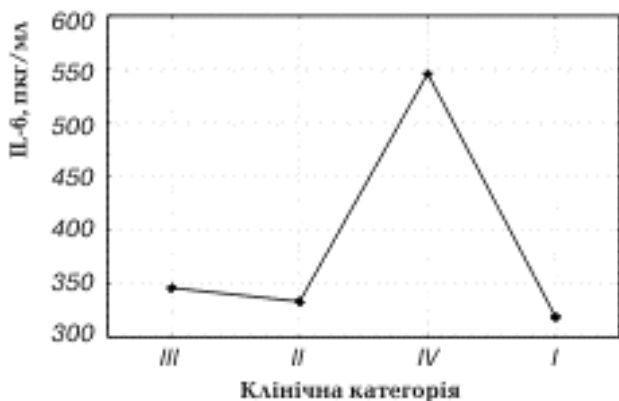


Рис. 3. Характеристика хворих на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця за клінічними категоріями за рівнем IL-6

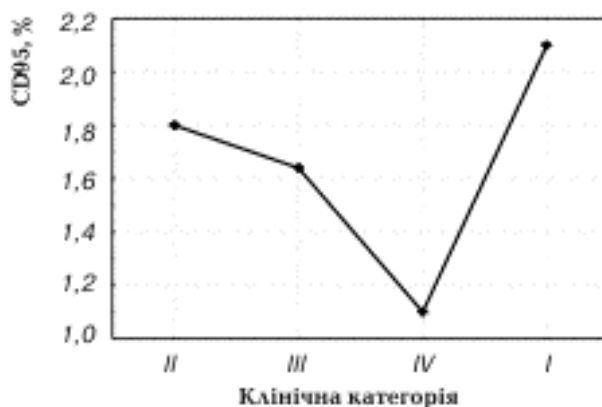


Рис. 4. Характеристика хворих на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця за клінічними категоріями за рівнем CD95 на периферичних лімфоцитах

та склерозом паренхіми ПЗ, розвитком внутрішньо- та зовнішньосекреторної функції залози, наростанням стадії СН.

Рис. 4 відтворює динаміку рівня експресії CD95 залежно від прогресування тяжкості поєданого перебігу ХП та ІХС. Достовірно ( $P < 0,05$ ) підвищений рівень експресії CD95 асоціюється з легким ступенем запалення, а з прогресуванням захворювання цей рівень зменшується (лишаючись достовірно ( $P < 0,05$ ) вищим порівняно з групою практично здорових), і призводить до збільшення загинбелі ацинарних клітин шляхом некрозу. Рівень CD95 вищий ніж 2% характеризує можливість розвитку ХП без активного запального процесу ПЗ.

#### ВИСНОВКИ

1. Запобігання активації апоптозу за рахунок відновлення цитокинового дисбалансу дасть змогу підвищити відсоток відновлених клітин, поліпшити мікроциркуляцію та стабілізувати атеросклеро-

тичний процес при ішемічному пошкодженні паренхіми ПЗ, серця та стінки судин.

2. Підвищення рівня TNF- $\alpha$ , IL-6 та апоптичної активності периферичних лімфоцитів є критеріями взаємообтяжувального перебігу хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця. Ці показники можна використовувати як маркери прогресування хронічного панкреатиту та серцевої недостатності.

3. Включення у комплексне обстеження хворих на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця, визначення TNF- $\alpha$ , IL-6 та рівня експресії CD95 на периферичних лімфоцитах доцільне для визначення тяжкості перебігу хронічного панкреатиту з супутньою ішемічною хворобою серця.

4. Рівні TNF- $\alpha > 80$  пкг/мл, IL-6  $> 400$  пкг/мл свідчать про несприятливий перебіг хронічного панкреатиту з супутньою ішемічною хворобою серця.

Використання цих показників для прогнозу перебігу захворювань та як критерії ефективності лікування перспективні для практичної медицини.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бэнкс П.А. Панкреатит / Пер. с англ.— М.: Медицина, 1982.— 208 с.

2. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова, Н.Н. Вольский, В.А. Козлов // Успехи современной биологии.— 1999.— Т. 119, № 5.— С. 440—450.

3. Губергриц Н.Б., Хогаковский А.В, Линеvский Ю.В. Иммунологические аспекты патогенеза, прогноза и лечения основных форм хронического панкреатита // Клиническая медицина.— 1996.— Т. 74, № 7.— С. 26—28.

4. Пасиешвили Л.М., Моргулис М.В. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прог-

рессировании заболеланий пищеварительного канала // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 3 (17).— С. 8—11.

5. Роль цитокинов и апоптоза в развитии постперфузионного синдрома после операций на открытом сердце с искусственным кровообращением / Миролубова О.А., Добродива Л.К., Аверина М.Ю. и др. // Кардиология.— 2001.— Т. 41, № 1.— С. 67—69.

6. Яхонтова О.И., Палазовская В.А. Гормональные механизмы нарушения углеводного обмена при хроническом панкреатите // Тер. арх.— 1991.— Т. 63, № 2.— С. 55—58.

7. Braganza J.M. A framework for the aetiology of chronic pancreatitis // Digestion.— 1998.— Vol. 4.— P. 1—12.

8. Gumaste V.V. Diagnostic tests for acute pancreatitis // Gastroenterologist.— 1994.— Vol. 2, N 2.— P. 119—130.

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СОВМЕСТНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Т.Б. Кендзерская, Т.М. Христич, Е.И. Шориков

Рассмотрено состояние цитокинового звена патогенеза и апоптической активности периферических лимфоцитов при совместном течении хронического панкреатита и ишемической болезни сердца.

Доказано, что включение в комплексное обследование больных с хроническим панкреатитом и сопутствующей ишемической болезнью сердца определения TNF- $\alpha$ , IL-6 и уровня экспрессии CD95 на периферических лимфоцитах целесообразно для определения тяжести и прогноза течения хронического панкреатита с сопутствующей ИБС.

### PROGNOSTIC CRITERIA OF CONCOMITANT CHRONIC PANCREATITIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE

T.B. Kendzerska, T.M. Christich, E.I. Shorikov

The state of cytokine pathogenetic link and apoptotic activity of peripheral lymphocytes at concomitant course of chronic pancreatitis and ischemic heart disease have been examined.

It has been proved that inclusion of measurements of TNF- $\alpha$ , IL-6 and CD95 expression on peripheral lymphocytes in the complex examination of patients with chronic pancreatitis and concomitant ischemic heart disease is advisable for evaluation of severity and prognosis of the course of chronic pancreatitis and concurrent IHD.