

Т.Б. Кендзерська

## КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. – проф. М.Ю. Коломоєць)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** Доведена роль деяких прозапальних цитокінів та апоптозу в патогенезі посланого перебігу хронічного панкреатиту й ішемічної хвороби серця. Можна стверджувати перспективність керування програмованою загибеллю клітин підшлункової залози з метою пошуку ефективних засобів профілактики і лікування хронічного панкреатиту. Використання в комплексному лікуванні ербісолу та кверцетину вірогідно впливає на рівень деяких прозапальних цитокінів, апоптозну активність лімфоцитів та може служити терапією вибору в даній категорії хворих.

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

**Вступ.** В основі пізніх ускладнень хронічного панкреатиту (ХП) лежить ферментний, метаболічний та алергічний токсикоз, боротьба з якими є головною ланкою в профілактиці поліорганичних розладів [2]. Інтегральним моментом, що визначає розвиток патофізіологічних порушень у підшлунковій залозі (ПЗ) є функціональні та структурні зміни клітинних мембран. Ушкодження ацинарних клітин призводить до викиду з них лізосомальних гідролаз та активних протеаз ПЗ, що сприяє поряд з продуктами розпаду тканин, активації Т-лімфоцитів. Останні за допомогою цитокінів залучають до фібропластичного процесу макрофаги. Але й без участі Т-лімфоцитів протеази можуть активувати макрофаги та фібробласти, викликаючи проліферацію сполучної тканини. Проте вузлові аспекти захворювання остаточно не з'ясовані, а численні факти, що отримані, часто трактуються по-різному. Недосконалість теоретичних концепцій пояснення прогресування перебігу захворювання проявляється недостатнім обґрунтуванням лікувальної тактики. Тому доцільний пошук засобів лікування ХП на основі наукових досягнень у цьому напрямку.

**Мета дослідження.** Вивчити протеолітичну активність плазми крові, рівень прозапальних цитокінів, апоптозну активність периферичних лімфоцитів у крові пацієнтів з ХП для удосконалення якості діагностики та можливості диференційованого підходу до медикаментозної корекції.

**Матеріал і методи.** Обстежено 84 хворих на ХП літнього віку із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) (стабільна стенокардія напруги II–III ФК, СН I–IIA, I–III ФК), 28 хворих на ІХС без ХП та 25 практично здорових осіб відповідного віку.

Пацієнти, залежно від особливостей поєданого перебігу ХП та ІХС, були умовно поділені на категорії: I категорія – хворі ХП легкого та середнього ступеня тяжкості із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруги II–III ФК, СН I, I–II ФК); II – ХП легкого та середнього ступеня тяжкості із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруги II–III ФК, СН IIA, II–III ФК); III – ХП тяжкий перебіг із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруги II–III ФК, СН I, I–II ФК); IV – ХП тяжкий перебіг із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруги II–III ФК, СН IIA, II–III ФК). Були виділені підгрупи: контрольна, що отримувала базисне лікування та основна група, що, окрім базисного лікування отримувала додатково препарати ербісол та кверцетин. Ербісол, залежно від ступеня тяжкості перебігу ХП, призначали наступним чином: при легкому ступені – по 2 мл внутрішньом'язово – 1 раз на добу о 21.00 – 20 діб; при середньому – по 2 мл внутрішньом'язово – 2 рази на добу о 17.00 та 21.00 – 10 діб, наступні 10 діб – по 2 мл 1 раз на добу о 21.00; при тяжкому – по 2 мл внутрішньом'язово – 2 рази на добу о 17.00 та 21.00 – 20 діб. Гранули кверцетину хворі отримували в добовій дозі 3 мг/добу – 20 діб.

У крові в досліджуваних визначали сироватковий рівень тумор некротизуючого фактора- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), колонієстимулювального фактора гранулоцитів (G-CSF), інтерлейкіну-6 (IL-6) за допомогою наборів реагентів ProCon TNF- $\alpha$ , G-CSF, IL-6 (000 "Протеиновый контур", Санкт-Петербург); готовність організму до апоптозу – імунофлуоресцентним забарвленням лімфоцитів периферичної крові за допомогою моноклональних антитіл CD95. Протеолітичну активність плазми крові визначали за лізісом азоальбуміну, азоказіну та

азоколу з використанням реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна). Кров на біохімічний аналіз брали у пацієнтів до лікування та на 21-й день від початку лікування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Спостерігалася активація плазматичного протеолізу за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу у всіх групах хворих, з максимальним вірогідним ( $p < 0,05$ ) підвищенням інтенсивності протеолітичної деградації високомолекулярних білків у пацієнтів IV категорії. Таке було можливим за рахунок декількох механізмів: підвищення активності протеаз ("ухилення" ферментів ПЗ, дегрануляція нейтрофілів, генетичне порушення структури протеаз трипсиназного типу); зниження активності інгібіторів протеаз (генетично запрограмованого порушення синтезу альфа-1-антитрипсину [4], порушення синтетичної функції печінки; наявність дисфункції ендотелію в осіб літнього віку). Активація протеолізу може призводити до підвищення апоптотичної активності клітин ПЗ [1], чим пояснюється атрофія ацинусів на фоні підвищеної проліферації клітин сполучної тканини і як наслідок – розвиток фіброзу та склерозу органа. Зміни протеолітичної активності створюють умови для збільшення в'язкості пристінкового шару плазми в дрібних капілярах та підвищення концентрації в плазмі речовин, які підсилюють агрегаційну функцію формених елементів крові.

Порушення протеїназно-інгібіторної системи на тлі підвищеної загибелі імунотетентних клітин шляхом апоптозу посилює гіперчутливість негайного та уповільненого типів до тканини ПЗ, ослаблює фагоцитоз в осередку ураження. Через зниження функціональної активності макрофагів зменшується вироблення ними interleukin-1, що призводить до розвитку фіброзу ПЗ [8].

При вивченні рівня прозапальних цитокінів у пацієнтів спостерігалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня IL-6 (у хворих на ІХС – у 7,2 раза, I категорії – у 8,5 раза, II категорії – у 8,8 раза, III – у 9,2 раза, IV – у 14,5 раза). Рівень IL-6 вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся у хворих на ІХС та у хворих на ХП із супутньою ІХС, що вказує на взаємообтяжувальний вплив поєданого перебігу захворювань. Підвищення рівня IL-6 призводить до хронізації ХП та фібротизації паренхіми ПЗ з можливим розвитком латентного цукрового діабету II типу [6].

Рівень TNF- $\alpha$  також вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся у всіх досліджуваних групах хворих, досягаючи максимуму в пацієнтів IV категорії. З підвищенням рівня TNF- $\alpha$  пов'язані позапанкреатичні прояви синдрому зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, розвиток поліорганної дисфункції. Підвищена продукція медіатора призводить до порушення локальної та системної мікроциркуляції, погіршуючи перебіг обох захворювань. TNF- $\alpha$  гальмує поступлення їжі шляхом прямої дії на ЦНС, призводячи до кахексії. При прогресуванні, хронізації процесу він гальмує надходження в організм вітамінів, мікроелементів, сприяє зміні метаболізму заліза та розвитку анемії. Гіперпродукція TNF- $\alpha$  призводить до порушення мітохондріального дихання і стимулює апоптоз за TNF-опосередкованим шляхом [5], що може в подальшому призвести до склерозу або фіброзу паренхіми ПЗ.

Спостерігалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення поверхневої експресії CD95, специфічного маркера апоптозу [7] на лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та ІХС. Максимально підвищений рівень експресії CD95 асоціюється з легким ступенем перебігу ХП, а в міру прогресування захворювання він знижується, наростає некроз ацинарних клітин, що поєднується з незначним апоптозом. Припускаючи, що підвищення апоптотичної активності периферичних лімфоцитів – результат підвищеної апоптотичної активності клітин ПЗ [3], апоптоз ацинарних клітин зменшує пошкодження тканини при загостренні панкреатиту та призводить до атрофії ацинарної тканини, фіброзу та склерозу залози при подальшому прогресуванні захворювання.

TNF-залежний апоптоз лімфоцитів розвивається повільніше, ніж CD95-залежний [7], за допомогою чого здійснюється корекція співвідношення функціональних субкласів Т-клітин у процесі імунної відповіді.

При проведенні дисперсійного аналізу отриманих даних, рівні TNF- $\alpha > 80$  пкг/мл, IL-6  $> 400$  пкг/мл виявилися прогностично значимими і характеризували несприятливий перебіг ХП на тлі супутньої ІХС.

Рівень G-CSF вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся тільки в пацієнтів I категорії (збільшення в 1,6 раза), що свідчить про достатній рівень компенсаторних можливостей організму в цієї групи хворих, а в пацієнтів IV категорії (зниження в 6,8 раза), результат декомпенсації захисних можливостей організму при істотних проявах ХП та ІХС.

Результати дослідження визначають необхідність цілеспрямованого медикаментозного впливу на рівень прозапальних цитокінів, протеолітичну активність

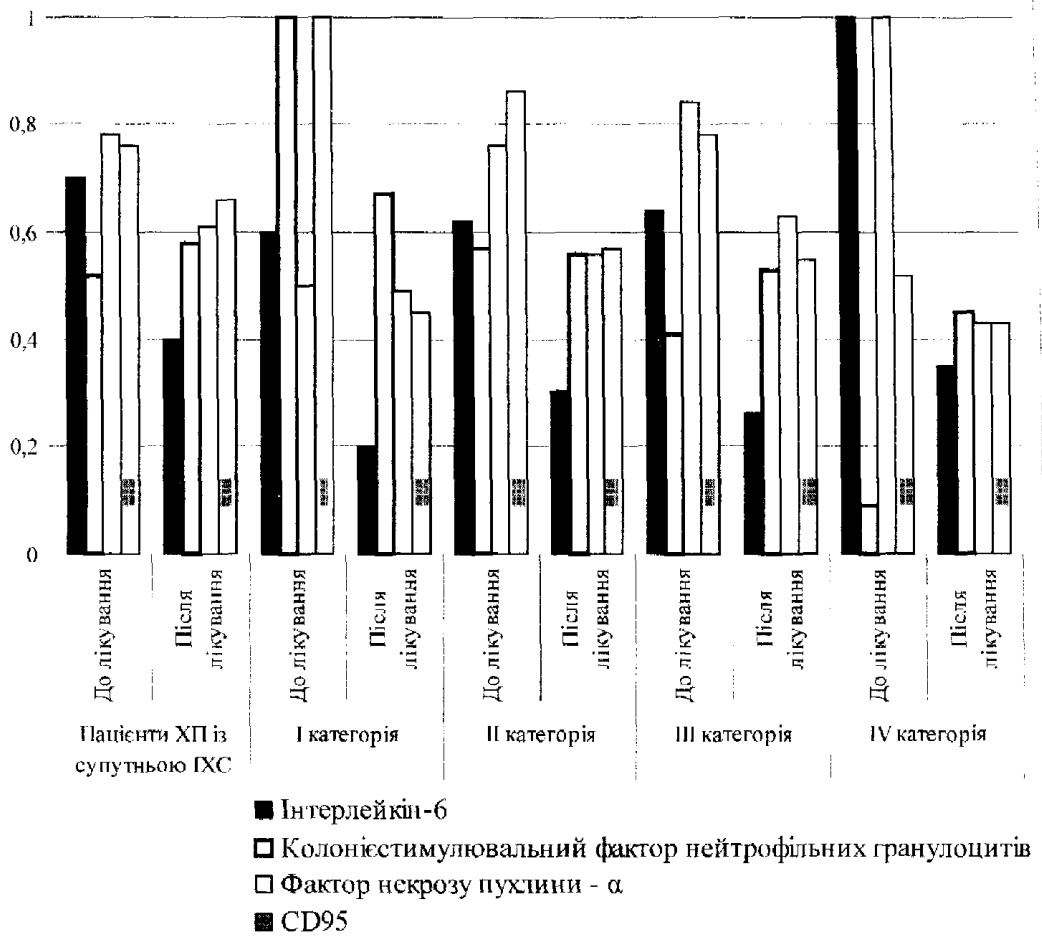


Рис. 1. Рівень IL-6, TNF- $\alpha$ , G-CSF та експресії CD95 на периферичних лімфоцитах у динаміці комплексного лікування хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця з включенням ербісолу та кверцетину.

плазми крові як загальних патогенетичних ланок ХП та ІХС. Препаратами, які з нашої точки зору, змогли би впливати на вищепераховані показники, є ербісол та кверцетин.

Аналізуючи вплив комплексного лікування (рис. 1) на протеолітичну активність плазми крові, отримано такі результати: активність деградації низькомолекулярних білків вірогідно ( $p < 0,05$ ) зменшувалась у хворих I, III та IV категорії відповідно в 1,2 раза (в групі порівняння – в 1,1 раза); колагеназна активність знижувалась ( $p < 0,05$ ) лише у хворих I категорії (в 1,5 раза), що вказує на значні компенсаторні можливості.

Включення в комплексне лікування ербісолу та кверцетину вірогідно ( $p < 0,05$ ) впливало на рівень IL-6 у пацієнтів I, II, III та IV категорій, знижуючи його рівень в 2,6; 1,9; 2,4; 2,8 раза відповідно, тоді як у групі порівняння – в 1,8 раза. Зниження ( $p < 0,05$ ) TNF- $\alpha$  в пацієнтів II, III та IV категорій відповідно в 1,29; 1,34; 2,3 раза, у групі порівняння – в 1,2 раза.

На рівень G-CSF комплексне лікування з включенням ербісолу вірогідно ( $p < 0,05$ ) впливало тільки у хворих IV категорії, підвищуючи його в 4,8 раза.

Експресія CD95 у пацієнтів I, II, III та IV категорій зменшилася ( $p < 0,05$ ) відповідно в 2,2; 1,5; 1,4; 1,2 раза, чого не спостерігали в групі порівняння.

**Висновки.** 1. Підвищення рівня прозапальних цитокінів та посилення протеолітичної активності плазми крові призводить до посилення апоптозної активності клітин при ХП у пацієнтів літнього віку, чим можна пояснити наявність фіброзу та склерозу ПЗ у цієї групи хворих у поєднанні з атрофією ацинусів, та як наслідок, переважання в клінічній картині зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

2. Включення ербісолу та кверцетину в комплексне лікування хворих на ХП із супутньою ІХС призводить до зниження протеолітичної активності плазми крові, рівня прозапальних цитокінів в крові, чутливості лімфоцитів до апоптозу та може служити терапією вибору в даній категорії пацієнтів.

Подальші дослідження цих процесів у період ремісії допоможуть встановити стійкість досягнутої корекції та необхідність в окремих випадках додаткових заходів терапії.

**Література.** 1. *Аруин Л.И.* Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // *Клин. мед.* – 2000. – № 1. – С. 5–11. 2. *Бойко Ю.Г.* Классификация и патогенез поздних осложнений острого панкреатита // *Клин. мед.* – 1983. – № 11. – С. 84–87. 3. *Вірстюк Н.Г.* Експресія Fas/APO-1 (CD95) на лімфоцитах периферичної крові у хворих на алкогольну хворобу печінки // *Гал. лікар. вісник.* – 2001. – №2. – С. 21–23. 4. *Жукова Е.Н.* Роль депрессии биоантиоксидантов и дефицита ингибитора протеаз  $\alpha$ 1-антитрипсина в механизме активации свободнорадикального окисления и протеолиза при хроническом панкреатите // *Терапевт. арх.* – 2000. – Т. 72, №2. – С. 29–32. 5. *Economou E., Fannakis D., Stefanadis C.* Elevated circulating levels of the soluble form Fas/APO-1, an important cofactor to the activation of apoptosis, in chronic heart failure // *Europ. Heart J.* – 1998. – № 19. – P. 468. 6. *Gross V., Loser H.C., Heinisch A., Scholmerich G.* Inflammatory mediators and cytokines — new aspects of the pathophysiology and assesment of severity of acute pancreatitis // *Hepato-Gastroenterol.* – 1993. – 41. – P. 313–319. 7. *Ögino T., Ma Y., Than T.A., Omori M.* Monochloramine enhances Fas(APO-1/CD95) – induced apoptosis in jurkat T-cells // *Jornal of Leukocyte Biology.* – 2000. – Vol. 67, №1. – P. 46–52. 8. *Ramadori G., Munke H.* Chronic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, №18. – P. 1221–1222.

## CLINICAL-PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF DIFFERENTIAL APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE

*T.B. Kendzerska*

**Abstracts.** The role of some pro-inflammatory cytokines and apoptosis in the pathogenesis of chronic pancreatitis with concomitant ischemic heart disease has been proven. A control of programmed cell death of the pancreas in order to discover new ways of prophylaxis and treatment of chronic pancreatitis should be considered envisaging further development. The use of erbisol and kvvertsetin in multimodality treatment reliably affects the level of some pro-inflammatory cytokines, the degree of the apoptotic activity of lymphocytes and may be applied as the treatment of choice for this cohort of patients.

**Keywords:** chronic pancreatitis, ischemic heart disease, apoptosis, erbisol, kvvertsetin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivcei)

*Buk. Med. Herald.* - 2003. - Vol. 7, №2. - P. 55–58.

*Надійшла до редакції 12.03.2003 року*