

© Е.Й. Архій, О.М. Москаль, Т.В. Мишанич, 2014

УДК 616.33/.37:616.12-005.4:612.017]-074

Е.Й. АРХІЙ, О.М. МОСКАЛЬ, Т.В. МИШАНИЧ

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Ужгород

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ТРАВЛЕННЯ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНОВОГО СТАТУСУ

Проведений аналіз результатів обстеження 94 пацієнтів на хронічний панкреатит поєднаний з ішемічною хворобою серця. Одночасно зі стандартним обстеженням цим пацієнтам проводилися: дуоденобіопсія з вивченням амілолітичної активності слизової оболонки дванадцятипалої кишки за методикою О.М. Уголева; функціональні вуглеводні навантаження з визначенням глюкози глюкозооксидазним методом Далквіста в модифікації О.М. Уголева та Н.М. Ієзуїтової; визначення інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α . При цьому виявлені різнонаправлені зміни мембранного травлення, що корелювали з важкістю перебігу хронічного панкреатиту. Оцінка інтерлейкінового статусу пацієнтів з поєднаною патологією підшлункової залози вказує на вірогідне підвищення прозальних інтерлейкінів відносно норми, що потребує оптимізації схем їх лікування, спрямованих на корекцію процесів травлення та імунотуляцію.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, екзо- та ендокринна недостатність підшлункової залози, процеси травлення, мальдигестія, мальабсорбція, інтерлейкіни

Вступ. Актуальність проблеми коморбідності терапевтичних хворих зумовлена тенденцією до всезагального постаріння населення, «омолодження» і збільшення кількості випадків хронізації захворювань, підвищення впливу негативних чинників довкілля [2].

За результатами дослідження D. Campbell-Scherer (2010) поширеність коморбідних станів становить від 69% у хворих молодого віку до 93% у пацієнтів середнього віку і до 98% – у пацієнтів похилого віку. Кількість мультиморбідних станів збільшується з 10% у пацієнтів віком <19 років до 80% – у пацієнтів віком ≥ 80 років [9].

Паралельно з ішемічною хворобою серця (ІХС) часто трапляється хронічна абдомінальна ішемія. Найбільш частою причиною хронічної абдомінальної ішемії є атеросклероз черевного відділу аорти та її непарних гілок (55-88 %) [6]. Хворі з хронічною абдомінальною ішемією в клінічній практиці трапляються значно частіше, ніж діагностується ця патологія. Частий безсимптомний перебіг (32,2-98 %) абдомінальної ішемії, невизначена клінічна картина з різними «масками» утруднює своєчасну діагностику.

На фоні хронічної абдомінальної ішемії нерідко спостерігається хронічний панкреатит (ХП). Поширеність хронічного панкреатиту (ХП) серед населення різних країн коливається від 0,2 до 0,7 %, а серед хворих гастроентерологічного

профілю вона сягає 6,0–9,0%. За останні 30 років відзначено загальносвітову тенденцію до підвищення показників захворюваності на панкреатити більше ніж у 2 рази [3]. Медикосоціальне значення проблеми ХП зумовлене його широким поширенням серед працездатного населення, при цьому інвалідизація при ХП сягає 15,0 % [3, 4].

Крім того, встановлено, що ХП незалежно від фази захворювання, пригнічує насосну функцію серця в постхарчовий період, підвищує рівень ендотеліну-1 і вазоінтестинального пептиду в сироватці крові, посилює розлади в системі мікроциркуляції, змінює жирнокислотний склад мембран еритроцитів і ліпопротеїдів [8].

Характерною рисою хронічного панкреатиту з прогресуючим перебігом є розвиток мальдигестії і мальабсорбції, а у 78-80% хворих розвивається синдром подразненої товстої кишки, зумовлені дискринією та порушенням мікробно-асоціативних співвідношень в товстій кишці з підвищенням зростання протеолітичної і зниженням зростання сахаролітичної (бродильної) флори, а також, як наслідок, наявністю можливого синдрому надлишкового бактеріального росту [5].

Дослідження останніх років показали, що порушення складу кишкової флори тісно пов'язане із захворюваннями судин і серця, а особливо порожнинного травлення внаслідок супутнього хронічного панкреатиту [1, 7, 10, 11].

Поліморбідні захворювання та стани можуть суттєво вплинути на діагностику та лікування пацієнтів. Сліпе використання положень рекомендацій та клінічних настанов без урахування клінічного стану конкретного пацієнта, зокрема наявності у нього супутньої та комбінованої патології, може призвести до погіршення результатів лікування та розвитку ускладнень. Тому створення клінічних рекомендацій та настанов щодо надання медичної допомоги при найбільш розповсюджених поєднаних захворюваннях має важливе значення для клінічної практики.

Мета дослідження. Вивчення показників порожнинного та мембранного гідролізу, а також транспорту вуглеводів при патології екзо- та ендокринного відділів підшлункової залози (ПЗ). Виявлення змін інтерлейкінового статусу у хворих із коморбідною патологією підшлункової залози.

Матеріали та методи. Для виконання поставленої мети нами було відібрано всього 94 хворих на хронічний панкреатит з екзо- та ендокринною недостатністю ПЗ, поєднаний із ішемічною хворобою серця. Всім пацієнтам була запропонована така програма обстеження: – загальноклінічні обстеження; – еластаза 1 в калі; – ЕКГ; – ехокардіокопія; – велоергометрія з дозованим фізичним навантаженням; – УЗД ОЧП; – визначення інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α ; – дуоденобіопсія з вивченням амілолітичної активності слизової дванадцятипалої кишки за методикою О.М. Уголева; – функціональні вуглеводні навантаження глюкозою та сахарозою з визначенням глюкози глюкозооксидазним методом Далквіста в модифікації О.М. Уголева та Н.М. Ієзуїтової (1972).

Визначення ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем «Вектор БЕСТ» (Росія, м. Новосибірськ), згідно з інструкціями, що додаються до наборів реактивів.

Результати досліджень та їх обговорення. При фракційному визначенні амілолітичної активності в слизовій оболонці 12-палої кишки у хворих ХП було відзначено, що цей показник в більшості випадків суттєво змінюється. На основі аналізу було встановлено, що у пацієнтів спостерігається або збільшення активності амілази у всіх обстежуваних фракціях (18 пацієнтів з ХП – фракція С «порожнинна амілаза» – $282,80 \pm 51,64$ мкг/мг/хв, МТ «мембранне травлення» – $204,24 \pm 36,44$ мкг/мг/хв), або збереження активності в межах норми: фракція С – $21,03 \pm 1,26$ мкг/мг/хв, МТ – $46,90 \pm 11,12$ мкг/мг/хв (7 пацієнтів), або зниження активності всіх фракцій, а саме фракція С – $7,32 \pm 0,74$ мкг/мг/хв, МТ – $25,71 \pm 3,04$ мкг/мг/хв. (9 пацієнтів, але у даній групі превалює мембранний гідроліз) при нормальних показниках контрольної групи здорових – фракції С – $15,48 \pm 1,75$ мкг/мг/хв, а МТ – $39,26 \pm 1,40$ мкг/мг/хв.

Аналіз клінічної картини ХП показав, що як при збільшенні, так і при зниженні активності ферментів, які беруть участь у процесах травлення, перебіг захворювання був важчим, ніж при збереженні процесів травлення в межах норми, та супроводжувався вираженими диспептичними явищами. Виходячи із вищесказаного, слід враховувати, що у 53% хворих ХП протікає з підвищенням порожнинного та мембранного гідролізу вуглеводів, у 20,5% хворих – збереженим гідролізом в межах норми і у 26,5% хворих – із зниженим порожнинним та мембранним гідролізом. Останні прояви малдигестії були більш характерними для хворих на хронічний панкреатит з більшою як 5 років тривалістю патології та клінічними проявами зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ.

При аналізі результатів, отриманих при використанні функціональних навантажень глюкозою та сахарозою було виявлено такі закономірності. Хворих ХП можна поділити на дві групи: з високою і з близькою до норми «глюкозними» кривими. Перевищення рівня цукру при високій кривій спостерігається як в її початковій (15-30 хв.), так і в заключній частині (90-120 хв). Наявність такої форми кривої дає можливість припустити, що ХП може супроводжуватись прискоренням всмоктування і гальмуванням депонування вуглеводів. На фоні таких варіантів «глюкозних» кривих, хворих з ХП по типу «сахарозної» кривої можна розділити на три групи: хворі з високою (9 чол.), з близькою до норми (7 чол.) та хворі зі зниженою (сплощеною) кривою (11 чол.). У результаті виділено два основні типи змін глікемічних кривих: 13 пацієнтів з порушенням пристінкового гідролізу сахарози і 14 пацієнтів з високими «глюкозною» та «сахарозною» глікемічними кривими, у яких в анамнезі тривалість ХП більше 5 років.

Таким чином, у хворих на ХП за допомогою функціональних вуглеводних навантажень виявлені різні форми відхилення від норми. Найсуттєвіші із них полягали в підвищенні гідролізу сахарози у 42,5% пацієнтів, в пониженні у 44,5% пацієнтів і збереженні в межах норми у 13% пацієнтів, а також в прискоренні процесів всмоктування і гальмуванні депонування вуглеводів у 48% випадків чи в відсутності змін даних процесів у 52% випадків.

Отже, при супутній ендокринній недостатності (ЕН) ПЗ, яка спостерігалася при тривалому перебігу ХП, виникають виражені відхилення від норми кишкового гідролізу вуглеводів, напрямок яких (підвищення чи зниження) впродовж захворювання змінюється, очевидно, залежно від компенсації чи декомпенсації гіперглікемії.

Враховуючи ці зміни, доцільною була більш детальна оцінка імунологічного статусу пацієнтів з поєднаною патологією (табл. 1).

Стан цитокінової ланки імунітету у різних тематичних групах

Параметр, пг/мл	1 група, n=17 (ХП без клінічних ознак ЗСН ПЗ)	2 група, n=14 (ХП поєднаний з ІХС)	3 група, n=17 (ХП з ЗСН ПЗ)	4 група, n=16 (ХП з ЕН ПЗ)
ІЛ-1 (N до 1,6)	2,36 ± 0,26	2,86 ± 0,16	28,1 ± 1,4	40,27 ± 6,84*
ІЛ-6 (N до 10)	18,92 ± 9,6	19,7 ± 11,13		
ІЛ-8 (0-10 = 2,0пг/мл)	11,54 ± 4,31	29,34 ± 13,72	61,94 ± 3,8	128,79 ± 31,01*
ФНП-α (0-6 = 0,5 пг/мл)	5,78 ± 0,76	4,78 ± 0,43	13,3 ± 1,43**	8,46 ± 2,04
ІЛ-4 (0-4 = 0,2 пг/мл)	2,83 ± 0,20	2,16 ± 0,47	29,76 ± 0,9**	20,96 ± 3,6**

* p<0,05;

** p<0,01

Середні значення як прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП-α), так і протизапального ІЛ-4 у всіх групах були підвищені відносно норми.

Порівнюючи середні значення ІЛ-1 між тематичними групами «ХП» і «ХП поєднаний з ІХС», вірогідної різниці виявлено не було, але дані показники вірогідно відрізнялися від середніх значень ІЛ-1 у групах «ХП з ЗСН ПЗ» та «ХП з ЕН ПЗ» (p<0,05), де вони були суттєво вищими. При оцінці середніх показників ІЛ-6 груп «ХП» та «ХП поєднаний з ІХС» вірогідної різниці виявлено не було. Середні значення ІЛ-8 у групі «ХП з ЕН ПЗ» були вірогідно вищими за такі ж показники груп «ХП з ЗСН ПЗ», «ХП поєднаний з ІХС» та «ХП» (p<0,05). Середні значення ІЛ-8 1-групи статистично вірогідно не відрізнялися від норми, але відзначається статистично значима різниця цього показника з відповідними 2-ої та 3-ої груп. Порівнюючи середні значення ІЛ-8 між групами «ХП поєднаний з ЗСН ПЗ» та «ХП поєднаний з ІХС», виявлена статистично вірогідна різниця (p<0,05).

Порівнюючи середні значення ФНП-α між групами, виявлено, що статистично вірогідна різниця спостерігалась між групами «ХП поєднаний з ЗСН ПЗ» та «ХП» (p<0,01), а також «ХП поєднаний з ЗСН ПЗ» та «ХП поєднаний з ІХС» (p<0,01). Порівнюючи середні значення фактору некрозу пухлин серед інших груп між собою, вірогідної статистичної різниці виявлено не було.

Концентрація середніх значень протизапального ІЛ-4 у 1- «ХП» та 2 – «ХП поєднаний з ІХС» групах

вірогідно не відрізнялась між собою, але дані показники були вірогідно статистично нижчими за відповідні груп 3 та 4, хоч і між собою вони також вірогідно статистично відрізнялись (p<0,01).

Виходячи з результатів наших досліджень, слід зауважити, що лікування цих коморбідних патологій, спільних по патогенезу, потребує оптимізації за рахунок імуномодуляції та регулювання процесів травлення, очевидно, уже до формування ЗСН ПЗ.

Висновки.

1. Фракційне дослідження ферментної активності слизової оболонки, отриманої при дуоденобіопсії у хворих з ХП, виявило підвищення амілолітичної активності у всіх фракціях порожнинного та мембранного травлення – у 53% випадків, зниження порожнинного та мембранного травлення – у 26,5% випадків та незмінену амілолітичну активність – у 20% випадків.

2. Після проведення вуглеводних навантажень встановлено, що при ХП спостерігається як порушення мембранного травлення, так і порушення депонування вуглеводів. Зміни показників ферментної активності відносно норми корелюють із тяжкістю перебігу захворювання, а порушення всмоктування і депонування вуглеводів із тривалістю ХП більше 5 років і формуванням супутньої ендокринної недостатності.

3. Оцінка інтерлейкінового статусу пацієнтів з поєднаною патологією вказує на підвищення прозапальних інтерлейкінів відносно норми, що потребує оптимізації схем їхнього лікування імуномодуляцією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум / Г.А. Артюнов, Л.И. Кафарская, В.К. Власенко [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 5. — С. 224—229.
2. Вашеняк О.О. Морфологічна діагностика хронічного гастриту / О.О. Вашеняк, О.Г. Курик, М.Ю. Коломоець — К.: МОЗ України, 2011. — С. 27.
3. Коваль В.Ю. Особливості хронічних панкреатитів на Закарпатті / В.Ю. Коваль, Е.Й. Архій, О.О. Болдіжар // Гастроентерологія. — 2013. — №3(49). — С. 7—9.
4. Коганова К.А. Хронический панкреатит и методы коррекции экзокринной недостаточности / К.А. Коганова // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 5. — С. 328—331.
5. Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии / О.И. Костюкевич // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 19. — С. 1283—1288.

6. Ревуцька Е.А. Течение хронического ишемического панкреатита у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.А. Ревуцька // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 572—574.
7. Сучасні погляди на проблему дисбіозу кишечника та терапевтичні аспекти відновлення еубіозу: [посібник для лікарів] / Г.В. Дзяк, І.І. Гриценко, Л.Р. Шостакович-Корецька, В.І. Залевський. — К., 2004. — 55 с.
8. Христинич Т.Н. Блокаторы H-2 гистаминовых рецепторов в лечении больных хроническим панкреатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями органов пищеварения / Т.Н. Христинич // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — №1 (63). — С.68—75.
9. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // Evid. Based Med. — 2010. — №15(6). — P. 165—166.
10. Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure / S. Kruger, D. Kunz, J. Graf [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 343 (1—2). — P. 135—139.
11. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study / V.M. Conraads, P.G. Jorens, L.S. De Clerck [et al.] // Europ. J. Heart. Fail. — 2004. — Vol. 6. — P. 483—491.

E.Y. ARHIY, O.M. MOSKAL, T.V. MISHANICH

Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Uzhhorod

CHRONIC PANCREATITIS COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE: PECULIARITIES OF THE DIGESTION PROCESS AND INTERLEUKIN STATUS

Was conducted the analysis of the results in 94 patients with chronic pancreatitis combined with coronary heart disease. Was found different changes of membrane digestion, which was correlated with the severity of chronic pancreatitis. Evaluation of interleukin status among patients with combined pathology of the pancreas indicates the significant increase the amount of pro-inflammatory interleukin in comparison with norm and requires optimization of their treatment, aimed at correcting the digestive processes and immunomodulation.

Key words: chronic pancreatitis, coronary heart disease, exo- and endocrine pancreatic insufficiency, digestion, maldigestion, malabsorption, interleukins

Стаття надійшла до редакції: 18.04.2014