

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Куницына М.А., Кашкина Е.И.

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, г. Саратов (410053, Смирновское ущелье, 1) , insulin-2009@mail.ru

Анализировалось влияние иммунного статуса и особенностей клинического течения хронического панкреатита (ХП) в период обострения на риск развития нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета (СД) в фазе ремиссии. При обострении ХП у больных с последующим развитием НТГ или СД значительно чаще наблюдались снижение массы тела, увеличение содержания амилазы в сыворотке крови, изменение размеров поджелудочной железы, лейкоцитоз, в то время как выраженный болевой синдром регистрировался значительно реже. Установлено, что вероятность развития НТГ или СД после очередного рецидива ХП в значительной мере ассоциирована со снижением во время обострения CD3 на 30 % и больше, ниже нормальных значений, а также с повышением уровней CD16, CD19, IgM на 40 %.

Ключевые слова: хронический панкреатит, клиника, иммунитет, развитие сахарного диабета.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CARBOHYDRATE METABOLISM'S DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Kunitsina M.A., Kashkina E.I.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov (410053, Smirnovskoye us, 1) , insulin-2009@mail.ru

We have analyzed the influence of immune status and the features of clinical course of chronic pancreatitis (CH) in exacerbation phase on risk of appearance of glucose intolerance (GI) or diabetes mellitus (DM) in remission phase. In case of exacerbation of CP in patients with subsequent GI or DM we have seen more often body mass decrease, serum amylase increase, changes of pancreatic sizes and leucocytosis, though severe pain syndrome has been registered rarely. We have detected that the probability of GI or DM development after another CP relapse is severely associated with 30 % and more decrease of the level of CD3 during exacerbation phase, and also with elevated levels of CD16, CD19 and IgM (40 % to norm).

Key words: chronic pancreatitis, clinical course, immunity, diabetes mellitus development.

Поджелудочная железа (ПЖ) обладает высочайшей синтетической активностью и вырабатывает большое количество пищевых ферментов, гормонов, нейропептидов [2, 3]. Развитие в ней воспалительного процесса способствует гибели панкреоцитов, распаду множества клеток, что обуславливает образование эндогенных антигенов. От активности функционирования иммунной системы зависит интенсивность репаративных процессов по мере окончания обострения заболевания. В случае выраженных нарушений со стороны иммунной системы состояние репаративных процессов даже в течение одного обострения может существенно снизиться и привести к тотальной или частичной недостаточности инкреторного аппарата, развитию СД [1, 4, 5,6,7,8].

Цель исследования

Сопоставить показатели иммунного статуса, особенности клинических проявлений ХП с состоянием углеводного обмена в период обострения и ремиссии.

Материалы и методы

Обследовано 128 больных ХП в возрасте 27–66 лет, находившихся на лечении в Саратовской областной клинической больнице в период очередного обострения. В качестве группы контроля выступали 24 практически здоровых человека аналогичного возраста. Диагноз ХП устанавливался на основании клинических признаков заболевания и данных лабораторно-инструментального обследования с использованием ультразвукового исследования, компьютерной томографии, ЭРХПГ, определения α -амилазы и липазы крови. Все пациенты проходили обследование на наличие сахарного диабета (СД) или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) двукратно в период обострения и последующей ремиссии согласно рекомендациям ВОЗ (1999). Использовался анализатор ИМХ фирмы «Abbot», США. В период обострения у 96 пациентов отмечено отсутствие или транзиторная гипергликемия, у 32 в последующей ремиссии обнаружено НТГ или СД.

Показатели клеточного звена системы иммунитета характеризовали с помощью методики непрямой иммунофлюоресценции для определения фенотипа лимфоцитов с помощью моноклональных антител (МКА). Анализ готовых образцов проводился с помощью люминесцентного микроскопа. Использовали коммерческие наборы МКА серии ИКО, "Диагнотех", "Сорбент". Определяли: CD3 (Т-клетки), CD4 (Т-хелперы/индукторы), CD8 (Т-цитотоксические клетки), CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс), CD16 (натуральные киллеры), CD19 (В-лимфоциты), О-клетки. Материалом исследования служила кровь из локтевой вены с добавлением гепарина (15–20 ед. в 0,1 мл на 1 мл крови). Для исследования иммуноглобулинов использовали коммерческие антисыворотки АО "Биомед" им. И.И.Мечникова. Исследование гуморального звена системы иммунитета заключалось в определении сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии (РИД) в геле по Манчини. Состояние фагоцитоза оценивалось согласно рекомендациям института иммунологии. Использовались тест-наборы компании «Диа-М». Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определялись тестом преципитации этих макромолекул полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000 (ПЭГ 6000). Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программы «Statgraphics 5.0» (Manugraphics Inc, USA).

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены показатели иммунограммы у больных ХП в период обострения заболевания с учетом состояния углеводного обмена после его окончания. Как

следует из таблицы, в целом у больных ХП в период обострения наблюдалось снижение СД (Т-лимфоцитов), СД8, увеличивалось соотношение СД4/СД3, возрастала величина СД16, СД19, уровень IgM также достоверно увеличивался ($p < 0,05$). Показатели иммунограммы у больных ХП при развитии СД или НТГ после окончания обострения достоверно ($p < 0,05$) различались по четырем показателям: СД, СД16, СД19, уровню IgM. В группе контроля уровень СД3 составил $66,2 \pm 2,4$, при транзиторной гипергликемии или ее отсутствии – $60,7 \pm 1,4$. В случае развития СД или НТГ данный показатель снижался до $46,7 \pm 1,8$.

Таблица 1. Показатели иммунограммы у больных ХП с учетом состояния углеводного обмена после окончания обострения

Анализируемые показатели	Контроль	Группы обследованных	
		Отсутствие или транзиторная гипергликемия в период обострения	НТГ или СД в последующей ремиссии
Лимфоциты, %	$32,3 \pm 1,6$	$31,4 \pm 2,6$	$33,8 \pm 2,2$
СД3, %	$66,2 \pm 2,4$	$60,7 \pm 1,4$	$46,7 \pm 1,8^*$
СД4, %	$45,8 \pm 3,1$	$40,2 \pm 2,7$	$44,4 \pm 2,8$
СД8, %	$24,6 \pm 2,8$	$25,6 \pm 1,2$	$12,1 \pm 1,6^*$
СД4/СД8, %	$2,1 \pm 0,17$	$2,9 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,6^*$
СД16, %	$15,3 \pm 2,1$	$18,2 \pm 1,9$	$27,6 \pm 1,4^*$
СД19, %	$18,1 \pm 2,4$	$20,4 \pm 2,2$	$31,9 \pm 2,4^*$
IgA, г/л	$2,41 \pm 0,32$	$2,86 \pm 0,16$	$3,0 \pm 0,7$
IgG, г/л	$15,8 \pm 0,92$	$16,8 \pm 0,71$	$18,4 \pm 0,6$
IgM, г/л	$1,21 \pm 0,12$	$2,1 \pm 0,14$	$3,1 \pm 0,4^*$
ЦИК, усл.ед	$72,6 \pm 2,8$	$96,8 \pm 3,4$	$98,6 \pm 3,1^*$

* - достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$).

Аналогичная тенденция наблюдалась по величине показателя СД16. Если в период обострения ХП с последующим нормальным состоянием углеводного обмена в ремиссии его величина составила в среднем $18,2 \pm 1,9$, то при развитии СД выражался величиной, равной $27,6 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Величина СД19 в контрольной группе составила $18,1 \pm 2,4$, при транзиторной гипергликемии или ее отсутствии возрастала незначительно и составляла $20,4 \pm 2,2$ ($p > 0,05$). Развитие НТГ или СД в период ремиссии сопровождалось увеличением

данного показателя до $31,9 \pm 2,4$ в момент обострения ($p < 0,05$). Среди показателей гуморального иммунитета в период обострения достоверное увеличение наблюдалось со стороны IgM. При этом, если после окончания обострения нарушений углеводного обмена не отмечалось, его величина составляла в среднем $2,1 \pm 1,2$, при развитии НТГ или СД выражалась величиной, равной $3,1 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). На фоне обострения ХП отмечался рост ЦИК, но статистически значимых различий по этому показателю при развитии и отсутствии нарушений углеводного обмена после окончания обострения ХП не обнаруживалось.

Не вызывает сомнения, что структура и выраженность различных нарушений со стороны иммунной и других функциональных систем организма в конечном счете определяют тяжесть заболевания в период обострения, а особенности клинического течения ХП в период обострения могут быть в определенной мере связаны с риском развития различных нарушений углеводного обмена после его окончания.

Была предпринята попытка определить качественные критерии, определяющие риск развития НТГ или СД после очередного обострения заболевания по особенностям клинической картины ХП в период его обострения (таблица 2).

Таблица 2. Частота встречаемости различных клинических проявлений ХП с учетом состояния углеводного обмена в период обострения и ремиссии заболевания

Исследуемые показатели в период обострения ХП	Частота встречаемости признака с учетом состояния углеводного обмена в период обострения и ремиссии		
	Отсутствие гипергликемии	Транзиторная гипергликемия	НТГ или СД
Болевой синдром	97,4	87,9	51,6*
Метеоризм	82,6	76,3	84,2
Снижение массы тела	51,6	46,3	81,7*
Тошнота	38,6	40,4	39,7
Рвота	38,4	41,6	39,4
Анорексия	61,6	62,6	62,9
Желтуха	21,2	18,6	22,6
Повышение температуры	26,2	31,2	27,6
Поносы	61,2	57,7	64,6
«Жирный» вид каловых масс	47,6	43,8	53,1
Боль при пальпации	21,8	39,4	18,9

Стеаторея	31,8	33,1	26,8
Увеличение уровня амилазы крови	62,1	71,4	93,4*
Увеличение размеров ПЖ	30,4	34,6	57,4*
Понижение плотности ПЖ	56,7	53,2	57,6
Лейкоцитоз	44,7	39,7	67,8*
Повышение температуры	27,1	31,2	30,7
Повышение СОЭ	44,6	40,6	48,4

* - достоверность различий с первой группой больных ($p < 0,05$).

Как следует из таблицы, среди 18 различных признаков обострения ХП с риском развития в ремиссии НТГ или СД оказалось связано пять показателей: болевой синдром, снижение массы тела, увеличение уровня амилазы крови, увеличение размеров ПЖ и лейкоцитоз.

При отсутствии гипергликемии в период обострения ХП выраженный болевой синдром зарегистрирован у 97,4 % больных, на фоне развития НТГ после окончания обострения или СД – у 51,6 % больных ($p < 0,05$). Снижение массы тела в период обострения обнаруживалось у 51,6 % больных с отсутствием нарушений углеводного обмена после его окончания и у 81,7 % обследованных при их наличии. При развитии СД или НТГ после очередного обострения также достоверно чаще встречалось увеличение амилазы крови. Увеличение размеров ПЖ отмечено у 57,4 % больных при развитии СД и обнаруживалось в 30,4 % случаев при его отсутствии.

Интересно отметить, что между длительностью сохранения этих симптомов в период обострения ХП и частотой встречаемости нарушений углеводного обмена после его окончания в большинстве случаев обнаруживалась достоверная корреляционная зависимость.

Наиболее выраженная корреляционная зависимость ($r = 0,78$, $p < 0,01$) обнаруживалась между риском развития СД в ремиссии и длительностью сохранения лейкоцитоза в период обострения заболевания.

Выводы

1. Вероятность развития НТГ или СД после очередного обострения ХП в значительной мере ассоциирована со снижением в период рецидива заболевания СДЗ на 30 % и более ниже нормальных значений и повышением уровня СД16, СД19, IgM на 40 % и более.

2. При развитии НТГ или СД в ремиссии у больных ХП в период обострения чаще наблюдалось снижение массы тела, увеличение содержания амилазы в сыворотке крови, изменение размеров поджелудочной железы, лейкоцитоз, в то время как выраженный болевой синдром регистрировался значительно реже.

Литература

1. Батюхно, Т.А. Хронический панкреатит: нарушения иммунных механизмов защиты и их медикаментозная коррекция: дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Батюхно. – М., 2009. – 135 с.
2. Буклис, Э.Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э.Р. Буклис, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №6. – С.17-20.
3. Васильев, Ю.В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение больных / Ю.В. Васильев // Лечащий врач. – 2004. – № 2. – С. 10–13.
4. Клиническая иммунология и аллергология: в 3 т. / под ред. Л. Йегера, Р.В. Петрова. – М.: Медицина, 1990.
5. Комаров, Ф.И. Поджелудочная железа как эндокринный орган (обзор литературы) / Ф.И. Комаров, А.А. Гидаяттов // МРЖ - 1987. – Разд. XVII, №1. – С.24-38.
6. Active thymopoiesis in idiopathic chronic pancreatitis / R. Cianci, C. Spada, V. Perri et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2008. – Vol. 12, №1. – P.41-46.
7. CD8+CD103+ T-cells analogous to intestinal intraepithelial lymphocytes infiltrate the pancreas in chronic pancreatitis/ M.P.Ebert, K.Ademmer, F. Muller-Ostermeyer et al. // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – V.93, №11. – P.2141-2147.
8. Immunopathogenesis of chronic pancreatitis / H. Friess, M.W. Buchler, C. Mueller, P. Mallfertheiner //Gastroenterology. – 1998. - Vol 115, № 4. – P. 1018-1022.

Рецензенты:

Сергеева-Кондраченко М.Ю., д.м.н., профессор кафедры терапии, ОВП, эндокринологии и гастроэнтерологии ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития, г. Пенза.