



Л. В. Журавльова, Ю. О. Шеховцова  
Харківський національний медичний університет

## Апелін та фактор некрозу пухлин $\alpha$ у хворих на хронічний панкреатит та з його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу

**Мета** — вивчити взаємозв'язки між концентраціями апеліну, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) у плазмі крові та фекальної панкреатичної еластази-1 у хворих на хронічний панкреатит (ХП), цукровий (ЦД) діабет 2 типу та з їх поєднанням.

**Матеріали та методи.** Обстежено 49 хворих, з них 22 чоловіки та 27 жінок (середній вік —  $(56,77 \pm 1,79)$  року) з ХП, ЦД 2 типу та з їх поєднанням. До контрольної групи залучено 20 практично здорових осіб.

**Результати.** Встановлено достовірні прямо пропорційний зв'язок між рівнями апеліну та ФНП- $\alpha$  та обернено пропорційний — між концентраціями апеліну та фекальної панкреатичної еластази-1, а також підвищення вмісту цих адипоцитокінів і погіршення екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ).

**Висновки.** Підвищення рівня апеліну та ФНП- $\alpha$  у крові, їх пряма взаємодія, а також зв'язок цих адипоцитокінів з показниками функціонального стану ПЗ можуть впливати на прогресування патологічного процесу в ПЗ, регулюючи метаболічні порушення в ній у хворих на ХП у поєднанні з ЦД 2 типу.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, апелін, ФНП- $\alpha$ , еластаза-1.

Терміном «хронічний панкреатит» (ХП) позначають групу хронічних захворювань підшлункової залози (ПЗ), переважно запального характеру, з фазово-прогресуючими вогнищевими, сегментарними чи дифузними дегенеративно-деструктивними змінами, атрофією залозистих елементів (панкреацитів) і заміщенням їх сполучною тканиною; змінами у протоковій системі ПЗ з утворенням кіст та конкрементів і різним ступенем порушення екзо- та ендокринної функції ПЗ [3]. Недостатність ендокринної функції ПЗ клінічно виявляється маніфестацією метаболічних порушень. Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗНПЗ) (особливо легкого та середнього ступеня тяжкості) спостерігається при різних захворюваннях, зокрема при ХП, цукровому діабеті (ЦД), остеопорозі, після операцій на шлунку та ПЗ, при ожирінні та інших патологічних станах [1].

Патоморфологічною особливістю ХП є запальна клітинна інфільтрація та розвиток фібро-

зу ПЗ. Підвищена кількість нейтрофілів і макрофагів у ПЗ є результатом запалення паренхіми ПЗ, ураження ацинарних клітин та фіброзу [5, 7, 8]. Ступінь ЗНПЗ, яку визначають за рівнем еластази-1, опосередковано свідчить про поширеність перебудови паренхіми ПЗ.

Поряд з відомими патогенетичними аспектами розвитку ХП є низка чинників, які вивчено недостатньо, зокрема гормони жирової тканини (адипоцитокіни). Вплив окремих адипоцитокінів на функціональний стан ПЗ, особливо на тлі ЦД 2 типу, активно вивчають останніми роками [6].

Апелін та фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) — адипоцитокіни, відомі як своєю здатністю порушувати обмінні процеси, так і властивістю безпосередньо впливати на функціональний стан ПЗ шляхом про- і проти-запальної та про- і протифіброгенної дії у клітинах ПЗ.

При ХП в ацинарних клітинах відбувається активація продукції ФНП- $\alpha$ , що опосередковано стимулює підвищення плазматичного рівня апеліну. Комплекс апелін–ФНП- $\alpha$  регулює проце-

си ремоделювання ПЗ при ХП. Ці адипоцитокіни можуть бути єднальною ланкою між метаболічними порушеннями в організмі та розвитком патологічних змін у ПЗ у хворих на ХП у поєднанні з ЦД 2 типу, тому перспективним напрямом є дослідження участі адипоцитокінів у патогенезі ХП, особливо при поєднанні з ЦД 2 типу. Вчасне виявлення зазначених порушень сприяє поліпшенню результатів діагностики патології ПЗ у хворих на ізольований ХП і з коморбідною патологією.

Мета дослідження — вивчити взаємозв'язки між концентраціями апеліну та ФНП- $\alpha$  у плазмі крові та вмістом фекальної панкреатичної еластази-1 у хворих на ХП, ЦД 2 типу та з їх поєднанням.

### Матеріали та методи

В умовах гастроентерологічного та ендокринологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова було обстежено 49 хворих, з них 22 чоловіки та 27 жінок (середній вік —  $(56,77 \pm 1,79)$  року). Хворих було розподілено на три групи: 1-ша — 14 хворих на ХП, 2-га — 15 хворих на ЦД 2 типу, 3-тя — 20 хворих з поєднанням цих нозологій (табл. 1). Усі пацієнти мали нормальну масу тіла. До контрольної групи було залучено 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і співвідношенням статей.

Верифікацію діагнозу ХП проводили згідно з класифікацією МКХ-10 (1998) (K86 — Хронічний панкреатит), уніфікованою клініко-статистичною класифікацією хвороб органів травлення (Київ, 2004); верифікацію ЦД 2 типу — згідно з класифікацією порушень глікемії ВООЗ (1999). У всіх хворих ЦД 2 типу був субкомпенсованим.

До дослідження не залучали пацієнтів, у яких причиною розвитку патології ПЗ були хронічний калькульозний холецистит, автоімунний панкреатит, клінічно значуще вживання алкоголю (понад 20 г/добу), токсичне ураження ПЗ.

Усім пацієнтам було проведено вимірювання маси тіла та зросту. Оцінку трофологічного статусу проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла (ІМТ), який визначали за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ . При  $ІМТ = 18,5 - 24,9$  кг/м<sup>2</sup> масу тіла вважали нормальною.

Ступінь вираженості ЗНПЗ визначали за рівнем фекальної панкреатичної еластази-1 за допомогою імуноферментного методу (набір ScheVo-Tech, Gissen, Німеччина).

Рівень плазмового апеліну та ФНП- $\alpha$  визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Raybiotech (США) та «Векторбест» (РФ) відповідно.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакетів програм Statistica, версія 6.0.

Для порівняння середніх використовували дисперсійний аналіз [2], який є для малих вибірок інформативнішим.

Використання дисперсійного аналізу передбачає нормальність розподілу вибірок та однорідність їх дисперсій у кожній групі порівняння. Нормальність розподілу вибірок перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Вілкса [2], а однорідність дисперсій — за допомогою критерію Левена [2]. Однак остання умова не була виконана, з огляду на робастість дисперсійного аналізу, а саме можливість його використання навіть при деякому порушенні початкових передбачень. Проведено оцінку середніх трьох вибірок. Міжгрупові порівняння здійснювали з використанням критерію Тьюкі для вибірок різного обсягу.

Оскільки умова однорідності дисперсій у групах порівняння не виконувалась, для перевірки отриманих результатів використовували непараметричний критерій Краскела-Уолліса [2], коли порівняння середніх у кількох групах проводили при порівнянні рангів для всіх груп. Обидва підходи дали однакові результати.

Порівняння частот наявності чоловіків та жінок у досліджуваних групах здійснювали за до-

Таблиця 1. Характеристика груп хворих ( $M \pm m$ )

Показник	ХП (n = 14)	ЦД (n = 15)	ХП + ЦД (n = 20)	Контроль (n = 20)
Вік, роки	50,36 $\pm$ 3,53	55,07 $\pm$ 2,89	55,25 $\pm$ 1,34	49,55 $\pm$ 0,73
Тривалість ЦД, роки	–	12,13 $\pm$ 1,54	7,85 $\pm$ 0,92	–
Тривалість ХП, роки	9,5 $\pm$ 1,79	–	5,45 $\pm$ 0,74	–
Чоловіки/жінки	9/5	7/8	6/14	10/10

помогою біноміального критерію [4]. Виявлено однорідність груп за статтю.

### Результати та обговорення

Серед хворих з ізольованим ЦД 2 типу та поєднаним перебігом ХП та ЦД 2 типу переважали особи жіночої статі, а при ізольованому перебігу ХП частка жінок була значно меншою. ЦД 2 типу посилював «панкреатотоксичність» у жінок та комплекс гормонально-метаболических чинників, що зумовлювало більшу поширеність ХП серед осіб жіночої статі.

Відзначено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження рівня еластази-1 у хворих з ХП і з поєднаним перебігом ХП та ЦД 2 типу порівняно з групою контролю з найменшими показниками в групі з поєднаним перебігом ХП та ЦД 2 типу, що пов'язане зі структурно-функціональними змінами ПЗ, а саме з наявністю ЗНПЗ, яка є наслідком процесів ремоделювання ПЗ — запальних та фібротичних змін її тканини (табл. 2).

За даними табл. 3 ЗНПЗ виявлено у 8 (56 %) хворих на ХП (переважав тяжкий та середній ступінь), у 13 (87 %) хворих на ЦД (переважав легкий ступінь), у 19 (95 %) хворих з поєднаним перебігом ХП та ЦД (переважав середній та легкий ступінь).

Відзначено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня апеліну в усіх хворих порівняно з групою контролю з найбільшими показниками в 3-й групі, які значно ( $p < 0,05$ ) відрізнялися від аналогічних показників у 1-й та 2-й групах

(див. табл. 2). Вірогідною була лише різниця між пацієнтами 1-ї та 3-ї груп.

Рівень ФНП- $\alpha$  у пацієнтів усіх груп вірогідно перевищував контрольні значення. Показник у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХП достовірно перевищував такий у хворих з ізольованими ХП та ЦД 2 типу (рис. 1).

Наявність ізольованого ХП супроводжувалась різкою активацією апеліну та ФНП- $\alpha$ , що пов'язано зі стимуляцією синтезу білків гострої фази та колагену і розвитком запального процесу у ПЗ. У хворих з поєднаною патологією рівень даного показника був достовірно вищим (див. рис. 1).

Проведений кореляційний аналіз виявив наявність достовірного кореляційного зв'язку між вмістом апеліну, еластази-1 та ФНП- $\alpha$  у всіх групах (рис. 2–7).

Фекальна панкреатична еластаза-1 — це неінвазивний маркер діагностики ХП, за допомогою якого оцінюють ступінь ЗНПЗ. Він також опосередковано характеризує процеси ремоделювання ПЗ, а саме фіброзну та жирову перебудову паренхіми ПЗ. Виявлені обернено пропорційні кореляційні взаємозв'язки між рівнями апеліну та еластази-1 у всіх групах свідчать про здатність цього адипоцитокіну брати участь у процесах ремоделювання ПЗ.

ФНП- $\alpha$  спричиняє формування феномену інсулінорезистентності та абдомінального розподілу жирової клітковини як одного з маркерів синдрому інсулінорезистентності, що підтверджу-

Таблиця 2. Вміст апеліну, еластази-1 та ФНП- $\alpha$  у досліджуваних хворих ( $M \pm m$ )

Показник	ХП (n = 14)	ЦД (n = 15)	ХП + ЦД (n = 20)	Контроль (n = 20)
Апелін, пг/мл	254,5 $\pm$ 18,7**	262,8 $\pm$ 8,3*	310,2 $\pm$ 13,2*	171,0 $\pm$ 8,2
Еластаза-1, мкг/г	155,5 $\pm$ 19,7*	190,9 $\pm$ 3,3*	141,3 $\pm$ 5,9*	204,9 $\pm$ 1,0
ФНП- $\alpha$ , пкг/мл	47,4 $\pm$ 6,0*	38,6 $\pm$ 3,8*	54,4 $\pm$ 5,1*	17,2 $\pm$ 1,2

Примітка. \* Різниця щодо групи контролю статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

\*\* Різниця щодо пацієнтів із ХП та ЦД статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів за ступенем зовнішньосекреторної функції ПЗ

Показник	Рівень еластази-1, мкг/г	ХП (n = 14)	ЦД (n = 15)	ХП + ЦД (n = 20)	Контроль (n = 20)
Тяжкий	< 100	3 (21 %)	0	0	0
Середній	100–150	3 (21 %)	0	15 (75 %)	0
Легкий	150–200	2 (14 %)	13 (87 %)	4 (20 %)	0
Нормальна функція ЗНПЗ	> 200	6 (44 %)	2 (13 %)	1 (5 %)	20 (100 %)

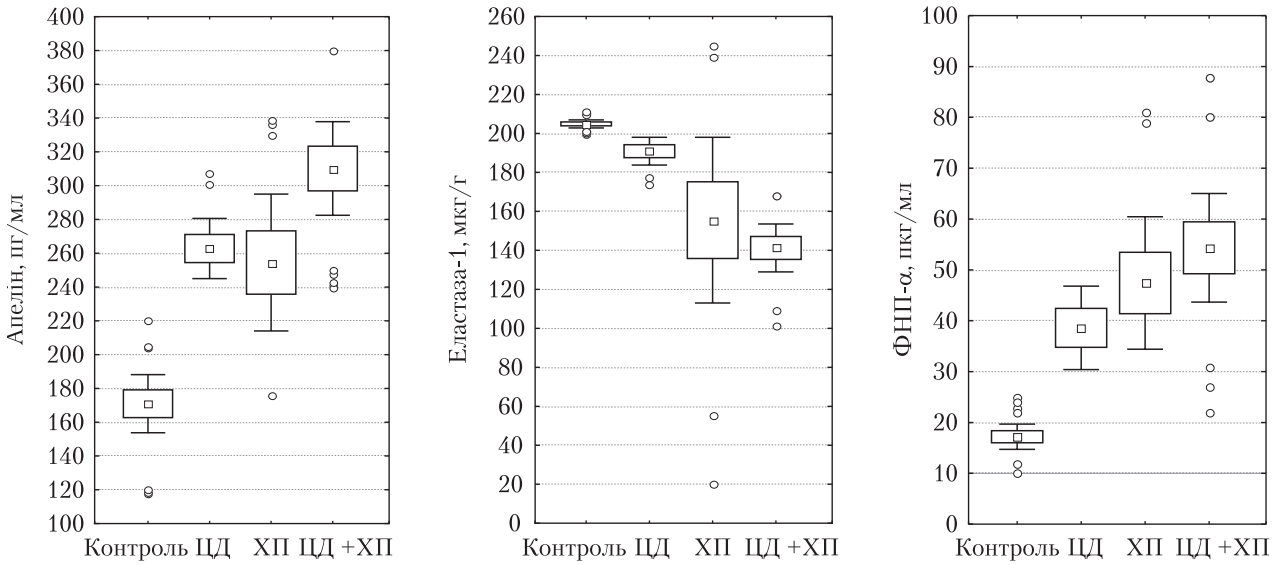


Рис. 1. Вміст апеліну, еластази-1 та ФНП-α

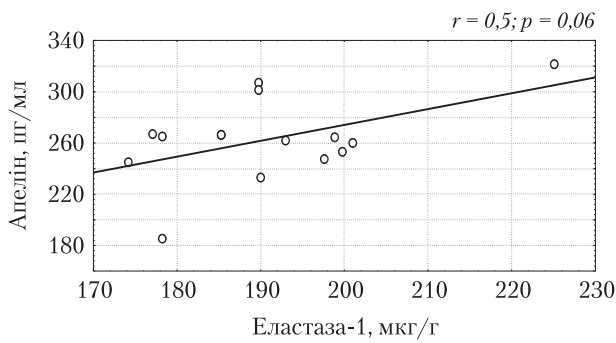


Рис. 2. Діаграма розсіювання вмісту апеліну та еластази-1 у хворих на ЦД 2 типу

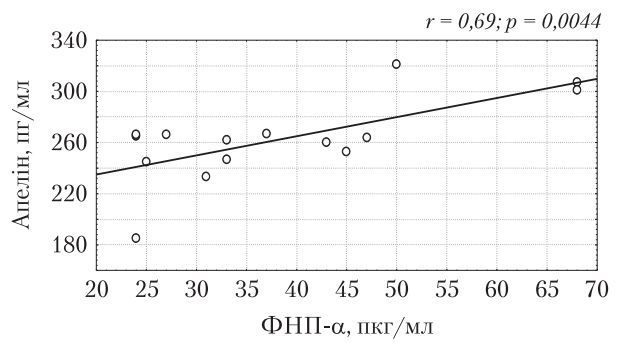


Рис. 3. Діаграма розсіювання вмісту апеліну та ФНП-α у хворих на ЦД 2 типу

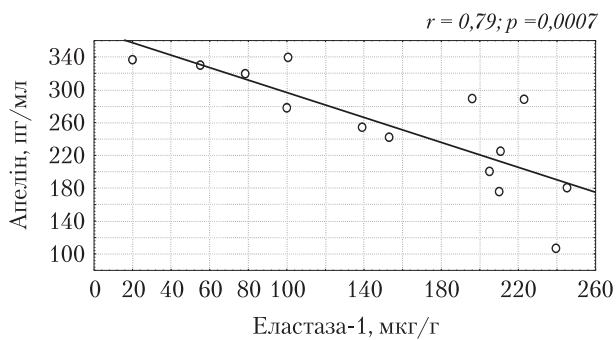


Рис. 4. Діаграма розсіювання вмісту апеліну та еластази-1 у хворих на ХП

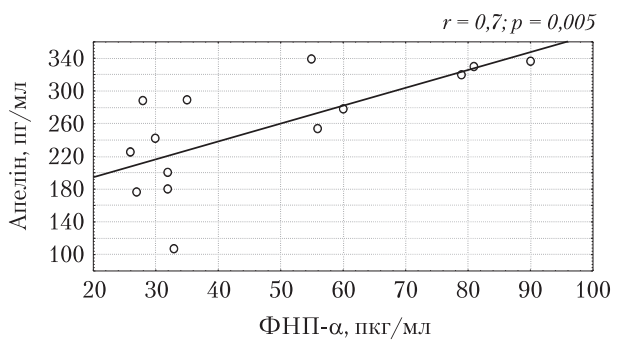


Рис. 5. Діаграма розсіювання вмісту апеліну та ФНП-α у хворих на ХП

ється наявністю сильного кореляційного зв'язку між рівнями ФНП-α та апеліну у групі ізольованого ЦД 2 типу. Це свідчить про метаболічну зумовленість гіперреактивності цитокінової ланки імунорегуляції при цих захворюваннях.

Імовірно, у хворих на ЦД 2 типу додатковим показником виникнення структурно-функціональних змін ПЖ є гіперапелінемія і підвищення вмісту ФНП-α. Високодостовірні кореляційні зв'язки між рівнями апеліну, ФНП-α та елас-

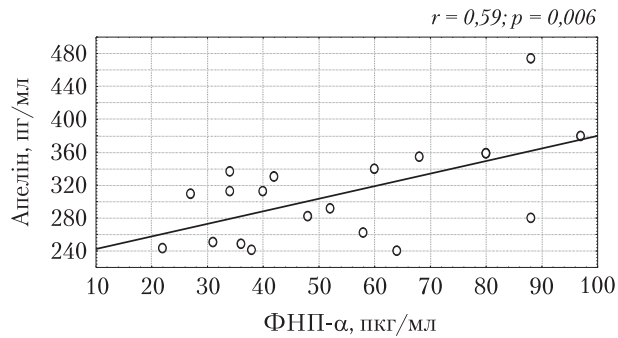


Рис. 6. Діаграма розсіювання вмісту апеліну та ФНП-α у хворих на ХП та ЦД 2 типу

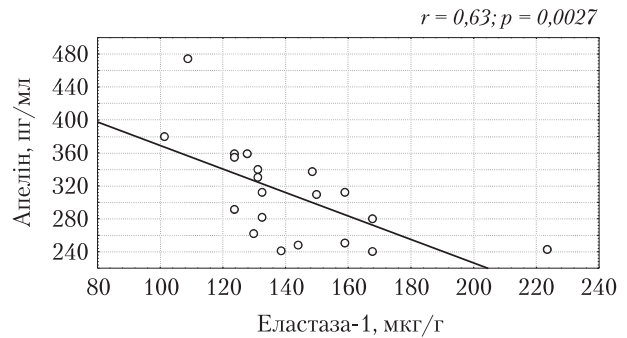


Рис. 7. Діаграма розсіювання вмісту апеліну та еластази-1 у хворих на ХП та ЦД 2 типу

тази-1 у всіх групах хворих можуть свідчити про взаємопотенціувальну роль цих чинників у розвитку ХП.

### Висновки

У хворих з ізольованим ХП наявна помірна гіперапелінемія та виражено підвищений рівень ФНП-α.

У хворих з ізольованим ЦД 2 типу виявлено виражену гіперапелінемію, а рівень ФНП-α підвищувався помірно.

У хворих з поєднаним перебігом ХП та ЦД 2 типу зафіксовано виражену гіперапелінемію, підвищений рівень ФНП-α, середній ступінь ЗНПЗ.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективний напрям — дослідження участі гормонів жирової тканини з різним спектром дії в патогенезі ХП, зокрема при поєднанні з ЦД 2 типу. Вивчення динаміки змін цих показників дасть змогу оптимізувати діагностичні стратегії.

### Список літератури

1. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2011. — 464 с.
2. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников. — 2-е изд., испр. — М.: Физматлит, 2012. — 816 с.
3. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 23—26.
4. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: современный подход / Пер. с англ. Е.З. Демиденко. — М.: Финансы и статистика, 1982. — 198 с.
5. Braganza J.M., Lee S.H., McCloy R.F., McMahon M.J. Chronic pancreatitis // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 1184—1197.
6. Han S., Englander E.W., Gomez G.A. et al. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice // Am. J. Physiol. — Gastrointest. Liver Physiol. — 2013. — Vol. 305. — P. G139—G150.
7. Thrower E.C., Gorelick F.S., Husain S.Z. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26. — P. 484—489.
8. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 1557—1573.

Л. В. Журавлєва, Ю. А. Шеховцова

Харьковский национальный медицинский университет

## Апелин и фактор некроза опухоли α у больных хроническим панкреатитом и с его сочетанием с сахарным диабетом 2 типа

**Цель** — изучить взаимосвязи между концентрациями апелина, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в плазме крови и содержанием фекальной панкреатической эластазы-1 у больных хроническим панкреатитом (ХП), сахарным (СД) диабетом 2 типа и с их сочетанием.

**Матеріали і методи.** Обстежено 49 хворих, із них 22 чоловіки і 27 жінок (середній вік —  $56,77 \pm 1,79$ ) років з ХП, СД 2 типу і з їх поєднанням. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

**Результати.** Встановлено достовірну прямо пропорційну зв'язь між рівнями апеліна і ФНО- $\alpha$  і обернено пропорційною — між вмістом апеліна і фекальною панкреатическою еластазою-1, а також підвищення вмісту цих адипоцитокінів і погіршення екзокринної функції підшлункової залози (ПЖ).

**Висновки.** Підвищення рівня апеліна і ФНО- $\alpha$  в крові, їх пряме взаємодіяння, а також зв'язь цих адипоцитокінів з показателями функціонального стану ПЖ можуть впливати на прогресування патологічного процесу в ПЖ, регулюючи метаболічні порушення в ній у хворих ХП в поєднанні з СД 2 типу.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, апелін, ФНО- $\alpha$ , еластаза-1.

L. V. Zhuravlyova, Yu. O. Shekhovtsova  
Kharkiv National Medical University

## Apelin and tumor necrosis factor $\alpha$ in patients with chronic pancreatitis and combined course of chronic pancreatitis with type 2 diabetes mellitus

**Objective** — to study the relationship between the plasma concentrations of apelin, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and levels of fecal pancreatic elastase-1 in patients with chronic pancreatitis (CP), type 2 diabetes mellitus (DM) and their combination.

**Materials and methods.** The investigation involved 49 patients (22 men and 27 women) mean age  $56.77 \pm 1.79$  years with CP, type 2 DM and their combination. The control group included 20 healthy individuals.

**Results.** The significant correlations between the levels of apelin and TNF- $\alpha$  and negative links between apelin and fecal pancreatic elastase-1 has been established, as well as the increased levels of these adipocytokines, along with the deterioration of the pancreatic exocrine function.

**Conclusions.** The increased blood apelin and TNF- $\alpha$  levels, their direct interaction, and the relationship of these adipocytokines with indicators of the pancreas functional state can affect the progression of the pathological process in the pancreas, regulating metabolic disorders in it in patients with CP and type 2 DM.

**Key words:** chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, apelin, TNF- $\alpha$ , elastase-1.

---

### Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4, ХНМУ  
Тел. (57) 705-66-59

*Стаття надійшла до редакції 2 лютого 2015 р.*