

DOI 10.34883/PI.2021.24.4.009
УДК 616.37-002-06:616.379-008.64

Бабинец Л.С., Галабицкая И.М.

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского
Министерства здравоохранения Украины, Тернополь, Украина

Babinets L., Halabitska I.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Актуальные патогенетические аспекты коморбидности хронического панкреатита и сахарного диабета 2-го типа

Current Pathogenetic Aspects of Comorbidity
of Chronic Pancreatitis and Type 2 Diabetes Mellitus

Резюме

Большинство заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) рассматриваются как состояния, поражающие как экскреторный, так и инкреторный отделы органа, что приводит к развитию хронического панкреатита (ХП) и сахарного диабета 2-го типа (СД-2), которые часто сочетаются.

Цель исследования. Оценить состояние типичных патогенетических синдромов (воспаление, эндотоксикоз, липероксидация, ферментная и неферментная антиоксидантная недостаточность) при коморбидности хронического панкреатита и сахарного диабета 2-го типа.

Материалы и методы. Было обследовано 137 пациентов (112 пациентов с коморбидностью ХП и СД-2 и 25 пациентов с изолированным ХП). Изучали ряд параметров эндотоксикоза, про- и антиоксидантного статуса и липероксидации.

Результаты. Констатированы статистически достоверные более значимые патогенные изменения эндотоксикоза, про- и антиоксидантного статуса и липероксидации при коморбидности ХП и СД-2 по сравнению с таковыми при изолированном ХП.

Было доказано наличие у пациентов с ХП даже в фазе ремиссии активного течения эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов, которое было достоверно более значительным при коморбидности с СД-2.

Обсуждение. Констатированы статистически достоверные более значимые изменения параметров АОЗ при коморбидности ХП и СД-2 в сравнении с изолированным ХП. Доказано достоверное снижение содержания в крови витаминных неферментных антиоксидантов у пациентов с ХП в отношении группы контроля и углубление этого снижения у пациентов с коморбидностью ХП и СД-2 по отношению к таковым у пациентов с изолированным ХП. Это доказало не только снижение способности АОЗ по неферментным антиоксидантам-витаминам, но и углубление трофологической витаминной недостаточности при совместном течении ХП и СД-2 по сравнению с изолированным течением ХП.

Выводы. Было установлено истощение системы комплемента в группах пациентов с ХП и ХП с СД-2, что доказало усложняющую роль СД-2 в защитном потенциале системы комплемента, а также подтвердило предположение о более значимом истощении висцерального пула белка при ХП в коморбидности с СД-2.

Лечение ХП и СД-2 является сложной задачей и должно учитывать влияние на исследованные общие типичные патогенетические синдромы – воспаление, эндотоксикоз, перекисное окисление липидов и недостаточность ферментной и неферментной антиоксидантной защиты – для устранения краткосрочных и предотвращения долгосрочных осложнений.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет 2-го типа, патогенетические синдромы, эндотоксикоз, липероксидация, антиоксидантная недостаточность.

Abstract

Most diseases of the pancreas (P) are considered as conditions that affect both the excretory and endocrine regions of the organ, which leads to the development of chronic pancreatitis (CP) and type 2 diabetes mellitus (DM-2) that are often combined.

Purpose. To assess the state of typical pathogenetic syndromes (inflammation, endotoxycosis, liperoxidation, enzymatic and non-enzymatic antioxidant deficiency) in comorbidity of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. We examined 137 patients (112 patients with comorbidity of CP and DM-2 and 25 patients with isolated CP). Certain parameters of endotoxycosis, pro- and antioxidant status, and liperoxidation were studied.

Results. There were stated statistically significant more important pathogenic changes in endotoxycosis, pro- and antioxidant status, and liperoxidation in comorbidity of CP and DM-2 if compared with those in isolated CP.

It was proved that patients with CP, even in the remission phase, had an active course of EI and LPO, which was significantly more important in comorbidity with DM-2.

Discussion. Statistically significant more important changes of the AOD parameters were found in the comorbidity of CP and T2DM in comparison with isolated CP. They proved a significant decrease of vitamin non-enzymatic antioxidants in the blood in patients with CP in relation to the control group and deepening of this decrease in patients with comorbidity of CP and DM-2 in relation to those in patients with isolated CP. This proved not only the decrease of the ability of AOD on non-enzymatic antioxidants-vitamins, but also deepening of trophological vitamin deficiency in the joint course of CP and DM-2 if compared with the isolated course of CP.

Conclusion. Depletion of the complement system in the groups of patients with CP and CP plus DM-2 was revealed, which proved the complicating role of DM-2 on the protective potential of the complement system and confirmed the assumption of a more significant depletion of the visceral protein pool in CP in comorbidity with DM-2.

Treatment of CP and type 2 DM is a difficult task and should take into account the effect on the investigated common typical pathogenetic syndromes – inflammation, endotoxycosis, lipid peroxidation, and deficiency of enzymatic and non-enzymatic antioxidant protection – to solve short-term complications and prevent long-term ones.

Keywords: chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, pathogenetic syndromes, endotoxycosis, liperoxidation, antioxidant deficiency.

■ ВВЕДЕНИЕ

Большинство заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) рассматриваются как состояния, поражающие как экскреторный, так и инкреторный отделы органа, что приводит к развитию хронического панкреатита (ХП) и сахарного диабета 2-го типа (СД-2), которые часто сочетаются [1].

Проблема коморбидности и полиморбидности таких пациентов остается чрезвычайно актуальной, поскольку создает дополнительные трудности при установлении диагноза и проведении адекватной терапии, учитывая тесные этиопатогенетические звенья этих состояний, которые приводят к ухудшению качества жизни пациентов, увеличение затрат на диагностику и лечение, увеличение частоты и продолжительности пребывания пациентов в стационаре [2, 3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние типичных патогенетических синдромов (воспаление, эндотоксикоз, липероксидация, ферментная и неферментная антиоксидантная недостаточность) при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронического панкреатита.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 137 пациентов (112 пациентов с коморбидностью ХП и СД-2 и 25 пациентов с изолированным ХП), находившихся на амбулаторном лечении в Тернопольском центре первичной медико-социальной помощи в течение 2019–2020 гг. Средний возраст пациентов составил $59,43 \pm 7,41$ года (от 29 лет до 81 года): ХП и СД-2 – $57,76 \pm 5,81$ года, ХП – $58,23 \pm 5,44$ года. Женщин было 70 (51,09%), а мужчин – 67 (48,91%). ХП и СД-2: женщин – 57 (50,89%), мужчин – 55 (49,11%); ХП: женщин – 13 (52,00%), мужчин – 12 (48,00%). Контрольную группу составили 30 здоровых людей. Критериями исключения были онкологические заболевания, острые хронические патологии жизненно важных органов и их обострения, СД-1, активные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вирусные гепатиты и циррозы печени, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, муковисцидоз. Продолжительность коморбидности ХП и СД-2 колебалась от 1 до 27 лет, средняя продолжительность составляла $9,89 \pm 2,68$ года.

Материалы клинического исследования были рассмотрены на заседании комиссии биоэтики Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского (протокол № 60 от 01.09.2020). Работа проводилась в соответствии с Кодексом этики Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информационное согласие об участии в исследовании.

Диагноз СД-2 верифицировали по приказу Министерства здравоохранения Украины от 21.12.2012 № 1118 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при сахарном диабете 2 типа». Диагноз ХП устанавливали по клинико-статистической классификации, предложенной ГУ «НИИ гастроэнтерологии НАМН Украины» 2003 г., а также в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины от 10.09.2014 № 638 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при хроническом панкреатите».

Изучали ряд параметров эндогенной интоксикации (ЭИ). Индекс ЭИ (ИЭИ) определяли по методу универсальной адсорбционной способности эритроцитов. Также оценивали уровни среднемолекулярных пептидов (СМП) СМП-1 и СМП-2: изучали оптическую плотность сыворотки

крови при длинах волн 254 и 280 нм, определяя таким образом содержание соответственно тех СМП, в составе которых есть ароматические аминокислоты, и тех, которые их не содержат. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом селективной преципитации в 3,75% этиленгликоля с последующим фотометрированием. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценили по содержанию малонового альдегида (МА), определяя его в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Исследовали ряд параметров антиоксидантной защиты (АОЗ). Глутатион свободный (ГС) определяли в реакции с п-меркурбензоатом натрия. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли в реакции нитротетразолием. Активность каталазы определяли в реакции расщепления субстрата H_2O_2 . Определение содержания церулоплазмينا (ЦП) проводили, учитывая его исключительную способность окислять п-фенилэндиамин дигидрохлорид. Содержание витамина С в плазме крови определяли по методу Фармера. Уровень токоферола и ретинола определяли спектрофотометрическим методом.

Соответствие распределения данных клинического исследования закону нормального распределения проверяли тестом Колмогорова – Смирнова. Для описания данных при нормальном распределении использовали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку ($M \pm m$). Поскольку полученные в результате клинического исследования данные имели отклонения от нормального распределения вариационного ряда, для сравнения групп нами были использованы непараметрические методы статистики – U-критерий Манна – Уитни (для независимых групп). Применяли программно-математический комплекс для персонального компьютера Microsoft Excel 2016 (Microsoft) и компьютерные программы для статистического анализа и обработки данных «STATISTICA® 8.0».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования провели сравнительный анализ некоторых параметров ЭИ, перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также состояния систем АОЗ (данные представлены в таблице).

Было доказано наличие даже в фазе ремиссии ХП активного течения ЭИ и ПОЛ, которое было статистически достоверно более значительным при коморбидности ХП с СД-2 ($p < 0,05$).

В ходе исследования были установлены статистически достоверные изменения параметров АОЗ при коморбидности ХП и СД-2 в сравнении с таковыми при изолированном ХП: ослабление ферментного звена АОЗ по уровням СОД и каталазы, а также неферментного звена – по уровню ГС, которые суммарно отражают состояние глутатионового звена АОЗ.

Было также доказано достоверное снижение содержания в крови витаминных неферментных антиоксидантов у пациентов с ХП по сравнению с таковыми группы контроля и углубление этого снижения у пациентов с коморбидностью ХП и СД-2 к таковым группы изолированного ХП ($p < 0,05$). Это доказало не только снижение способности АОЗ по уровням неферментных антиоксидантов-витаминов, но и углубление трофологической витаминной недостаточности при совместном течении ХП и СД-2 по сравнению с изолированным ХП.

Сравнительный анализ параметров эндотоксикоза, про- и антиоксидантной защиты при ХП в зависимости от наличия сопутствующего СД-2

Comparative analysis of the parameters of endotoxikosis, pro- and antioxidant protection in CP depending on the presence of the concomitant DM-2

Параметр ЭИ, ПОЛ-АОЗ	Группа контро- ля (n=30)	Пациенты с ХП (n=25)	Пациенты с ХП и СД-2 (n=112)	P ₁	P ₂	P ₃
ИЕИ, %	27,25±1,22	49,76±2,13	58,57±1,14	<0,05	<0,05	<0,05
СМП-1	334,11±2,64	438,87±21,14	568,77±18,23	<0,05	<0,05	<0,05
СМП-2	147,53±1,23	206,38±10,23	279,75±7,77	<0,05	<0,05	<0,05
МА, мкмоль/л	2,81±0,095	5,36±0,15	5,67±0,15	<0,05	<0,05	<0,05
ЦИК, усл. ед.	64,19±1,65	104,26±1,23	129,76±1,46	<0,05	<0,05	<0,05
ГС, мкмоль/л	60,51±2,13	58,19±2,12	52,23±0,77	>0,05	<0,05	<0,05
СОД, усл. ед.	62,15±2,85	44,77±1,17	40,94±0,54	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, %	17,48±0,87	16,11±0,39	13,55±0,11	>0,05	<0,05	<0,05
ЦП, мг/л	245,60±2,61	305,11±8,77	341,72±9,47	<0,05	<0,05	<0,05
Аскорбиновая кислота, мг/л	10,26±0,25	5,28±0,29	4,25±0,17	<0,05	<0,05	<0,05
Токоферол, мкмоль/л	113,04±0,24	71,11±5,67	68,18±2,57	<0,05	<0,05	<0,05
Ретинол, мкмоль/л	1,61±0,02	1,58±0,09	0,95±0,15	>0,05	<0,05	<0,05
Комплемент (СН50), гем. ед.	289,30±4,91	165,23±2,21	145,84±2,77	<0,05	<0,05	<0,05

Примечания: p₁ – достоверность различий параметров пациентов с ХП с такими в группе контроля; p₂ – достоверность различий параметров пациентов с ХП и СД-2 с такими в группе контроля; p₃ – достоверность различий параметров пациентов с ХП и СД-2 с такими в группе изолированного ХП.

Было установлено истощение системы комплемента в группах пациентов с ХП и ХП с СД-2, что доказало усложняющую роль СД-2 в защитном потенциале системы комплемента, а также подтвердило предположение о более значимом истощении висцерального пула белка при ХП при коморбидности с СД-2. На основании полученных данных можно говорить о предикторной роли хронического неспецифического воспалительного процесса в ходе ХП и углублении проявлений трофологической недостаточности у обследуемых пациентов.

Была установлена также активация ЦП (p<0,05), что можно объяснить наличием определенных резервов АОЗ даже у таких коморбидных пациентов. Статистически значимый рост содержания ЦП при ХП в отношении такового группы контроля и особенно при сопутствующем СД-2 по сравнению с таковым группы изолированного ХП можно объяснить также активностью торпидного воспаления и эндотоксикоза даже в фазе ремиссии ХП.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Важным результатом проведенного исследования является установление того, что коморбидность ХП и СД-2 значительно ухудшает состояние пациента и способствует прогрессированию обеих коморбидных патологий по параметрам эндотоксикоза, про- и антиоксидантного статуса. Пациенты с такой коморбидностью входят в группу

риска по возможному развитию труднопрогнозируемых осложнений. В большинстве клинических испытаний пациентов с коморбидностью ХП и СД-2 обычно исключают, хотя на практике это сделать невозможно [4]. Лечение коморбидности ХП и СД-2 является сложной задачей, и оно требует мультидисциплинарного подхода, ведь необходимо учитывать особенности лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) и хронической гипергликемии с учетом наличия патогенетических проявлений воспаления, эндотоксикоза, оксидативного стресса и ослабления систем АОЗ [5].

Анализ литературы убедительно доказывает, что взаимосвязь между ХП и СД-2 достаточно сложная. Все патологические процессы при СД-2 вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование ХП, и наоборот [6]. Полиморбидность ХП и СД-2 имеет причинно-следственный характер, учитывая развитие на фоне диабета сначала функциональных, а затем и органических нарушений ПЖ, в том числе основанных на установленных в ходе исследования воспалительных явлениях признаках ЭИ, ПОЛ и ослабления АОЗ [7]. На основании проанализированных данных научной литературы и собственного исследования можно констатировать, что проблема функционального и органического поражения ПЖ у пациентов с СД-2 недостаточно изучена [8]. Перспективы дальнейших исследований заключаются в расширении понимания изменений в ПЖ на фоне сахарного диабета 2-го типа и разработке схем диагностики и медикаментозной терапии сочетанного течения СД-2 и ХП. Лечение сочетанного течения ХП и СД-2 является сложной задачей и должно учитывать влияние на исследованные общие типичные патогенетические синдромы – воспаление, эндотоксикоз, перекисное окисление липидов и недостаточность ферментной и неферментной АОЗ – для устранения краткосрочных и предотвращения долгосрочных осложнений.

■ ВЫВОДЫ

1. Было доказано наличие у пациентов с ХП даже в фазе ремиссии активного течения ЭИ и ПОЛ, которое было достоверно более значительным при коморбидности с СД-2.
2. Констатированы статистически достоверные более значимые изменения параметров АОЗ при коморбидности ХП и СД-2 в сравнении с изолированным ХП. Доказано достоверное снижение содержания в крови витаминных неферментных антиоксидантов у пациентов с ХП в отношении группы контроля и углубление этого снижения у пациентов с коморбидностью ХП и СД-2 по отношению к таковым у пациентов с изолированным ХП. Это доказало не только снижение способности АОЗ по неферментным антиоксидантам-витаминам, но и углубление трофологической витаминной недостаточности при совместном течении ХП и СД-2 по сравнению с изолированным течением ХП.
3. Было установлено истощение системы комплемента в группах пациентов с ХП и ХП с СД-2, что доказало усложняющую роль СД-2 в защитном потенциале системы комплемента, а также подтвердило предположение о более значимом истощении висцерального пула белка при ХП в коморбидности с СД-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ali O. (2013) Genetics of type 2 diabetes. *World J. Diabetes*, no 4, pp. 114–123.
2. Babinets L.S., Halabitska I.M., Kotsaba Y.Y. (2018) The effect of the proteolysis system activity on the trophological status of patients with osteoarthritis and exocrine insufficiency of the pancreas. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, no 71 (2 pt 1), pp. 273–276.
3. Babinets L.S., Halabitska I.M. (2021) Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor*, no 70 (2), pp. 62–64.
4. Babinets L.S., Halabitska I.M. (2020) Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor*, no 69 (1), pp. 7–10.
5. Babinets L.S., Halabitska I.M., Borovyk I.O., Redkva O.V., Sasyk H.M. (2020) The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiadomosci lekarskie*, no 73 (10), pp. 2238–2240.
6. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., Fernandes J.D.R., Ohlrogge A., Malanda B. (2018) IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.*
7. Duggan S.N., O'Sullivan M., Hamilton S., Feehan S.M., Ridgway P.F., Conlon K.C. (2012) Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas*, no 41 (7), pp. 1119–1124.
8. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., MacNaughton D., O'Keefe S.J.D., Conlon K.C. (2014) High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, no 12 (2), pp. 219–228.

Подана/Submitted: 27.07.2021

Принята/Accepted: 10.08.2021

Контакты/Contacts: lilyababinets@gmail.com; irynkagal@gmail.com