

УДК 616.37 002.2 036:616 056.52

¹Губергриц Н. Б., ²Бондаренко О. А.**ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ СТАТУС ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ**¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина;²Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, Украина

Изучены показатели адениловой системы у больных хроническим панкреатитом на фоне ожирения. Установлены существенные нарушения со стороны системы адениновых нуклеотидов, которые характеризуются снижением концентрации АТФ в крови при компенсаторном увеличении содержания АДП и АМФ и падении энергетического заряда эритрона. После завершения лечения и достижения клинической ремиссии, несмотря на положительную динамику изученных показателей, не происходило полной нормализации энергетического метаболизма.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, адениловая система, патогенез, лечение.

¹N. B. Gubergrits, ²O. A. Bondarenko**ENERGY STATUS OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS ASSOCIATED WITH OBESITY**¹Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine;²Lviv National Medical University n. a. D. Galitsky, Ukraine

The indices of the adenine nucleotide system were investigated in patients with chronic pancreatitis associated with obesity. Significant disturbances of the adenine nucleotide system such as decrease in ATP concentration in the blood in the ADP and AMP compensatory increase and decrease in erythron energetic index were revealed. After therapy and clinical remission complete normalization of energetic metabolism was not served in spite positive dynamics of the studied indexes.

Key words: chronic pancreatitis, obesity, adenyn's nucleotids system, pathogenesis, treatment.

Введение. Ожирение и метаболический синдром (МС) - пандемия XXI века. Ожирение сейчас рассматривают как глобальную эпидемию неинфекционного характера, причем все чаще оно развивается у детей и подростков. В настоящее время на нашей планете более 15,0% населения имеет избыточную массу тела. Ожирение опасно тем, что значительно ухудшает здоровье населения. Причем, оно может быть причиной сердечно-сосудистых, неврологических, кожных, психических заболеваний, патологии опорно-двигательного аппарата, то есть ожирение - это междисциплинарная проблема. В то же время, ожирение может быть не только алиментарно-конституциональным или связанным с

малоподвижным образом жизни, но и обусловленным эндокринными нарушениями, приемом некоторых лекарственных препаратов. Ожирение может провоцировать развитие разных заболеваний органов пищеварения: неалкогольного стеатогепатита, желчно-каменной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональных нарушений пищеварительного тракта и др. [4].

Связь ожирения и МС с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ), в т. ч. с хроническим панкреатитом (ХП), изучена недостаточно. Этой проблеме посвящены лишь единичные работы, результаты которых противоречивы. Лечение ХП на фоне ожирения до настоящего времени практически не разработано.

Ожирение и МС отягощают течение острого панкреатита (ОП). Оно ассоциировано с развитием полиорганной недостаточности, местных осложнений, более длительным пребыванием в стационаре, способствует более высокой летальности. Ожирение повышает частоту шока, почечной и легочной недостаточности. Ожирение считают надежным прогностическим предиктором тяжелого течения ОП, развития местных и системных осложнений [3].

Сформулированы пять гипотез, объясняющих возможные механизмы и возможную роль ожирения при ОП [14]. Во-первых, печеночная дисфункция, имеющая место при ожирении и неалкогольной жировой болезни печени, может приводить к развитию системного воспалительного ответа. Выживаемость при ОП коррелирует с выраженностью стеатоза печени. Во-вторых, у больных с ожирением снижена микроциркуляция в ПЖ, что повышает риск ишемии органа. Кроме того, ожирение выраженной степени приводит к дыхательной недостаточности и соответствующей гипоксемии [14]. Следующая гипотеза состоит в том, что некроз и воспаление часто локализируются в жировой ткани. Когда количество жира в ПЖ при ожирении увеличивается, то и тяжесть некроза и воспаления при ОП могут соответственно возрастать [14], т. к. у пациентов с ожирением повышен воспалительный ответ в ПЖ. Некоторые авторы считают, что ожирение как таковое провоцирует состояние хронического латентного воспаления. Обоснована и еще одна гипотеза. При панкреатите на фоне ожирения происходят изменения в продукции адипокинов с развитием системного воспалительного ответа. Действительно, по мнению А. С. Evans et al. (2010) [13] дисбаланс адипокинов при ожирении с преимущественной продукцией лептина приводит к развитию тяжелого ОП. Возможно, что воспаление парапанкреатической жировой ткани при панкреатите может способствовать поддержанию процессов в ПЖ и приводить к более тяжелому течению панкреатита. Риск бактериальных осложнений пропорционален увеличению объема

парапанкреатической клетчатки [14]. Соответственно, больные со значительным количеством интра- и парапанкреатической жировой клетчатки более склонны к развитию местных осложнений после хирургических вмешательств. Экспрессия цитокинов в жировой ткани выше у больных с ожирением, чем у худощавых пациентов [12]. При ожирении экспрессия цитокинов выше в висцеральном, чем в подкожном жире. Цитокины продуцируются преимущественно макрофагами, расположенными в стромально-сосудистой фракции жировой ткани [12]. Т. е., увеличение объема и перипанкреатической и интрапанкреатической жировой ткани с наличием в ней воспалительных клеток может объяснить высокую частоту тяжелого ОП, панкреонекроза у больных с ожирением. Снижение массы тела оптимизирует цитокиновый профиль жировой ткани, способствуя увеличению экспрессии противовоспалительных факторов, таких как ИЛ-10 и ИЛ-1-га [12]. Аналогично этому, висцеральный жир у больных с воспалительными заболеваниями кишечника также является источником воспалительных факторов. Эти гипотезы объясняют связь между тяжестью ОП, выраженностью стеатоза (оценка при компьютерной томографии по шкале Хаунсфильда) и индексом тяжести по результатам компьютерной томографии ($p < 0,03$) [15].

Стеатоз ПЖ ухудшает течение и ХП [3]. Это объясняют нарушением соотношения продукции различных адипоцитокинов [11].

Следует признать, что особенности патогенеза панкреатитов на фоне ожирения до конца не ясны, т. е., безусловно, необходимо продолжить научные исследования в этом направлении для "выхода" на рациональное лечение.

Целью работы было изучение показателей адениловой системы (АС) крови больных ХП, в сочетании с ожирением в динамике общепринятого лечения.

Материалы и методы исследования.

Было обследовано 60 больных ХП в сочетании с ожирением, в возрасте от 24 до 57 лет, из них 32 мужчины (53,3%) и 28 женщин (46,7%). Диагноз ХП был установ-

лен в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения, которые официально приняты в Украине, на основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального (сонография органов брюшной полости) исследования. Ультрасонографическими критериями ХП считали нечеткость контуров ПЖ, уплотнение и неоднородность ее ткани, наличие эхопозитивных и эхонегативных сигналов, изменение диаметра главного протока железы, наличие очагов фиброза в паренхиме ПЖ и др. [1].

Диагноз ожирения устанавливался по данным анамнеза и результатам клинического обследования. При этом определяли индекс массы тела (ИМТ), который был предложен Международной группой по изучению ожирения [4]. Известно, что ИМТ - это соотношение массы тела больного (в килограммах) к квадрату роста пациента (в метрах). По данным Международной группы по изучению ожирения, нормальные значения ИМТ должен быть в диапазоне от 18,5 до 24,9 кг/м²; ожирение I степени констатируют при показателях ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м²; ожирение IIa степени - при значениях ИМТ от 30,0 до 34,0 кг/м²; IIb степени - при значениях ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м² и патологическое ожирение III степени - при ИМТ 40,0 кг/м² и больше [8]. В соответствии с этими градациями среди обследованных нами больных ХП на фоне ожирения были выявлены 28 (46,7%) пациентов с ожирением IIa степени, 26 (43,3%) пациентов с ожирением IIb степени и 6 (10,0%) пациентов с ожирением III степени.

Все обследованные больные получали общепринятое лечение обострения ХП (диета № 5п, ферментные препараты, спазмолитики, блокаторы протонной помпы, дезинтоксикационная инфузионная терапия, при необходимости антибактериальные средства) [9] и диетотерапию ожирения [4, 6].

Для реализации цели работы нами анализировались показатели адениловой системы, а именно аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинмонофосфат (АМФ) в гомогенате эритроцитов

периферической крови методом тонкослойной хроматографии [7]. Подсчитывали энергетический заряд эритрона (ЭЗЭ) как соотношение АТФ/(АДФ+АМФ) [2]. Изучение показателей адениловой системы проводили до начала и на момент завершения лечения.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере Intel Pentium Core 2 Duo 3,0 методом одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTAT - Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science); при этом учитывали особенности использования статистических методов в медико-биологических исследованиях [10]. Статистическая значимость различий полученных данных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, критический уровень p при проверке статистических гипотез составил 0,05.

Результаты и их обсуждение.

При проведении биохимического обследования больных ХП на фоне ожирения установлено, что в большинстве случаев до начала лечения выявлялись существенные сдвиги со стороны показателей адениловой системы, из которых наибольшую значимость имело существенное снижение содержания АТФ в крови обследованных больных. У обследованных пациентов уровень других макроэргических соединений (АДФ и АМФ) в большинстве случаев компенсаторно повышался, то есть формировался дисбаланс разных адениловых нуклеотидов. Результаты обследования больных ХП на фоне ожирения до начала общепринятого лечения и на момент выписки из стационара приведены в таблице.

Из таблицы видно, что до начала лечения у обследованных больных ХП в сочетании с ожирением имеет место четко выраженное снижение содержания АТФ в гемолизате венозной крови у больных - в среднем до $481,0 \pm 6,3$ мкмоль/л, т. е. в 1,35 раза по сравнению с соответствующим показателем у здоровых ($P < 0,01$). При этом одновременно отмечается увеличение уровня АДФ - в среднем в 1,25 раза ($P < 0,05$). К началу проведения лечения у

Таблица
Показатели АС у больных ХП в сочетании с ожирением в динамике лечения (M±SD)

Показатели АС	Норма	Период наблюдения		P ₂
		до лечения (n=60)	после лечения (n=60)	
АТФ, мкмоль/л	650,0±12,3	481,0±13,7 P ₁ <0,001	532,0±14,6 P ₁ <0,01	<0,01
АДФ, мкмоль/л	232,0±11,4	290,0±12,4 P ₁ <0,05	246,0±12,7 P ₁ >0,05	=0,05
АМФ, мкмоль/л	53,0±9,1	96,0±11,5 P ₁ <0,001	71,0±13,9 P ₁ <0,05	<0,05
ЭЗЭ	2,28±0,11	1,25±0,09 P ₁ <0,001	1,68±0,09 P ₁ <0,01	<0,01

Примечание: P₁ - статистическая значимость различий относительно нормы; P₂ - статистическая значимость различий между показателями до начала и по завершению общепринятого лечения.

всех обследованных пациентов отмечено увеличение концентрации АМФ в крови в среднем до 96,0±3,7 ммоль/л, то есть в 1,81 раза (P>0,05). Вероятно, повышение концентрации этого адениннуклеотида в крови было компенсаторным и связано с существенным снижением уровня АТФ в крови, что в процессе утилизации этого основного макроэргического соединения распадается до АДФ [2]. Интегральный показатель ЭЗЭ был снижен к началу проведения лечения в среднем в 1,82 раза (P<0,01). Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о нарушении со стороны адениновой системы, которые прежде всего характеризуются снижением содержания в крови основного макроэргического соединения (АТФ) на фоне умеренного роста содержания в гомогенате эритроцитов АДФ и АМФ.

При повторном биохимическом обследовании по завершению курса лечения с использованием общепринятой терапии обследованных нами больных было установлено, что у пациентов имела место тенденция к повышению уровня АТФ: содержание указанного макроэргического соединения в гомогенате эритроцитов увеличилось и достигло уровня 532,0±6,0 мкмоль/л. Однако данный показатель оставался в среднем в 1,22 раза ниже нормы (P<0,01), т. е. при применении

общепринятого лечения не происходило полной нормализации содержания АТФ в крови. Уровень АДФ на момент завершения лечения достоверно от нормы не отличался (P>0,05). Концентрация АМФ в гомогенате эритроцитов обследованных нами больных при общепринятом лечении также имела тенденцию к снижению по сравнению с ее исходным повышенным уровнем. В среднем данный показатель снижался до 71,0±3,5 мкмоль/л, но при этом на момент завершения лечения с применением общепринятых методов оставался в среднем в 1,34 раза выше нормы. ЭЗЭ как интегральный показатель, который характеризует состояние энергообеспечения органов и тканей, у больных ХП на фоне ожирения, при лечении больных общепринятыми препаратами, имел тенденцию к повышению. В среднем данный показатель достиг 1,67±0,06, но при этом, однако, на момент завершения лечения оставался в 1,36 раза ниже нормы (P<0,01); то есть в ходе лечения полного восстановления данного показателя не происходило.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при лечении больных ХП на фоне ожирения с помощью общепринятых средств имеет место улучшение показателей АС, однако по завершению курса лечения как уровень АТФ в крови, так и показатель ЭЗЭ, который характеризует энергообеспечение органов и тканей, остается на уровне, сниженном по сравнению с нормой. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о целесообразности и перспективности применения в комплексной терапии больных ХП на фоне ожирения препаратов, которые способствуют возобновлению метаболического гомеостаза, в частности состояния АС, который будет способствовать повышению эффективности лечения этих пациентов.

Выводы.

1. У больных ХП в сочетании с ожирением до начала проведения лечения установлены существенные сдвиги со стороны АС, которые характеризуются существенным снижением содержания АТФ в гомогенате эритроцитов периферической крови и компенсаторным увеличением уровня АДФ и АМФ. При этом интег-

ральный показатель ЭЗЭ был уменьшен в среднем в 1,82 раза, что свидетельствует о значительном снижении энергообеспечения органов и тканей и в целом о формировании клинико-биохимического синдрома гипоэнергетизма.

2. На момент завершения лечения обострения ХП на фоне ожирения с использованием общепринятых терапевтических средств установлено наличие тенденции к улучшению показателей АС, однако при этом в большинстве случаев не отмечается полного восстановления показателей этой системы.
3. Исходя из результатов исследования, можно считать целесообразным проведение анализа эффективности включения в комплекс лечебных средств у больных ХП на фоне ожирения метаболически активных препаратов, которые могут способствовать восстановлению энергетического обмена, в частности положительно влияют на состояние системы адениновых нуклеотидов.

Перспективы исследования состоят в разработке эффективной дифференцированной тактики лечения ХП в сочетании с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б. Практична панкреатология / Н.Б. Губергриц, С.В. Скопиченко. - Донецк : Лебедь, 2007. - 244 с.
2. Мушкамбаров Н.Н. Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ : в 3 т. / Н.Н. Мушкамбаров. - М. : Химия, 1998. [2-е изд.]. - 2 т.
3. Ожирение и болезни поджелудочной железы / И.В. Маев, А.Б. Москалева, Е.А. Сальникова, Ю.А. Кучерявый // Consilium medicum. - 2008. - Прил. Гастроэнтерология, №1. - С. 24-29.
4. Ожирение : руководство для врачей / Е.Н. Андреева [и др.] ; под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М. : Мед. информ. агентство, 2004. - 456 с.
5. Передерий В.Г. Возможные механизмы развития неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Вестник клуба панкреатологов. - 2011. - №1. - С. 9-11.
6. Потемкин В.В. Лечение ожирения / В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая // Рус. мед. журн. - 2008. - №2. - С. 52-56.
7. Рубин В.И. Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования : пособие для врачей-лаборантов / В.И. Рубин, Н.Б. Захарова, Н.И. Целик. - Саратов, 1992. - 32 с.
8. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // Сучасна гастроэнтерология. - 2002. - №4. - С. 4-12.
9. Хронический панкреатит: классификация, диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и ферментного восполнения / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.В. Сергеев, Е.Г. Бурдина // Медицинский совет. - 2011. - №3-4. - С. 94-100.
10. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - [2-е изд., доп.]. - СПб. : ВМедА, 2005. - 292 с.
11. Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice / T. Yamada [et al.] // J. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 45, No 7. - P. 742-749.
12. Clement K. Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue / K. Clement, D. Langin // J. Intern. Med. - 2007. - Vol. 262. - P. 422-430.
13. Evans A.C. Obesity and the risk of severe acute pancreatitis / A.C. Evans, G.I. Papachristou, D.C. Whitcomb // Minerva Gastroenterol. Dietol. - 2010. - Vol. 56, No 2. - P. 169-179.
14. Frossard J.-L. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis / J.-L. Frossard, P. Lescuyer, C.M. Pastor // World. J. Gastroenterol. - 2009. - Vol. 15, No 42. - P. 5260-5265.
15. Smits M.M. The clinical significance of pancreatic steatosis / M.M. Smits, E.J.M. van Geenen // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2011. - Vol. 8. - P. 169-177.