

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Дроздов В. Н., Березина О. И., Винокурова Л. В., Нилова Т. В.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось определение клинического значения уровня оксида азота (NO) в крови и моче у больных хроническим панкреатитом в зависимости от стадии заболевания и наличия осложнений. Обследовано 72 больных ХП. У всех больных ХП определялись метаболиты оксида азота по методу В. А. Метельской, 2005.

Получены достоверные различия в содержании NO между группами с осложненным и неосложненным ХП. Наиболее высокие показатели уровня оксида азота выявлены у больных с панкреатической гипертензией, которая сопровождается упорным болевым синдромом и относительно высоким уровнем амилазы в крови (повышение амилазы в 3–4 раза по сравнению с нормой). У больных ХП после хирургического лечения выявлена тенденция к снижению показателей уровня NO, а также уменьшение болевого синдрома и активности амилазы в крови. Поэтому уровень NO в крови может быть дополнительным критерием при решении вопроса о хирургическом лечении.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, содержание метаболитов NO, хирургическое лечение.

SUMMARY

72 patients with chronic pancreatitis were investigated. The levels of nitrogen oxide in the blood and urine were examined in the patients with chronic pancreatitis depend on the disease's stage and its complications. The nitrogen oxide metabolites were determined to all patients (by method of V. A. Metelskaya, 2005). The trustworthy differences of NO levels were revealed depend on the chronic pancreatitis complications presence. The patients with the pancreatic hypertension due to pancreatic calcinosis, that was accompanied persistent painful syndrome and relatively high blood amylase level (amylase increase 3–4 times in comparison with its normal level) were demonstrated the high NO levels. The tendency to the lowering of level NO and painful syndrome with blood amylase activity reduce were revealed in the patients with surgical treatment of the complicated chronic pancreatitis. The lowering of the painful syndrome and the blood amylase activity follow to normalisation of pancreatic juice outflow and reduce of the inflammation in parenchyma pancreas.

So, the revealed connection increase of NO level and pancreatic inflammation may be the additional criterions for the surgical treatment of such patients.

Kew words: pancreas, chronic pancreatitis, NO metabolites level, surgical treatment, pancreatic inflammation.

Вопросы диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП) представляют одну из труднейших проблем в современной гастроэнтерологии. Большинство исследователей рассматривают ХП как прогрессирующее заболевание с повторяющимися обострениями хронического воспаления, развитием фиброза и склероза, приводящего к замещению секреторных клеток железы соединительной

тканью и развитию экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы [2].

В развитии и течении ХП важная роль принадлежит воспалительной реакции, регулируемой серотонином, ацетилхолином и цитокинами. Она может способствовать формированию деструктивных процессов в поджелудочной железе (ПЖ), развитию фиброза [1].

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ				
Группы	Кол-во больных	Возраст	Женщин	Мужчин
Неосложненный	31 (43,05 ± 5,8%)	48,37 ± 1,75	6 (8,33 ± 9,6%)	25 (34,72 ± 6,3%)
Осложненный, в том числе:	41 (56,94 ± 5,8%)	47,38 ± 9,69	7 (9,72 ± 4,3%)	34 (47,22 ± 6,6%)
— кисты ПЖ	22 (53,65 ± 7,8%)	46,8 ± 2,36	5 (6,94%)	17 (23,61%)
— кальцинаты	16 (39,02 ± 7,6%)	44,25 ± 2,0	2 (2,77%)	14 (19,44%)
— панкреатическая гипертензия	13 (31,7 ± 7,3%)	43,53 ± 2,6	2 (2,77%)	11 (15,27%)
— псевдотуморозный	6 (14,6 ± 5,5%)	48,5 ± 3,2	1 (1,38%)	5 (6,94%)
После хирургического лечения ХП, в том числе:	18 (25 ± 5,1%)	46,27 ± 1,9	2 (2,77%)	16 (22,22%)
— дренирующие операции	13 (18,05 ± 10,6%)	44,46 ± 2,2	2 (2,77%)	11 (15,27%)
— резекционные операции	5 (6,94 ± 10,6%)	51 ± 2,9	0	5 (6,94%)
Панкреонекроз за последние 2 года	7 (9,72 ± 1,9%)	43,87 ± 4,2	1 (1,38%)	6 (8,33%)
Всего	72 (100%)		15	57

В последние годы в литературе обсуждается цитотоксическое действие оксида азота (NO). При синтезе NO в условиях воспаления данное соединение стимулирует вазодилатацию, локальное поражение паренхимы органа, подверженное воспалению [4]. Считается, что NO является ключевым посредником не только при воспалительных процессах в ПЖ при остром панкреатите, но и в неповрежденной ПЖ [7]. NO на клеточном уровне принимает участие в стимуляции секреции ациноцитов ПЖ [3]. В настоящее время роль NO в развитии ХП не совсем ясна и требует изучения.

Цель исследования: определение клинического значения уровня оксида азота в крови и моче у больных хроническим панкреатитом в зависимости от стадии заболевания и наличия осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 72 больных ХП (60 алкогольной и 12 билиарной этиологии) в возрасте от 25 до 62 лет, из них 15 женщин и 57 мужчин. Характеристика обследованных больных в зависимости от течения заболевания представлена в *табл. 1*.

Диагноз ХП поставлен на основании клинических данных, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась по числовой ранговой шкале предложенной J. J. Bonica, 1990 [6].

Всем больным ХП определялись метаболиты оксида азота по методу В. А. Метельской, 2005. Скрининг-метод определения оксида азота до-

статочно точно отражает степень активности синтазы оксида азота по уровню метаболитов в сыворотке крови. После депротеинизации сыворотки крови с помощью этилового спирта и центрифугирования уровень метаболитов (суммарную концентрацию нитритов и нитратов) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Восстановителем служил ванадия хлорид (Германия). При оценке эндогенного синтеза оксида азота прежде всего следует учитывать состав диеты. Кровь брали натощак после низконитратного ужина. Содержание метаболитов NO в крови здоровых людей составляет 32,5 ± 0,51 мкмоль/л [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлено повышение уровня оксида азота у больных ХП по сравнению с нормальными значениями, а также прямая корреляционная зависимость между содержанием NO в крови и моче ($r = 0,82$, $p = 0,04$).

Содержание оксида азота в крови при неосложненном ХП было выше нормальных значений 49,69 ± 5,4 мкмоль/л ($p = 0,003$), при наличии осложнений содержание метаболитов NO увеличивалось до 70,5 ± 7,7 мкмоль/л, что достоверно выше как показателей контроля ($p = 0,004$), так и относительно ХП неосложненного течения ($p = 0,042$).

Больные осложненным ХП были разделены на группы с различными осложнениями ХП, а так-

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА, ЛЕЙКОЦИТОВ И АМИЛАЗЫ В КРОВИ
И МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В МОЧЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ
($M \pm m$, МКМОЛЬ/Л)**

Группы	p	Размер в. протока	НО мочи, мкмоль/л	НО крови, мкмоль/л	Лейкоциты, 103/мм ³	Амилаза, Ед/л
Неосложненный (1-я группа)	p_1^*	$2,0 \pm 0,0$	$133,37 \pm 18,58$	$49,69 \pm 5,4$, $p = 0,003$	$7,7 \pm 0,45$	$67,52 \pm 5,75$
Осложненный (2-я группа), в том числе:	p_1^* p_2^*	$4,08 \pm 0,51$	$198,02 \pm 30,05$	$70,5 \pm 7,7$, $p = 0,004$, $p = 0,042$	$7,4 \pm 0,32$	$149,91 \pm 27,37$
— кисты ПЖ	p_1^*	$4,4 \pm 0,73$	$189,72 \pm 49,30$	$66,94 \pm 11,88$, $p = 0,023$	$8,16 \pm 0,42$	$188,18 \pm 41,18$
— кальцинаты	p_1^*	$4,9 \pm 0,78$	$246,33 \pm 43,75$	$72,73 \pm 12,86$, $p = 0,005$	$7,98 \pm 0,42$	$164,16 \pm 42,33$
— панкреатическая гипертензия	p_1^* p_4 — рнд	$5,9 \pm 0,67$	$231,57 \pm 61,02$	$65,58 \pm 13,67$, $p = 0,015$, $p = 0,515$	$8,16 \pm 0,49$	$204,08 \pm 51,08$
— псевдотуморозный	p_1^*	$4,5 \pm 1,02$	$171,2 \pm 41,08$	$58,66 \pm 12$, $p = 0,002$	$8,2 \pm 0,52$	$118,00 \pm 42,43$
После хирургического лечения ХП, в том числе:	p_1^* p_3 рнд	$3,2 \pm 0,82$	$178,8 \pm 36,8$	$56,8 \pm 5,6$, $p = 0,001$, $p = 0,268$	$8,0 \pm 0,45$	$64,68 \pm 13,18$
— дренирующие операции	p_1^*	$3,45 \pm 0,98$	$172,5 \pm 47,31$	$56,38 \pm 7,7$, $p = 0,003$	$8,05 \pm 0,48$	$70,46 \pm 16,98$
— резекционные операции	p_1^*	$2,0 \pm 0,0$	201 ± 36	$57,9 \pm 3,2$, $p = 0,001$	$7,86 \pm 1,71$	$47,25 \pm 12,7$
Панкреонекроз за последние 2 года	p_1^*			$48,57 \pm 8,2$, $p = 0,008$	$7,4 \pm 0,78$	$81,57 \pm 14,95$
Контроль	p_1^*	$2,0 \pm 0,0$	$42,0 \pm 6,0$	$32,5 \pm 0,51$	$6,3 \pm 0,45$	$44,7 \pm 13,18$

Примечание: p_1 — сравнение выделенной группы с контролем; p_2 — сравнение групп с осложнением и без осложнений; p_3 — сравнение групп с осложненным течением и после хирургического лечения; p_4 — сравнение групп оперированных больных с группой с панкреатической гипертензией

же была выделена группа больных перенесших хирургическое лечение по поводу осложнений ХП (табл. 2). В указанных подгруппах при сравнении уровня NO с группой контроля выявлялось его достоверное повышение ($p < 0,05$), однако достоверных отличий в содержании NO при различных вариантах осложненного течения ХП не отмечено.

Повышение уровня NO не сопровождалось повышением уровня лейкоцитов в крови. Активность амилазы крови увеличивалась у больных с неосложненным течением в 1,5–2 раза, а с осложненным течением — в 3–4 раза относительно верхней границы нормы. После же хирургического лечения осложнений ХП активность амилазы не превышала нормальных значений.

При проведении корреляционного анализа было установлено, что между уровнем NO и шириной главного панкреатического протока (ГПП) существует прямая корреляционная взаимосвязь ($r = 0,73$, $p = 0,027$). Также отмечено, что уровень NO

достоверно коррелирует с активностью амилазы в сыворотке крови ($r = 0,8$, $p = 0,009$) (рис. 1).

Данная взаимосвязь свидетельствует о наличии зависимости между клиническими проявлениями ХП и содержанием метаболитов NO в крови.

Доминирующим симптомом ХП является абдоминальная боль, среди причин которой может быть прежде всего панкреатическая гипертензия вследствие деформации и наличия конкрементов в просвете панкреатического протока, а также сдавление соседних органов увеличенной головкой поджелудочной железы. Проведена оценка интенсивности болевого синдрома у больных ХП при помощи числовой ранговой шкалы, предложенной J. J. Bonica, 1990 (рис. 2). При неосложненном панкреатите болевой синдром достигал $4,2 \pm 0,3$ балла, при осложненном панкреатите — $6,7 \pm 0,6$ балла. В группе осложненного панкреатита наиболее выраженные боли наблюдались у больных с панкреатической гипертензией — $7,9 \pm 0,2$ балла и кальцинозом ПЖ — $8,1 \pm 0,3$ балла. В то же время



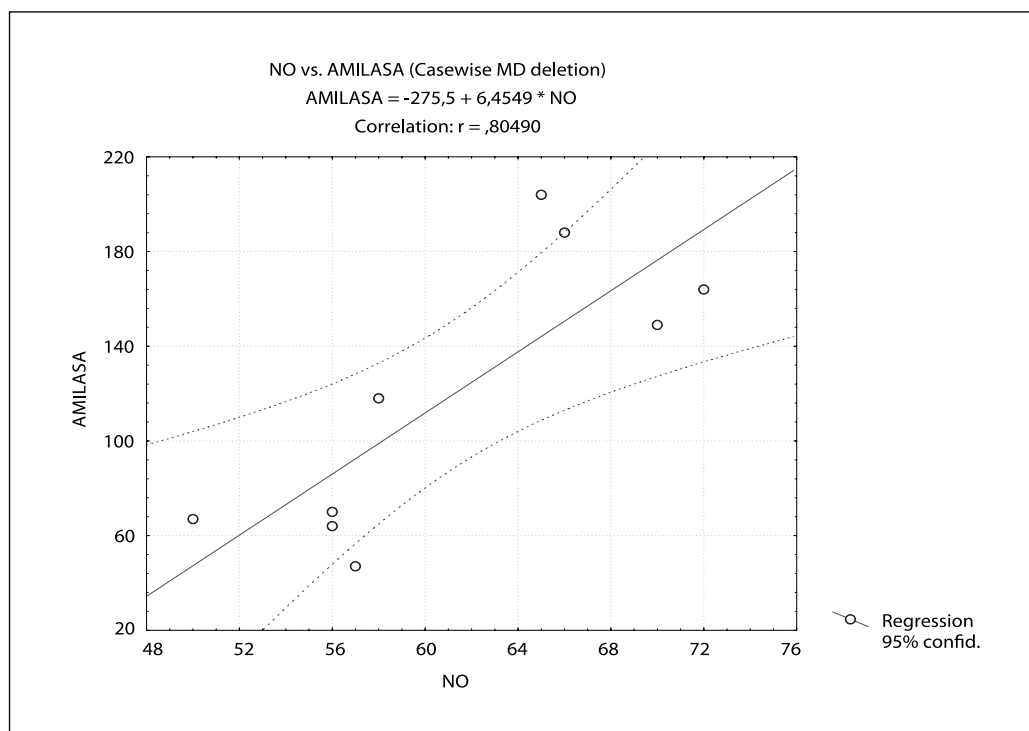


Рис. 1. Корреляция NO с активностью амилазы сыворотки крови ($r = 0,8$, $p = 0,009$)

боли у больных, перенесших дренирующие операции на ПЖ, были менее выражены — $6,3 \pm 0,4$ балла, а у больных с резекционными операциями на ПЖ составили $3,2 \pm 0,3$ балла.

Болевой синдром не был взаимосвязан с уровнем NO, но достоверно коррелировал с шириной ГПП ($r = 0,94$, $p = 0,005$) (рис. 3) и активностью амилазы ($r = 0,81$, $p = 0,047$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Получены достоверные различия в содержании NO между группами с осложненным и неосложненным течением ХП. Наиболее высокие показатели уровня NO — у больных с панкреатической гипертензией, который сопровождается упорным болевым синдромом и относительно высоким уровнем амилазы в крови (повышение амилазы в 3–4 раза по сравнению с нормой). В то же время у больных с неосложненным течением заболе-

вания и у недавно перенесших панкреонекроз прослеживается только тенденция к повышению NO, уровень амилазы повышен в 1,5–2 нормы. У больных после хирургического лечения уровень NO ниже, чем у неоперированных больных с осложненным течением ХП. Поэтому NO может являться дополнительным критерием при решении вопроса о необходимости хирургического лечения.

Кроме того, NO можно рассматривать как маркер активного хронического воспаления, протекающего в ПЖ при ХП, наряду с активностью амилазы крови. Панкреатическая гипертензия, возникающая вследствие нарушения оттока панкреатического секрета, приводит к повреждению ткани ПЖ, развитию воспаления и вследствие этого уклонению ферментов в кровь. Выявляемые изменения в очередной раз указывают, что активность амилазы в крови не может служить показателем функционального состояния ПЖ, а является лишь маркером воспаления.

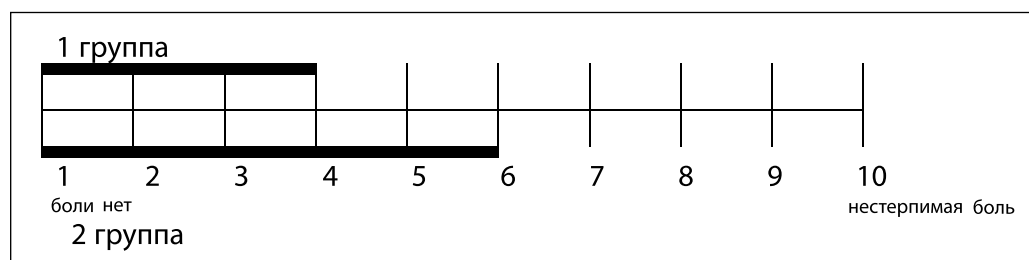


Рис. 2. Числовая ранговая шкала по J. J. Bonica, 1990

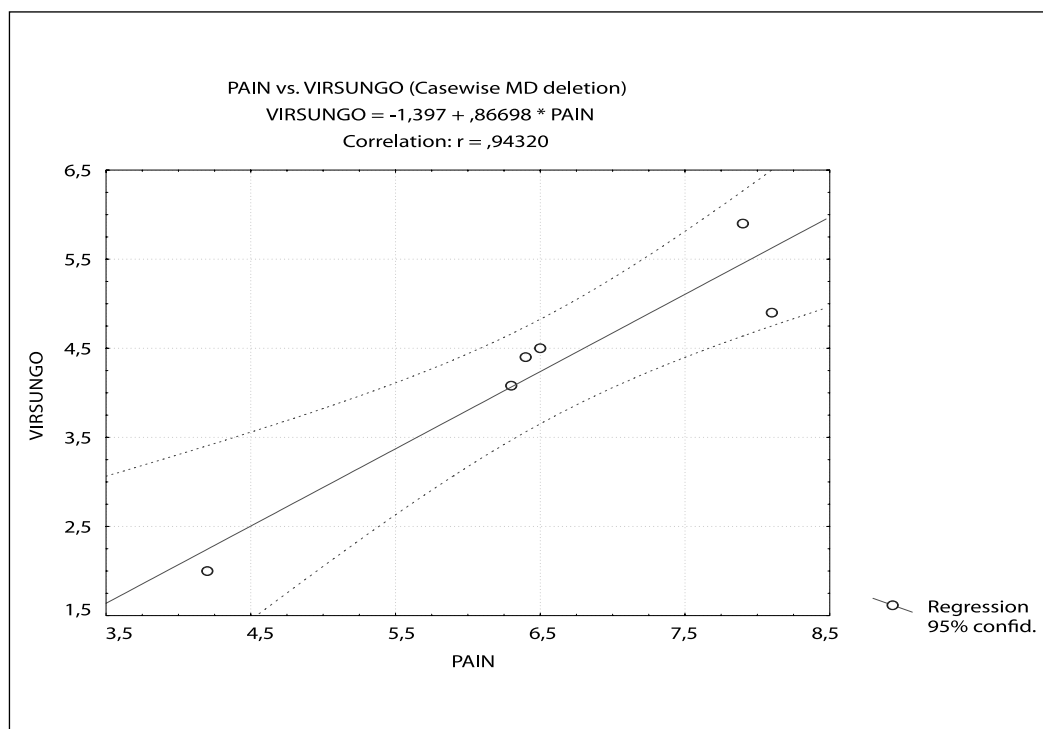


Рис. 3. Корреляция боли с шириной ГПП ($r = 0,94$, $p = 0,005$)

Гипертензия в ГПП и повышенное содержание амилазы является причиной локального некроза ацинацитов, о чем свидетельствует повышение NO, который, как мы уже отмечали выше, является маркером воспаления в ПЖ. В то же время высокая концентрация NO может быть цитотоксической. Таким образом, NO является как маркером воспаления, предшествуя повышению уровня лейкоцитов, так и повреждающим фактором, осуществляются его цитотоксические свойства.

Выявленная тенденция к снижению показателей уровня NO, а также уменьшение болевого синдрома и активности амилазы в крови у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу ХП с осложненным течением, обусловлено нормализацией оттока панкреатического сока, а также уменьшением

воспаления в паренхиме ПЖ. Установленная корреляционная зависимость между болевым синдромом и шириной ГПП, а также уровнем амилазы позволяет предположить, что одним из механизмов формирования клинических проявлений является повышенная концентрация NO. Так, возможно, повышение уровня NO в результате воспаления приводит к увеличению панкреатической гипертензии, с которой и связан болевой синдром.

Однако возможен и другой механизм: панкреатическая гипертензия приводит к повышению уровня амилазы, развитию воспаления в поджелудочной железе и, как следствие, вторичному повышению уровня NO. Таким образом, патологическая роль NO у больных ХП нуждается в дальнейшем клиническом и экспериментальном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокурова, Л. В. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе хронического алкогольного панкреатита/Л. В. Винокурова, И. Е. Трубицына, Т. М. Царегородцева и др.//Тер. арх. — 2008. — Т. 80, № 2. — С. 75–78.
2. Данилов, М. В. Хирургия поджелудочной железы: Руководство для врачей/М. В. Данилов, В. Д. Федоров. — М.: Медицина, 1995. — 512 с.
3. Коротко, Г. Ф. Секрция поджелудочной железы/Г. Ф. Коротко. — М.: Триада-Х, 2002. — 224 с.
4. Маев, И. И. Хронический панкреатит/И. И. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
5. Метельская, В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови/В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова//Клинич. лаборат. диагностика. — 2005. — № 6. — С. 15–18.
6. The management of pain/J. J. Bonica, ed. — Philadelphia: Lea and Febiger, 1990.
7. Werner, J. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis/J. Werner, C. Fernandez del-Castillo, J. A. Rivera et al.//Gut. — 1998. — Vol. 43, № 3. — P. 401–407.