

С.И. Леонович, М.Ю. Ревтович, В.Н. Чумаков, В.Г. Бескровная, И.И. Попова
**ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ**

С целью оценки эффективности существующей на сегодняшний день схемы консервативной терапии с использованием антиферментов проведено изучение на 1, 5 и 10 сутки лечения содержания в плазме крови малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы). Определение проведено у 32 больных с деструктивными формами панкреатита, а также у 27 реконвалесцентов на 14 сутки от начала заболевания. Контрольной группой были здоровые лица. Установлено, что перекисное окисление липидов, сопровождающее острый панкреатит, по своей длительности превышает клиническое течение заболевания, при этом существующие схемы консервативной терапии не способны устранить явления оксидантного стресса. Ключевые слова: острый панкреатит, антиферменты, оксидантный стресс, панкреофиброз.

S.I. Leonovich, M.Yu. Revtovich, V.N.Chumakov, V.G.Beskrovnaya
**DYNAMICS OF SOME INDICES OF LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS
WITH ACUTE PANCREATITIS**

In order to assess the efficiency of the methods of conservative treatment using protease of inhibitors was assessed the value in serum of malon dialdehyde and antioxydant enzymes (superoxiddismutase, catalase) on the 1st, 5th and 10th days of treatment. The examination was performed in 32 patients with distructive pancreatitis and in 27 reconvalescencets on 14th day from the first symptoms of the disease. The healthy persons presented the control group. It was revealed that the lipid peroxidation exceed the clinical manifestation of pancreatitits and the current methods of conservative treatment are not able to evaluate to oxidative stress. Key words acute pancreatitis, protease inhibitors, oxydative stress, pancreofibrosis.

Введение

Лечение больных острым панкреатитом является по мнению большинства авторов наиболее проблемным разделом абдоминальной хирургии, что связано с одной стороны с высокими показателями летальности (45-85%) и частоты фатальных осложнений при деструктивных формах заболевания(8), с другой стороны с неуклонным ежегодным ростом числа случаев хронического панкреатита. Последнее может быть связано с неадекватностью консервативной терапии острого панкреатита (4).

Материалы и методы

Материал основан на исследованиях проведенных 32 больным острым панкреатитом. Мужчин было 24, женщин- 8; средний возраст $39,8 \pm 2,3$ и $53,4 \pm 5,4$ года соответственно. Принципы диагностики и тактики лечения больных не отличались от опубликованных ранее (5), в качестве специфических панкреатотропных препаратов использованы антиферменты контрикал, овомин). Оценку тяжести состояния пациента проводили по развернутой прогностической схеме В.Б. Красногорова и соавт.(1999) (2). При этом в зависимости от суммы баллов прогноза пациенты были разделены на

следующие группы: 1-ая группа (1,3-2,5 балла; мелкоочаговый панкреонекроз(МОП))-20 человек; 2-ая группа(2,6-4,4 балла; некроз средней величины(НСВ))-12 человек. Концентрацию малонового диальдегида(МДА) в гемолизатах крови больных определяли по методу (10); активность супероксиддисмутазы(СОД) устанавливали методом (13) в модификации (9), активность каталазы по методу(6); при этом расчет всех исследуемых показателей производили на мг Нв.

Измерения проведены в течение 1 суток нахождения больных в стационаре (до или в течение первых часов от начала лечения), а также на 5 и 10 сутки, а также у реконвалесцентов, перенесших как МОП(17 больных) и НСВ(10 больных) на 12 сутки от начала заболевания.

В качестве контроля использовали 13 практически здоровых лиц: мужчин было 8, женщин — 5 (средний возраст $48,5 \pm 5,0$ и $45 \pm 8,6$ лет соответственно) (см. табл. 1).

Таблица 1

**Показатели ПОЛ в гемолизатах
контрольной группы обследованных**

Показатель	$M \pm m, n=13$
МДА, мкмоль/мгНв	$1,00 \pm 0,027$
СОД, Ед/мгНв	$4,1 \pm 0,23$
каталаза, мкмоль/мгНв * мл	$72,1 \pm 2,49$

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования содержания МДА показали, что в течение заболевания имеет место накопление его в периферической крови (см. табл. 1). При этом к 10 суткам наблюдения значения этого показателя достоверно превышали уровень контроля ($p < 0,05$), а также уровень, наблюдавшийся в 1 сутки наблюдения на 20,9% (группа 1) и на 14% (группа 2) ($p < 0,05$).

Динамика показателей ПОЛ в гемолизатах крови больных острым панкреатитом

Показатель	Группы больных					
	Группа 1 (1,3-2,5 балла)			Группа 2 (2,6-4,4 балла)		
	1 сутки	5 сутки	10 сутки	1 сутки	5 сутки	10 сутки
МДА, Мкмоль/мгНв	1,10±0,041	1,12±,047	1,33±0,107 **	1,14±0,057 *	1,10±0,047	1,30±0,046 **
СОД, Ед/мгНв	4,5±0,25	5,6±0,32 **	5,3±0,3 **	5,5±0,3 **	5,6±0,39 **	4,0±0,5 *
Каталаза, Мкмоль/мгНв*мл	71,5±3,0	66,0±3,05	63,2±1,66 *	73,6±3,57	78,5±3,78	64,5±1,35 *

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность при сравнении с контролем;

** $p < 0,01$ - достоверность при сравнении с контролем

Мы отметили достоверное ($p < 0,05$) снижение активности каталазы к 10 суткам на 11,6% (группа 1) и 12,4% (группа 2), при этом значения ее были ниже, чем в контроле на 12,3% и 10,4% ($p < 0,05$) соответственно. Несколько иной была динамика СОД. Так в 1 группе наблюдался рост данного показателя к 10 суткам наблюдения на 17,8% ($p < 0,05$), при этом он оказывался выше, чем в контрольной группе на 29,2% ($p < 0,01$). В то же время во 2 группе мы наблюдали снижение исходно высокого уровня СОД (по сравнению с контрольными цифрами ($p < 0,05$)).

Таблица 3

Показатели ПОЛ в гемолизатах крови реконвалесцентов на 14 сутки от начала заболевания

Показатель	1,3-2,5 M±m, n=17	сравнение с контролем	2,6-4,4 M±m, n=10	сравнение с контролем
МДА, мкмоль/мгНв	1,09±0,037	$p > 0,05$	1,30±0,059	$p < 0,01$
СОД, Ед/мгНв	4,3±0,22	$p > 0,05$	3,55±0,35	$p > 0,05$
каталаза, мкмоль/мгНв*мл	63,5±2,11	$p < 0,05$	64,0±1,89	$p < 0,05$

В 1 группе к 12 суткам МДА возвращался к нормальному уровню ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, в то же время имелась тенденция снижения активности СОД, хотя показатели не отличались от таковых в контроле. Таким образом, при деструктивных формах острого панкреатита имеет место накопление МДА в периферической крови, что происходит на компенсаторного увеличения активности СОД и снижения активности каталазы. При этом с увеличением тяжести заболевания имеет место тенденция накопления МДА в периферической крови на фоне депрессии ферментов антиоксидантной защиты. В то же время при более легком течении панкреонекроза, имевшие место явления оксидантного стресса частично купируются к 14 суткам от начала заболевания, хотя активность каталазы все же не имеет тенденции к

восстановлению. Таким образом, нами не была обнаружена описанная другими авторами (3, 14) динамика в плане инверсии соотношения продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов в сторону повышения антиоксидантного обеспечения крови к моменту клинического выздоровления. Обращает на себя внимание то, что к 10 суткам в обеих группах больных мы отметили нормализацию лейкоцитарной формулы, уровня амилазы крови и диастазы мочи, а также исчезновение клинических признаков острого панкреатита, то есть показателей, используемых в большинстве клиник в качестве критериев эффективности проводимого лечения. Поэтому можно заключить, что процессы ПОЛ, сопровождающие острый панкреатит, длятся дольше, чем клиника самого заболевания, особенно это характерно для более тяжелого течения панкреонекроза (группа2). В то же время необходимо учесть, что обнаруженное нами накопление конечных продуктов ПОЛ (МДА) и депрессия антиоксидантных ферментов в периферической крови наступает позднее аналогичных изменений в поджелудочной железе (3), то есть при остром панкреатите поджелудочная железа оказывается длительно подвержена влиянию оксидантного стресса. Принимая во внимание целый ряд экспериментальных исследований о связи последнего с фиброзом в различных органах (13), в том числе в поджелудочной железе (11, 12), а также данные (1, 12) о наименьшей устойчивости панкреас к оксидантному стрессу по сравнению с другими органами можно заключить, что не скорректированный общепринятой терапией оксидантный стресс, сопровождающий острый панкреатит, приводит к панкреофиброзу. Последний же является одной из возможных причин увеличения больных хроническим панкреатитом.

Выводы

1. При деструктивных формах острого панкреатита имеет место накопление продуктов ПОЛ в периферической крови, что происходит на фоне компенсаторной активации супероксиддисмутазы и депрессии каталазы;
2. В течение заболевания отсутствует тенденция в плане повышения антиоксидантного обеспечения крови к моменту клинического выздоровления пациента;
3. Перекисное окисление липидов, сопровождающее острый панкреатит, по своей длительности превышает клиническое течение заболевания и требует коррекции для предупреждения развития панкреофиброза, как одной из причин хронизации панкреатита;
4. Общепринятые схемы консервативного лечения острого панкреатита с использованием антиферментов не способны устранить явления оксидантного стресса.

Литература

1. Баранов Е.В., Федорук А.М., Третьяк С.И. Экспериментальное обоснование локального применения патогенетических препаратов при лечении острого панкреатита.// Декабрьские чтения по неотложной хирургии: Сб. Науч. Тр./ Под ред. Г.П. Шороха.- Мн, 1999.- т.4.- с.148-151.
2. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. и соавт. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. – СПб: Питер, 2000.- 309 с.

3. Дубинский Н.В. Роль процессов перекисного окисления и гемокоагуляции в патогенезе острого панкреатита.// Научно-технический прогресс, здоровье сельского населения, прикладные и фундаментальные проблемы медицины и биологии: Тез.обл. науч.-практ. конф.- Полтава, 1989.- с.275-276.
4. Леонович С.И. Обоснование рационального метода консервативной терапии панкреонекроза.// В кн.: Деструктивные формы острого панкреатита: Тез. Докл. 18-го пленума общества хирургов Республики Беларусь. Барановичи, 1992.- с. 53-55.
5. Леонович С.И., Ревтович М.Ю. Клиника, диагностика и лечение острого панкреатита.// Медицинская панорама, 2002, №4, с. 3-4.
6. Мамонтова Н.С., Белобородова Э.Н., Тюкалова Л.Н. Активность каталазы при хроническом алкоголизме.// Клиническая и лабораторная диагностика, 1994, №1, с. 27-28.
7. Талипов Р.Т., Совцов С.А., Филимонов Г.П. и соавт. Нерешенные проблемы прогнозирования и лечения гнойных осложнений деструктивного панкреатита.// Материалы III Конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова (под ред. Ю.Л.Шевченко). - Москва 2001 – с. 53.
8. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале.// Вопр. мед.химии, 1977, том 27, №5, с. 712-715.
9. Asakawa T., Matsushita S. Colorious condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. // Lipids, 1980, vol. 15, №3, pp. 137-140.
10. Galli A., Pignalosa P., Grappone C. et al. Enhanced lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic pancreatitis suggest a role in the pathogenesis.// Ital. J. Gastroenterol. Hepatol., 1998, vol. 30(suppl. 2): A 147.
11. Matsumura N., Ochi K., Ichimura M. et al. Study on free radicals and pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor.// Pancreas, 2001, vol. 22, №1, pp.53-57.
12. Nishikimi M. N., Appaji R., Yagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen.// Biochim. Biophys. Res. Commun., 1972, vol. 46, №2, pp. 849-854.
13. Poli G., Parola M. Oxidative damage and fibrogenesis.// Free Radic. Biol. Med., 1997, vol.22, pp.287-300.
14. Schoenberg N.H., Buchler M., Pietrzyk C. et al. Lipide peroxidation and glutathion metabolism in chronic pancreatitis.// Pancreas, 1995, vol. 10, №1, pp. 36-43.