

УДК 616.37 - 002.4 - 002 - 089

М.М. Винокуров¹, В.В. Савельев¹, Е.С. Хлебный², Б.М. Кершенгольц²

ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДАЦИИ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ИНФИЦИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

Медицинский институт Якутского государственного университета им. М.К. Аммосова¹, 677000, ул. Кулаковского, 36; Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН², г. Якутск

Разработка вопросов тактики хирургического лечения острого панкреатита является актуальной задачей и имеет важное практическое значение в связи с увеличением заболеваемости населения и сохраняющимися высокими показателями летальности (25-80%) при различных формах деструктивного панкреатита [2, 4, 7]. Для улучшения результатов хирургического лечения этого тяжелого заболевания в клиническую практику внедряются новые эффективные диагностические и лечебные технологии [1, 5, 9].

По мнению ряда авторов, по состоянию прооксидантной и антиоксидантной систем и нарушению равновесия между этими процессами можно судить о возможности развития осложнений течения заболевания и неблагоприятного исхода в послеоперационном периоде. В свою очередь, правильная оценка и своевременная коррекция этих нарушений позволяет принять правильное тактическое решение во избежание развития осложнений [3, 5, 7].

Биохимическими методами оценки интенсивности свободнорадикальных процессов, изменяющих свою активность в ответ на эндогенную интоксикацию (ЭИ), служат методы определения состояния антиоксидантной системы организма (АОС). Этот комплекс методов включает в себя определение активности супероксиддисмутазы (СОД), суммарного количества низкомолекулярных антиоксидантов (НМАО), а также определение уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) по накоплению малонового диальдегида (МДА) [3, 7, 9].

Материалы исследования

Представленная работа основана на анализе результатов хирургического лечения 89 больных с инфицированными формами панкреонекроза, находившихся на лечении в хирургическом отделении Республиканского центра экстренной медицинской помощи Республики Саха (Якутия) за период с 2004 по 2009 г.

Диагноз «панкреонекроз» и его осложнения верифицированы на основании комплексного обследования,

Резюме

Представленная работа основана на анализе результатов консервативного и хирургического лечения 89 больных с инфицированными формами панкреонекроза, с учетом комплексной оценки интенсивности нарушения процессов пероксидации и состояния антиоксидантной системы.

Проведенные исследования указывают на повышение значения роли независимых предикторов воспаления в комплексной оценке прогноза заболевания и вероятности осложнения после проведенного оперативного вмешательства при остром деструктивном панкреатите.

Ключевые слова: инфицированный панкреонекроз, перекисное окисление липидов, антиоксидантные системы.

M.M. Vinokurov, V.V. Saveliev, E.S. Khlebnyy,
B.M. Kershengolts

INTENSITY OF PEROXIDATION AND CONDITION ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH INFECTED FORMS OF PANCREATIC NECROSIS

*Medical institute of the Sakha State University
named M.K. Ammosov; Institute for biological problems
of cryolitozone Siberian branch of RAS*

Summary

The submitted work is based on the analysis of results of surgical treatment of 89 patients with infected forms of pancreatic necrosis, considering a complex estimation of intensity of peroxidation processes impairment, and conditions of anti-oxidation systems.

The carried out research specifies increase significance of independent predictors of inflammations in a complex estimation of the disease prognosis and probability of complication after conducted operative intervention in acute destructive pancreatitis.

Key words: Infected pancreatic necrosis, peroxidations lipids, antioxidant systems.

Таблица 1

**Характеристика клинико-морфологической формы
панкреонекроза и тяжести состояния
по интегральным системам-шкалам**

Клиническая характеристика	Группа		
	А	В	С
Клинико-морфологическая форма	ПА	ИП	ИП+ПА
Тяжесть состояния АРАСНЕ II и Ranson (баллы)	Ranson ≥ 2 и АРАСНЕ II ≥ 10	Ranson 4-6 и АРАСНЕ II 11-30	
Всего больных абс. (%)	16 (17,9%)	20 (22,5%)	53 (59,6%)

включавшего данные клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики: ультразвукового сканирования (УЗИ) брюшной полости (БП), забрюшинной клетчатки (ЗК), видеолaparоскопию, чрескожные диагностические пункции жидкостных образований поджелудочной железы (ПЖ), БП и ЗК под контролем ультразвука с последующим микробиологическим и цитологическим исследованием пунктата, интраоперационных и патолого-анатомических исследований операционного материала.

При обследовании всех неоперированных по экстренным показаниям больных использовали рентгеноконтрастную компьютерную томографию (РКТ) для уточнения состояния паренхимы поджелудочной железы, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков. Используя этот метод диагностики, получали информацию о локальном или диффузном увеличении размеров ПЖ, расширении Вирсунгова протока, об утолщении периренальной фасции, отеке парапанкреатической клетчатки, о наличии полостных образований в проекции ПЖ, об увеличении размеров желчного пузыря, о наличии или отсутствии деструктивных изменений в его стенке, а также о наличии конкрементов в полости желчного пузыря и во внепеченочных желчных протоках.

Лабораторные методы исследования включали: общеклинические анализы крови и мочи; биохимические анализы крови (определение общего белка, мочевины, креатинина, остаточного азота, сахара, аспаратами-нотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), амилазы); определение кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газов крови.

Наряду с общеклиническими методами исследования оценивали состояние антиоксидантной системы по уровню ПОЛ (по накоплению одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов — МДА), активности СОД, суммарному количеству НМАО. Все показатели состояния ПОЛ и АОС оценивались на 1; 3; 7; 10 и 15 сут с момента операции.

По данным Е.Д. Сыромятниковой [7], эволюция инфицированных форм панкреонекроза (ИФП) характеризуется отличительными временными, клиническими и прогностическими особенностями. Установлено, что в первые четверо суток заболевания распространенный некротический процесс в забрюшинном пространстве носит абактериальный характер. Уже на 1 нед. заболевания у трети пациентов с распространенным панкреонекрозом происходит инфицирование вовлеченных в некротический процесс областей, что соответствует в данный

период времени формированию инфицированного панкреонекроза (ИП). Ко 2 нед. заболевания при распространенном панкреонекрозе развивается ИП в сочетании с панкреатогенным абсцессом (ПА). К концу 3 и началу 4 нед. заболевания при очаговых формах панкреонекроза формируются «поздние» осложнения панкреонекроза с образованием ПА.

Выявленные закономерности позволили рассматривать панкреонекроз как одно из частных проявлений абдоминального сепсиса, в частности, панкреатогенного сепсиса, имеющего строгую закономерность в трансформации различных форм панкреонекроза. Выделяют три основных клинико-морфологических варианта развития панкреатогенной инфекции: в виде ИП, ПА и ИП в сочетании с ПА. В данном случае варианты некротического процесса всецело определяются распространенностью поражения ПЖ и различных отделов ЗК.

Учитывая варианты развития патологического процесса, все больные ИФП были разделены на 3 группы в зависимости от клинико-морфологических форм панкреатогенной инфекции и тяжести состояния по интегральным системам-шкалам Ranson (1974) и АРАСНЕ II (1985).

Первая группа (А) — пациенты (16 чел. — 17,9%) с формированием панкреатогенного абсцесса. Значение показателей тяжести общего состояния у них составило по шкалам Ranson ≥ 2 и АРАСНЕ II ≥ 10 баллов.

Вторая группа (В) — пациенты (20 чел. — 22,5%) с инфицированным панкреонекрозом. Значения показателей по шкалам Ranson 4-6 и АРАСНЕ II 11-20 баллов.

Третья группа (С) — пациенты с инфицированным панкреонекрозом в сочетании с панкреатогенным абсцессом (53 чел. — 59,6%). Значение показателей тяжести общего состояния у них составило по шкалам Ranson 4-6 и АРАСНЕ II 11-20 баллов (табл. 1).

Результаты и обсуждения

По результатам наших исследований образование ПА отмечено у 16 (17,9%) больных — группа А, при этом 5 (31,2%) больным выполнено традиционное наружное дренирование полости абсцесса, 11 (68,8%) пациентов были оперированы по методике, заключающейся во вскрытии полости абсцесса и наложении дренажно-промывной системы (ДПС), используя мини-лапаротомию с элементами «открытой» лапароскопии с помощью комплекта инструментов «мини-ассистент».

Такая форма панкреатогенной инфекции, как ИП, — группа В, выявлена у 20 (22,5%) больных. Происшедшее развитие инфицирования при распространенных формах панкреонекроза потребовало выполнения этапных эндоскопических санаций или перехода на широкую лапаротомию с последующим использованием режимов оперативного вмешательства «по требованию» или «по программе», что зависело от конкретной клинической ситуации.

Сочетание ИП с ПА выявлено нами в 53 (59,6%) случаях — группа С. Как правило, возникновение такой формы панкреатогенной инфекции отмечалось по истечении 2 нед. заболевания и соответствовало эволюции распространенного стерильного панкреонекроза, что также потребовало использования в хирургическом лечении различных оперативных режимов в зависимости от проявлений патологического процесса.

Соотношение процессов ПОЛ и АОС
у оперированных больных (n=89) ($\bar{X} \pm s$)

Группы исследования и показатель соотношения	Сутки исследования				
	1	3	7	10	15
(НМАО/МДА) _N Группа А	0,09 ±0,01*	0,20 ±0,01*	0,13 ±0,02*	0,13 ±0,01*	0,58 ±0,01*
Группа В	0,05 ±0,04*	0,11 ±0,01*	0,06 ±0,03*	0,09 ±0,05*	0,20 ±0,04*
Группа С	0,03 ±0,03*	0,08 ±0,04*	0,03 ±0,02*	0,09 ±0,08*	0,12 ±0,03*
Контроль	1,0 ±0,2	1,0 ±0,2	1,0 ±0,2	1,0 ±0,2	1,0 ±0,2
(НМАО+СОД/МДА) _N Группа А	0,13 ±0,01*	0,30 ±0,01*	0,23 ±0,01*	0,23 ±0,05*	0,89 ±0,07*
Группа В	0,07 ±0,04*	0,12 ±0,01*	0,10 ±0,05*	0,13 ±0,02*	0,31 ±0,07*
Группа С	0,05 ±0,02*	0,10 ±0,01*	0,06 ±0,04*	0,10 ±0,03*	0,17 ±0,06*
Контроль	1,0 ±0,2	1,0 ±0,2	1,0 ±0,2	1,0 ±0,2	1,0 ±0,2

Примечание. * — достоверно по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,05$).

рольные значения и показатели МДА пациентов группы А. В последующем только на 15 сут отмечается постепенное снижение содержания МДА в представленных группах исследования.

Уровень протекания процессов ПОЛ зависит от состояния антиоксидантной защиты организма, которая оценивалась по содержанию НМАО и активности СОД в эритроцитах крови. Результаты, полученные при измерении активности НМАО и СОД, представлены на рис. 2-3.

Результаты исследования показывают значительное снижение относительно контроля уровня НМАО у оперированных больных в первые 10 сут от момента заболевания с последующим их некоторым увеличением к 15 сут послеоперационного периода, что характерно для всех пациентов с ПА, ИП и ИП+ПА.

Выявленный в ходе исследования существенный дефицит суммарного содержания НМАО в крови пациентов, в основном групп В и С, потребовал включения в комплекс интенсивной терапии препаратов, обладающих специфическим антиоксидантным действием [3, 4, 8].

Послеоперационная динамика активности СОД в крови пациентов групп А, В и С сравнима с динамикой активности НМАО. Так, у пациентов этих групп отмечается отчетливое снижение активности СОД почти в 3 раза, по сравнению с контролем, на протяжении первых 7 сут послеоперационного периода.

Кроме показателей состояния прооксидантной и антиоксидантной систем (МДА, НМАО, СОД) о состоянии процессов ПОЛ, АОС и характере их взаимоотношений можно судить по соотношению нормированных показателей концентраций НМАО, МДА и коэффициенту антиоксидантной защиты ($R_{АОЗ}$) - $[(\text{НМАО} + \text{СОД}) / \text{МДА}]$. Расчетные показатели соотношения представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у оперированных больных значения $(\text{НМАО} / \text{МДА})_N$ и $[(\text{НМАО} + \text{СОД}) / \text{МДА}]_N$ отличаются от контрольных цифр и свидетельствуют об активации процессов ПОЛ в первые 10 сут от момента операции, в

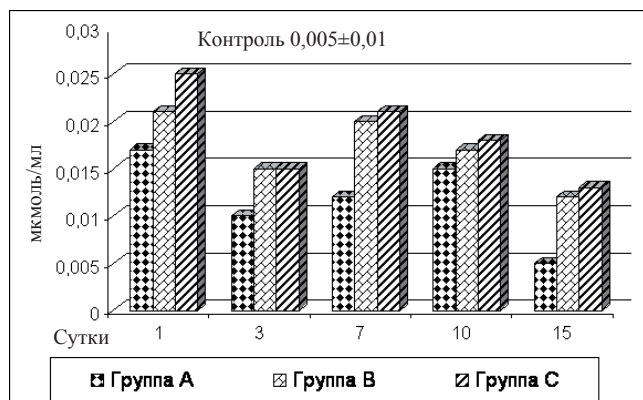


Рис. 1. Динамика содержания МДА в крови оперированных больных (n=89)

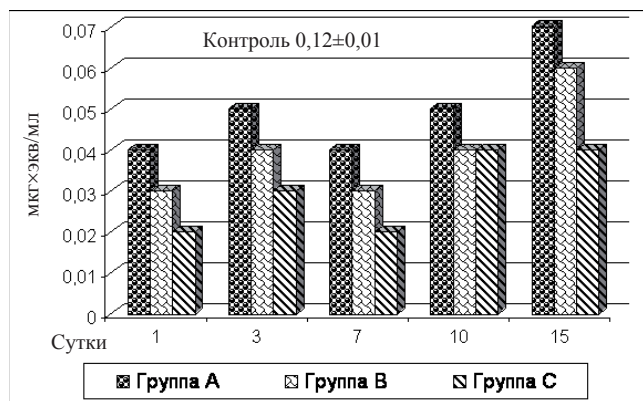


Рис. 2. Динамика содержания НМАО в крови оперированных больных (n=89)

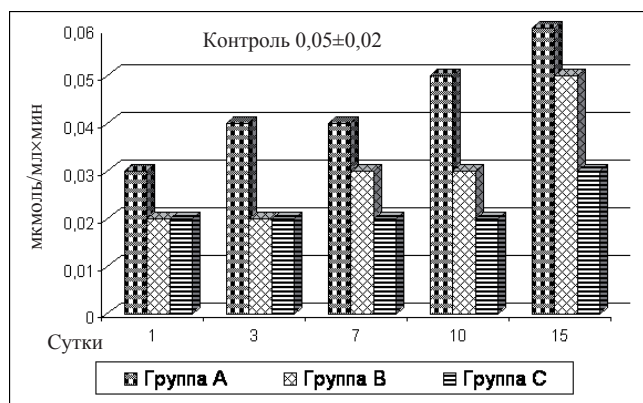


Рис. 3. Динамика содержания СОД в крови оперированных больных (n=89)

Динамика активности процессов ПОЛ и состояния АОС у больных инфицированными формами панкреонекроза в разных периодах исследования представлена на рис. 1-3.

Как видно из рис. 1, выраженная активация процессов ПОЛ характерна в основном для больных с ИП и ИП+ПА. Так, отмечается повышение содержания МДА в эритроцитах крови у оперированных больных групп В и С на протяжении всего контрольного периода наблюдений, с наибольшим пиком в 1 и 7 сут. На этих этапах исследования значения МДА превышают в 4 раза конт-

основном за счет снижения активности НМАО и СОД. При этом снижение антиоксидантного резерва обусловлено в основном дефицитом СОД. По мере объективного улучшения состояния больного на 15 сут от момента операции наблюдается постепенное снижение активности ПОЛ и повышение показателей АОС. В то же время, изменения носят волнообразный характер с повышением активности ПОЛ в 1; 7 и 10 сут.

Анализ представленных результатов показывает, что для больных со значительным распространенным процессом поражения (ИП, ИП+ПА) характерно более выраженное нарушение процессов липопероксидации. Эти нарушения сводятся в основном к нарастанию скорости протекания процессов ПОЛ, о чем свидетельствует повышение в крови больных уровня МДА. Выявленная активация процессов ПОЛ у обследованных больных сопровождалась различными изменениями состояния АОС. При анализе состояния АОС у пациентов с инфицированным панкреонекрозом можно заметить, что активация процессов пероксидации почти всегда сопровождается снижением уровня антиоксидантов (СОД и НМАО) в крови. Повышение активности ПОЛ и снижение активности АОС наблюдалось более чем у 97% оперированных больных в первые 10 сут от момента операции.

Активация АОС, в данном случае ее можно назвать компенсаторной, возникающая в ответ на инициацию свободно-радикальных процессов, является нормальной и направлена на саморегулирование системы. Подобные взаимоотношения процессов ПОЛ и состояния АОС свидетельствуют о способности антиоксидантного резерва поддерживать равновесие в системе ПОЛ-АОС [1, 3, 6]. Однако неизбежно продолжающаяся активация ПОЛ приводит зачастую к истощению ферментных и неферментных антиоксидантов, что ведет к неуправляемому процессу липопероксидации. Согласно большинству исследований в этой области, категория больных с дефицитом антиоксидантов на фоне активации процессов ПОЛ может быть отнесена к группе риска в плане дальнейшего нарушения состояния ПОЛ и АОС и возникновения различных осложнений в период консервативного лечения и в послеоперационном периоде у оперированных больных [4, 8].

Таким образом, указанные изменения показателей ПОЛ и АОС, на наш взгляд, являются проявлением нормального развития адаптации организма к сложившимся условиям патологического процесса, что подтверждают многие исследователи [3, 5, 7]. При этом динамика процессов ПОЛ и АОС непосредственно оказывается зависимой от течения послеоперационного периода. Так, при благоприятном течении послеоперационного периода критический период активации процессов ПОЛ приходится в основном на 3-7 сут, а к 15 сут отмечается

снижение активности ПОЛ. В случае прогрессирования заболевания повышенная активность процессов ПОЛ отмечается на протяжении всего периода наблюдения. Данное явление свидетельствует об истощении антиоксидантного резерва в послеоперационном периоде и прогностически неблагоприятно.

Л и т е р а т у р а

1. Гельфанд Е.Б., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // Анест. и реаниматол. - 2000. - №3. - С. 29-33.
2. Макарова Н.П., Коничева И.Н. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе // Анест. и реаниматол. - 1995. - №6. - С. 4-6.
3. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе // Анест. и реаниматол. - 1999. - №6. - С. 28-33.
4. Constantine N.G. Method of determination superoxydismutase in blood // Plant. Physiol. - 1977. - Vol. 59. - P. 565-569.
5. Толстой А.Д., Сопия Р.А., Красногоров В.Б. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит. - СПб.: Гиппократ, 1999. - 128 с.
6. Рогожин В.В. Методы биохимических исследований. - Якутск, 1998. - 93 с.
7. Сыромятникова Е.Д. Лабораторная оценка уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите // Клини. лаб. диагностика. - 2000. - №10. - С. 15-16.
8. Миронова Г.Е. Состояние антиоксидантной защиты при развитии хронического обструктивного бронхита и применение антиоксидантов в комплексной терапии больных в условиях Крайнего Севера: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. - М., 2000. - 50 с.
9. Потапов А.Ф. Комплексная интенсивная терапия хирургической абдоминальной инфекции в специализированном Центре экстренной медицинской помощи Республики Саха (Якутия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2000. - 50 с.

Координаты для связи с авторами: Винокуров Михаил Михайлович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии МИ ЯГУ, e-mail: mmvmti@rambler.ru; Савельев Вячеслав Васильевич — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии МИ ЯГУ, e-mail: vvsaveliev@mail.ru; Хлебный Ефим Сергеевич — канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории экологической и медицинской биохимии ИБПК СО РАН; Кершенгольц Борис Моисеевич — канд. биол. наук, профессор, академик АН РС (Я), зав. лабораторией экологической и медицинской биохимии ИБПК СО РАН, e-mail: kerschen@asrs.ysn.ru.

