

С. С. Мосоян, А. И. Шугаев, Е. В. Чуянова

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Острый панкреатит (ОП) является одной из основных проблем в неотложной хирургии органов брюшной полости, о чем свидетельствует постоянный его рост и сохраняющаяся высокая летальность при деструктивных формах [1–3].

В отличие от острого интерстициального панкреатита, острый деструктивный панкреатит (ОДП) имеет фазовое течение:

- ферментативная фаза (первые 5 суток ОП);
- реактивная (вторая неделя заболевания);
- фаза секвестрации некротических очагов (начиная с 3-й недели) [4].

В ферментативной фазе происходит формирование панкреонекроза, развитие эндотоксикоза, а у части пациентов — полиорганной недостаточности и эндотоксинового шока [2, 5].

Длительно существовавшая теория аутолиза поджелудочной железы (ПЖ) и ферментной токсемии не объясняла в полной мере как пусковые механизмы развития панкреонекроза, так и тяжесть состояния больных. В настоящее время считается, что уже в раннем периоде наряду с ферментной токсемией развивается синдром системного ответа на воспаление (ССВО) [6, 7]. Именно ССВО ответствен за дальнейшее прогрессирующее повреждение паренхимы ПЖ, ее некроз и развитие полиорганной недостаточности (ПОН) [8], которая и является основной причиной летального исхода у 30–40% больных в этом периоде [2, 9]. С ССВО тесно связаны процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10, 11]. В условиях воспаления и ишемии нарушается баланс перекисных реакций, запускается анаэробный путь гликолиза, растет количество недоокисленных метаболитов, значительно увеличивается концентрация свободных радикалов кислорода. Поскольку поджелудочная железа имеет самый низкий уровень содержания антиоксидантов, антиоксидантные системы быстро истощаются, что приводит к развитию окислительного стресса [12]. В ответ на окислительный стресс активизируется глутатионовый окислительно-восстановительный цикл, маркером эффективности которого является восстановленный глутатион. При недостаточности антиоксидантной защиты (АОЗ) происходит пероксидация мембранных липидов, что ведет к повреждению ацинарных клеток и нарушению межклеточных контактов [13].

Несмотря на большое число работ, посвященных свободнорадикальному окислению при ОП, в литературе до сих пор нет окончательного представления о роли свободнорадикальных форм кислорода и состоянии антиоксидантной защиты на разных стадиях ОДП, нет четкого представления о месте антиоксидантной терапии, нет еди-

Шугаев Анатолий Иванович — д-р мед. наук, профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»; e-mail: shyugan@mail.ru

Мосоян Саркис Семенович — канд. мед. наук, доцент, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»; e-mail: mos_sark@mail.ru

Чуянова Е.В. — ассистент кафедры факультетской хирургии им. И. И. Грекова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова

ного мнения о влиянии различных способов оперативных вмешательств на эти процессы [3, 14].

Целью настоящего исследования явилось динамическое исследование этих процессов на всех этапах развития ОДП, в том числе после различных видов оперативных вмешательств.

Материалы и методы исследования. Основу работы составляют результаты клинических исследований, проведенных у 98 больных острым деструктивным панкреатитом (ОДП). Пациентов в возрасте до 60 лет было 61 (62,2%), старше 60 лет — 37 (37,8%). Мужчин было 69 (70,4%), женщин — 29 (29,6%). Диагноз ОДП подтвержден данными УЗИ, КТ, ЛС, результатами обследования во время операции, лабораторными данными.

Состояние ПОЛ и АОЗ обследовано у 76 больных в ферментативной фазе, в реактивной — у 38, в фазе секвестрации — у 18 человек.

Из 98 больных ОДП оперативному лечению в ферментативной фазе подвергнуто 56 пациентов, на стадии секвестрации — 8. Показаниями к оперативному лечению на ранней стадии ОДП служили: разлитой перитонит, нарастающая эндогенная интоксикация при наличии выпота в брюшной полости и (или) сальниковой сумке, прогрессирующая желтуха, деструктивные изменения со стороны желчного пузыря. На поздней стадии показаниями к операции были гнойные осложнения.

Оценка тяжести ОП проводилась по системе прогнозирования тяжести ОП по А. Д. Толстому [1].

Состояние перекисного окисления липидов оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) по методу М. Uchiyama в модификации С. И. Глушкова. Антиоксидантную защиту — по уровню восстановленного глутатиона (ВГ) по методике G. L. Ellman в модификации С. И. Глушкова.

Всем больным были выполнены инструментальные методы исследования для определения жидкостных коллекторов в серозных полостях, забрюшинной клетчатке и в поджелудочной железе. УЗИ проводились на аппарате «Aloka SSD-260» в режиме реального времени с помощью секторального датчика с частотой излучения 3,5 МГц. Компьютерная томография (КТ) выполнялась на аппарате Toshiba Aguilion 16, магнитно-резонансная томография (МРТ) — на аппарате General Electric 1 Tesla.

Статистическая обработка выполнена в оболочке программных средств Excel 5.0 и Statistika for Windows IBM — совместимого компьютера. Сравнение совокупностей проводилось на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. *ПОЛ и АОЗ в ферментативной фазе ОДП.* Из 76 больных ОДП, обследованных в этом периоде, легкий панкреатит диагностирован у 27 пациентов, средней тяжести — у 23 и тяжелый — у 26 пациентов. В группе больных с легким панкреатитом мужчин было 23, женщин 4. Средний возраст составил $45,9 \pm 2,8$ лет. В группе больных средней тяжести мужчин было 17, женщин 6, средний возраст составил $44,8 \pm 3$ лет. В группе больных тяжелым панкреатитом мужчин было 17, женщин 9. Средний возраст в этой группе составил $44 \pm 2,9$ лет.

Состояние перекисного окисления липидов в группах больных ОДП в ферментативной фазе представлено в таблице 1.

При исследовании динамики МДА у больных в зависимости от степени тяжести острого панкреатита было выявлено, что уже в 1-е сутки заболевания, когда интенсивность перекисных процессов увеличивается в 2,5–3 раза по сравнению с нормальными

значениями, прослеживается корреляция уровня МДА с тяжестью ОП. Разница значений статистически достоверна в группах сравнений «легкий — средней тяжести и тяжелый», а в группах «средней тяжести — тяжелый» — только тенденция к увеличению МДА при тяжелом ОП ($p > 0,05$).

Таблица 1. Показатели МДА в ферментативной фазе ОП в зависимости от степени тяжести острого панкреатита

Контроль (МДА нмоль/мл)	Степень тяжести ОП	Больные ОП (МДА нмоль/мл), периоды наблюдений (сутки от начала ОП)		
		1	3	5
5,6±0,4	Легкий	12,7±0,4*	15,5±0,3* **	14,2±0,6*
5,6±0,4	Средней тяжести	14,8±0,7*	17,9±0,6* **	16,7±0,5*
5,6±0,4	Тяжелый	15,5±0,5*	19,3±0,5* **	18,1±0,4*

Примечание: * — достоверность отличий с контрольной группой; ** — достоверность отличий с предыдущим периодом исследования.

К 3-м суткам заболевания (пик ферментативной фазы) во всех группах наблюдались максимальные значения МДА. В этом периоде наибольший показатель зарегистрирован в группе больных тяжелым панкреатитом — 19,3±0,5 нмоль/мл, что в 3,4 раза больше показателя контрольной группы ($p < 0,05$). В разгаре ферментативной фазы прослеживается четкая корреляция в уровне малонового диальдегида с тяжестью ОП. Различия во всех сравниваемых группах статистически достоверны ($p < 0,05$).

К концу ферментативной фазы, к 5-м суткам от начала заболевания, наблюдалась только тенденция к снижению данного показателя во всех группах с сохранением четкой корреляционной зависимости МДА с тяжестью ОП. Разница в значениях МДА во всех сравниваемых группах статистически достоверна ($p < 0,05$).

При оценке состояния антиоксидантной защиты во всех сравниваемых группах наблюдалось угнетение АОЗ, что выражалось в значительном снижении восстановленного глутатиона по сравнению с нормальными значениями. Разница показателей ВГ в 1-е сутки от начала заболевания была статистически достоверной только в группах «легкий — тяжелый ОП». К 3-м суткам она была недостоверной только в группах «средней тяжести — тяжелый» ($p > 0,05$). К концу ферментативной фазы — к 5-м суткам от начала заболевания, тяжесть ОП коррелировала с низкими значениями ВГ (табл. 2). Разница в значениях восстановленного глутатиона во всех сравниваемых группах этого периода была статистически достоверной ($p < 0,05$).

Динамика состояния антиоксидантной защиты в зависимости от степени тяжести ОП представлена в таблице 2.

Состояние ПОЛ и АОЗ после различных видов оперативного лечения ОП оценивалось у 26 больных, оперированных в ферментативной фазе, из них 19 — лапароскопически и 7 человек — лапаротомным доступом (табл. 3).

Таблица 2. Показатели восстановленного глутатиона в группах больных с легким, средней тяжести и тяжелым острым панкреатитом

Контроль (ВГ ммоль/л)	Степень тяжести ОП	Больные ОП (ВГ ммоль/л), периоды наблюдений (сутки от начала ОП)		
		1	3	5
0,82±0,02	Легкий	0,43±0,01*	0,36±0,01* **	0,37±0,03*
0,82±0,02	Средней тяжести	0,41±0,01*	0,32±0,02* **	0,31±0,01*
0,82±0,02	Тяжелый	0,39*±0,02*	0,28±0,02* **	0,27±0,01*

Примечание: * — достоверность отличий с контрольной группой; ** — достоверность отличий с предыдущим периодом исследования.

Таблица 3. Характеристики МДА и ВГ у больных острым панкреатитом, оперированных лапароскопически (ЛС) и лапаротомным доступом (ЛТ) в ферментативной фазе

Контроль	Характер операции	Больные ОП, периоды наблюдений (сутки после операции)		
		1	3–4	12–13
МДА (нмоль /мл)				
5,6±0,4	ЛС	16,2±1,8	17,6±2,1	7,8±1,2*
5,6±0,4	ЛТ	18,6±2,3	10,9±1,7 **	8,6±1,7
ВГ (ммоль/л)				
8,2±0,02	ЛС	0,38±0,05	0,38±0,05	0,6±0,07*
8,2±0,02	ЛТ	0,3±0,06	0,3±0,06	0,63±0,09*

Примечание: * — достоверность отличий по сравнению с предыдущим периодом; ** — по сравнению с ЛС в соответствующем периоде наблюдения.

Из таблицы 3 следует, что в 1-е сутки послеоперационного периода при лапароскопических операциях (или на 3-е сутки от момента развития ОДП) показатели МДА были на цифрах 16,2±1,8 нмоль/мл, что было достоверно выше по отношению к группе здоровых лиц (5,6±0,4 нмоль/мл) и статистически недостоверно по отношению к группе оперированных лапаротомным доступом ($p > 0,05$). К 3–4 суткам послеоперационного периода ситуация принципиально менялась. Показатели МДА в группе лиц, оперированных лапароскопически, составляли 17,6±2,1 нмоль/мл, в то время как при лапаротомном доступе они были на цифрах 10,9±1,7 нмоль/мл ($p < 0,05$). В обеих группах нарастание процессов ПОЛ происходило в условиях снижения антиоксидантной защиты. В группе оперированных лапароскопически показатели восстановленного глутатиона были 0,38±0,05 мкмоль/мл, при лапаротомии — 0,3±0,06 мкмоль/мл. Разница недостоверна ($p > 0,05$), но по сравнению со здоровыми лицами она очевидна ($p < 0,05$).

К 12–13 суткам после операции состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты выровнялось: МДА при лапароскопических операциях был на цифрах $7,8 \pm 1,2$ нмоль/мл, при лапаротомном доступе — $8,6 \pm 1,7$ нмоль/мл ($p > 0,05$). Показатели восстановленного глутатиона в первой группе были на цифрах $0,6 \pm 0,07$ мкмоль/мл, во второй — $0,63 \pm 0,09$ мкмоль/мл.

Характеристика перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в реактивной фазе ОДП. В реактивной фазе ОДП обследовано 38 больных. Мужчин было 23 (60,5%), женщин 15 (39,5%). Преобладали лица в возрасте до 60 лет (79%). Средний возраст в этой группе составлял $37,2 \pm 6,8$ лет. В группе старше 60 лет — $67,6 \pm 3,1$ лет.

В общую группу вошли пациенты, которые в ферментативной фазе трактовались как больные с ОП средней тяжести (20) и тяжелым (18).

Биохимические исследования проводили на 7, 10 и 15 сутки от момента развития ОДП, охватывая всю реактивную фазу ОДП.

Динамика МДА в реактивной фазе ОДП представлена в таблице 4.

Таблица 4. Показатели МДА у больных ОДП в реактивной фазе

Контроль (МДА нмоль/мл)	Больные с ОП (МДА нмоль/мл), периоды наблюдений (сутки от начала ОП)		
	7	10	15
$5,6 \pm 0,4$	$10,1 \pm 1,3^*$	$10,5 \pm 0,9^*$	$7,9 \pm 0,5^*$ **

Примечание: * — достоверность отличий с контрольной группой; ** — достоверность отличий с предыдущим периодом исследования.

Из таблицы 4 видно, что к 7 суткам ОДП малоновый диальдегид был на цифрах $10,1 \pm 1,3$ нмоль/мл, что значительно выше по отношению к контролю и достоверно ниже по сравнению с предыдущим периодом исследования в ферментативной фазе — 5 сутки (табл. 1). К 10 суткам от момента развития ОДП ситуация принципиально не изменялась по отношению к 7 суткам. Значения МДА во втором периоде наблюдений были на цифрах $10,5 \pm 0,9$ нмоль/мл ($p > 0,05$) и приближались к нормальным значениям только к 15 суткам, то есть к концу реактивной фазы.

Состояние АОЗ по динамике восстановленного глутатиона представлено в таблице 5.

Таблица 5. Динамика восстановленного глутатиона в реактивной фазе ОДП

Контроль (ВГ ммоль/л)	Больные с ОП (ВГ ммоль/л), периоды наблюдений (сутки от начала ОП)		
	7	10	15
$0,82 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,025^*$	$0,53 \pm 0,07^*$	$0,58 \pm 0,03^*$

Примечание: * — достоверность отличий с контрольной группой.

Показатели восстановленного глутатиона, по сравнению с предыдущим периодом (табл. 2), несколько увеличивались к 7 суткам заболевания — начальному периоду реактивной фазы ($0,45 \pm 0,025$ мкмоль/мл). Значения этого показателя сохранялись практиче-

ски на том же уровне к 10 и 15 суткам соответственно: $0,53 \pm 0,07$ и $0,58 \pm 0,03$ мкмоль/мл, разница значений статистически недостоверна ($p > 0,05$), и оставались ниже контрольных значений на протяжении всей реактивной фазы (табл. 5).

Характеристика ПОЛ и АОЗ на стадии секвестрации. Исследования проводились в общей группе больных ОДП из 18 человек, которые в ферментативной фазе трактовались как больные с ОП средней тяжести и тяжелым, и все они были прооперированы в раннем периоде лапароскопически. У 11 из них стадия секвестрации протекала в асептических условиях, а 7 человек были оперированы в этом периоде в связи с развитием гнойных осложнений — некр- и секвестрэктомии с дренированием гнойных полостей. Исследования проводились за 1 сутки до операции или непосредственно перед операцией, в среднем — на 17–20 сутки от момента развития ОДП.

Состояние ПОЛ и АОЗ в двух анализируемых группах больных на стадии секвестрации представлены в таблице 6.

Таблица 6. Состояние ПОЛ и АОЗ по данным малонового диальдегида и восстановленного глутатиона на стадии секвестрации (17–20 сутки ОДП)

Контроль	ОДП без гнойных осложнений	ОДП с гнойными осложнениями
МДА нмоль/мл	МДА нмоль/мл	МДА нмоль/мл
$5,6 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,5$	$11,8 \pm 1,2^*$ **
ВГ ммоль/л	ВГ ммоль/л	ВГ ммоль/л
$0,82 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,03^*$	$0,44 \pm 0,05^*$

Примечание: * — достоверность отличий по отношению к контролю; ** — к группе больных с асептическим течением фазы секвестрации.

Проведенные исследования показали, что в ферментативной фазе ОДП наблюдается резкое повышение перекисного окисления липидов, достигающее максимальных значений к 3 суткам от начала заболевания с постепенным последующим снижением их интенсивности. Выраженная активация ПОЛ, протекающая на фоне снижения антиоксидантной защиты в этом периоде, позволяет признать ферментативную фазу ОДП как яркую модель окислительного стресса. Глубина и выраженность нарушений в данной системе коррелирует со степенью тяжести ОП, что определяет важную роль свободнорадикальных форм кислорода в патогенезе развития деструктивных форм острого панкреатита.

После лапароскопических вмешательств, по сравнению с операциями из лапаротомного доступа, выполненными в раннем периоде ОДП, наблюдается более выраженное повышение перекисных процессов, что требует соответствующей коррекции в послеоперационном периоде.

Приближение показателей перекисного окисления липидов к нормальным значениям при асептическом течении ОДП наблюдается только к 15 суткам (концу реактивной фазы). На стадии секвестрации, протекающей в септических условиях, наблюдается вторая волна повышения перекисного окисления липидов, что в совокупности

с другими клинико-лабораторными данными может указывать на развитие гнойных осложнений.

Показатели антиоксидантной защиты остаются сниженными на протяжении всего периода ОДП вплоть до выписки больных их стационара.

Литература

1. Багненко С. Ф., Толстой А. Д. Острый панкреатит: протоколы диагностики и лечения // *Анналы хирургической гепатологии*. 2006. Т. 11, № 1. С. 60–66.
2. Толстой А. Д., Багненко С. Ф., Красногоров В. Б. Острый панкреатит: протоколы диагностики и лечения // *Хирургия*. 2005. № 7. С. 19–23.
3. Jha R. K., Ma Q., Sha H. et al. Acute pancreatitis a literature review // *Med. Sci. Monit*. 2009. Vol. 15. P. 147–156.
4. Филин В. И. О фазах развития и клинических формах острого панкреатита // *Вестн. хир.* 1982. № 6. С. 20–24.
5. Matsuno S. Initial treatment of severe acute pancreatitis // *Surg. Today*. 1997. Vol. 27, N 11. P. 981–982.
6. Ревтович М. Ю. Вариант неспецифической антицитокиновой терапии деструктивных форм острого панкреатита // *Белорусский медицинский журнал*. 2003. № 3. С. 94–97.
7. Papachristou G. I., Papachristou D. J., Avula H. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response // *Pancreatology*. 2006. Vol. 6(4). P. 279–285.
8. Yasuda T., Ueda T., Takeyama Y. Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis // *Pancreas*. 2006. Vol. 33(4). P. 359–363.
9. Raraty M. G., Connor S., Criddle D. N. et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history and management strategies // *Curr. Gastroenterol Rep*. 2004. Vol. 6, N 2. P. 99–103.
10. Леонович С. И., Ревтович М. Ю., Чумаков В. Н. Влияние октреотида на перекисное окисление липидов у больных острым панкреатитом // *Рецепт*. 2003. № 3. С. 112–115.
11. Granger J., Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators // *Shock*. 2005. Vol. 24(1). P. 45–51.
12. Миронов А. С. Этиология и патогенез острого панкреатита // *Хирургия*. 2004. № 8. С. 72–75.
13. Кузнецов Н. А., Родоман Г. В., Бронтвейн А. Г. Результаты применения синтетических антиоксидантов в лечении больных деструктивным панкреатитом // *Хирургия*. 2005. № 3. С. 36–39.
14. Bradley E. L., Dexter N. D. Management of severe acute pancreatitis in a surgical odyssey // *Ann. Surg.* 2010. Vol. 251. P. 6–17.

Статья поступила в редакцию 19 февраля 2013 г.