

С.С. Мосоян

Показания к антиоксидантной терапии в лечении острого деструктивного панкреатита

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Резюме. Анализируется динамика перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при остром деструктивном панкреатите в ферментативной стадии (первые 5 суток от начала заболевания), реактивной (6–14 сутки) и стадии секвестрации (свыше 2 недель). Установлено, что в ферментативной фазе острого деструктивного панкреатита наблюдается резкое повышение перекисного окисления липидов, достигающее максимальных значений к 3-м суткам от начала заболевания с последующим снижением их интенсивности. Приближение показателей перекисного окисления липидов к нормальным значениям при неосложненном течении наблюдается только в начальном периоде стадии секвестрации. На стадии асептической секвестрации перекисные процессы близки к норме, а на стадии секвестрации, протекающей с присоединением гнойной инфекции, наблюдается вторая волна умеренного повышения перекисного окисления липидов. При определенных соотношениях восстановленного глутатиона – критерия оценки антиоксидантной защиты и малонового диальдегида – критерия интенсивности перекисного окисления (условный коэффициент ингибирования перекисного окисления липидов) прослеживается корреляция с тяжестью острого панкреатита. Значения условного коэффициента ингибирования ниже 3 у.е. определяют абсолютные показания к антиоксидантной терапии. Представлена также оценка эффективности унитиола, аскорбиновой кислоты и селеназы, дозировки и способы введения.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, антиоксидантная защита, глутатион, малоновый диальдегид, асептическая секвестрация, окислительный стресс.

Введение. Острый деструктивный панкреатит (ОДП) имеет фазовое течение: 1) ферментативная фаза (первые 3–5 суток ОП); 2) реактивная (до конца 2-й недели заболевания); 3) фаза секвестрации некротических очагов поджелудочной железы и брюшинной клетчатки (начиная с 3-й недели от начала заболевания) [1, 2].

Длительно существовавшая теория аутолиза поджелудочной железы (ПЖ), признававшая важную роль ферментов ПЖ как в патогенезе ОДП, так и в определении тяжести состояния больных, не объясняла ряд пусковых механизмов. В большинстве случаев, несмотря на своевременное проводимую терапию ингибиторами протеаз и препаратами, угнетающими экзокринную функцию ПЖ, радикально купировать патологический процесс при ОДП не удается.

В течение последних тридцати лет обсуждается роль других возможных факторов в генезе ОДП, одним из которых является свободнорадикальные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов [3–6]. Поскольку ПЖ имеет в организме самый низкий уровень содержания антиоксидантов, в условиях воспаления и ишемии нарушается баланс перекисных реакций, запускается анаэробный путь гликолиза, нарастает количество недоокисленных метаболитов, концентрация свободных радикалов кислорода значительно увеличивается, а антиоксидантные системы быстро истощаются, что приводит

к развитию окислительного стресса [7]. В ответ на окислительный стресс активизируется глутатионовый окислительно-восстановительный цикл, маркером эффективности которого является восстановленный глутатион. При недостаточности антиоксидантных систем происходит перекисная окисление мембранных липидов, что ведет к нарушению проницаемости клеточных мембран за счет образования сквозных полярных каналов, изменения текучести липидного слоя и в конце концов к деструкции ацинарных клеток [3].

Таким образом, при развитии деструктивных форм ОП ведущее значение придается несоответствию между чрезмерной активацией свободнорадикальных процессов и недостаточным ответом со стороны системы антиоксидантной защиты. Активация перекисного окисления липидов в этих условиях сопровождается функциональными и органическими нарушениями клеточных мембран, что в конечном итоге приводит к гибели клеток [8]. Однако в литературе до сих пор нет окончательного представления о роли свободнорадикальных форм кислорода и состоянии антиоксидантной защиты на разных этапах ОДП; нет четкого представления о сроках проведения антиоксидантной терапии, дозировках и способах введения антиоксидантов.

Цель исследования. Изучить состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты на трех стадиях ОДП и по их динамике сформулировать показания к антиоксидантной терапии.

Материалы и методы. В динамике исследовали состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты при ОДП у 49 больных в ферментативной фазе (первые 5 суток от начала заболевания), у 34 больных в реактивной (6–15-е сутки) и у 18 пациентов в фазе секвестрации (свыше 2 недель), из которых у 11 больных она протекала в асептических условиях и у 8 с развитием гнойных осложнений. О состоянии ПОЛ судили по динамике малонового альдегида, антиоксидантная защита оценивалась по динамике восстановленного глутатиона.

Малоновый диальдегид (МДА) определяли в плазме крови по методике А.Я. Майоре и Э.С. Берман в модификации В.Б. Гаврилова и соавт. [9]. Нормальные значения МДА: $5,58 \pm 0,44$ нмоль/мл. Восстановленный глутатион (ВГ) исследовали по методике G.L. Ellman в модификации E. Beitler et al. [9]. Нормальные значения ВГ: $0,82 \pm 0,02$ ммоль/л. Учитывали условный коэффициент ингибирования ПОЛ (УКИПОЛ), представляющий отношение значений ВГ к МДА в условных единицах. $УКИПОЛ = (ВГ \text{ нмоль/мл} : МДА \text{ ммоль/л}) \cdot 100$. Нормальные его значения $14,7 \pm 0,8$ у.е.

В оценке тяжести панкреатита использована система прогнозирования тяжести панкреатита по А.Д. Толстому [1].

Статистическая обработка выполнена в оболочке программных средств Excel 5.0 и Statistika for Windows IBM-совместимого компьютера. При анализе использованы общеизвестные и широко применяющиеся в научных исследованиях статистические понятия: среднее значение, стандартное отклонение. Сравнение совокупностей проводилось на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выявлены снижение уровня восстановленного глутатиона на протяжении всех периодов развития ОДП и различная по своей интенсивности активация процессов перекисного окисления липидов. Наибольшая активность ПОЛ наблюдается в ферментативной фазе, достигая максимальных значений к 3-м суткам от начала заболевания с последующим постепенным снижением, приближающимся к нормальным показателям только на стадии секвестрации, протекающей в асептических условиях (рис. 1).

При септическом течении стадии секвестрации прослеживается вторая волна умеренного повышения ПОЛ (рис. 2).

Возможно, активированные полиморфно-ядерные нейтрофилы и моноциты, инфильтрирующие панкреатический интерстиций на стадии септической секвестрации, являясь дальнейшим источником активных радикалов кислорода.

Глутатионовая антиоксидантная система при ОДП снижена на протяжении всех периодов развития ОДП (рис. 3).

Принципиально, выявленные закономерности определяют показания и сроки проведения антиоксидантной терапии в периоды повышения интенсив-

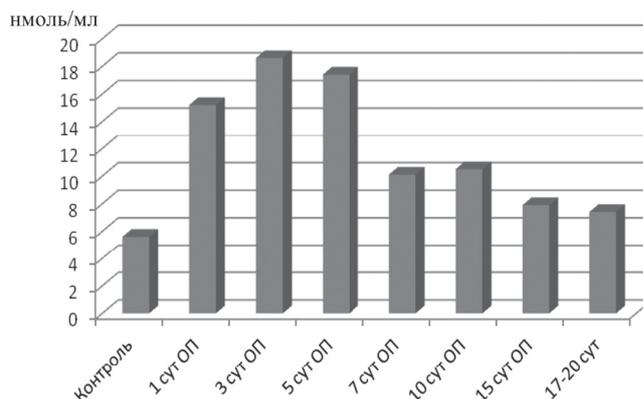


Рис. 1. Состояние ПОЛ на протяжении всего периода ОДП при асептическом течении стадии секвестрации

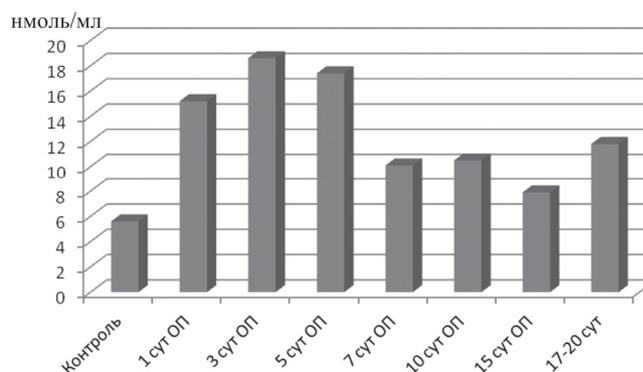


Рис. 2. Состояние ПОЛ на протяжении всего периода ОДП при септическом течении стадии секвестрации

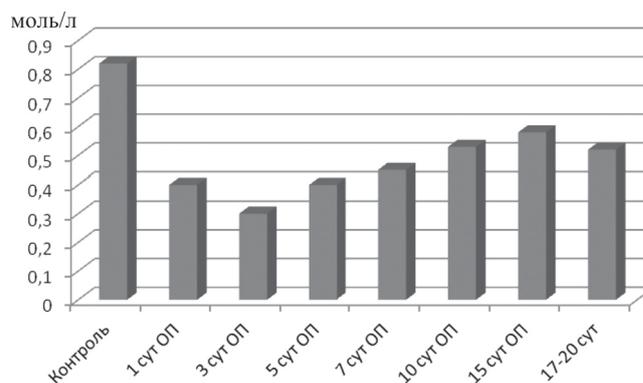


Рис. 3. Состояние антиоксидантной защиты на протяжении всех периодов развития ОДП

ности ПОЛ, однако всегда ли существуют абсолютные показания к ее использованию.

В процессе изучения состояния перекисных процессов и антиоксидантной защиты мы иногда наблюдали такую ситуацию, когда при низких значениях восстановленного глутатиона, отражающих угнетение глутатионовой антиоксидантной системы, резкого

увеличения МДА не видели. В этой связи было решено ввести условный коэффициент ингибирования перекисных процессов (УКИПОЛ) и рассмотреть его значимость в диагностике состояния рассматриваемых процессов.

Значения УКИПОЛ в ферментативной фазе при различных степенях тяжести ОП представлены в таблице 1 и на рисунке 4.

Таблица 1

Значения УКИПОЛ при различных степенях тяжести ОП, у.е.

Степень тяжести ОП	Период наблюдения		
	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
Легкая	3,3±0,1	2,3±0,2	2,6±0,2
Средней тяжести	2,7±0,3	1,7±0,2	1,8±,1*
Тяжелая	2,5±0,1**	1,4±0,2**	1,5±0,3**

Примечание: * – различия между ОП средней степени тяжести и легкой; ** – тяжелой и легкой, p<0,05.

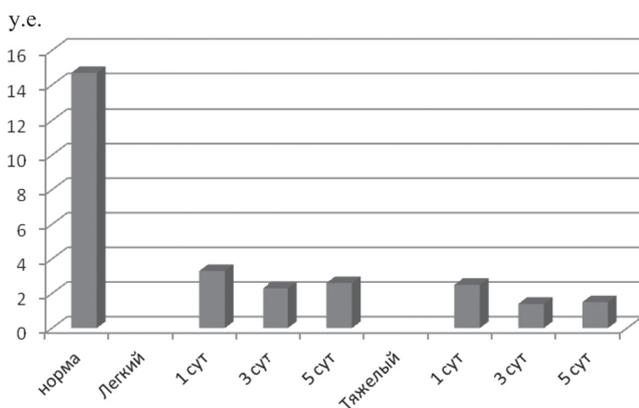


Рис. 4. Значения УКИПОЛ в норме и у больных с легким и тяжелым панкреатитом

Статистически достоверная разница УКИПОЛ выявлена между ОП средней степени тяжести и легкой только на 5-е сутки от момента заболевания. Между тяжелой и легкой степенью ОП она прослеживается во всех периодах наблюдений. Между тяжелой и средней степенью тяжести наблюдалась только тенденция к снижению значений УКИПОЛ при тяжелом панкреатите, а имевшая место разница статистически недостоверна.

Для дифференциальной диагностики легкого и тяжелого панкреатита определены пороговые значения УКИПОЛ в первые сутки заболевания. Для тяжелого ОП его значения были <3 у.е., для легкого – ≥3 у.е. Чувствительность этого критерия 90%, специфичность 89,7%, диагностическая точность 89,8%.

При динамическом исследовании УКИПОЛ у больных с тяжелым панкреатитом наблюдалось стабильное снижение этого показателя ниже 3 у.е. в течение первых 7 суток от момента развития ОДП, т.е. на про-

тяжении всей ферментативной и в начальном периоде реактивной фазы, что указывает на абсолютные показания к антиоксидантной терапии в этом периоде.

Полагаем, что данный показатель информативно отражает соотношение антиоксидантной защиты и уровня перекисного окисления липидов. Этот критерий можно использовать в качестве дополнительного приема для оценки тяжести острого панкреатита в раннем периоде его развития, что особенно важно при определении объема и содержания консервативной терапии, а также как критерия, определяющего абсолютные показания к антиоксидантной терапии.

Антиоксидантная терапия. ОДП в ферментативной фазе можно рассматривать как яркую модель окислительного стресса. В этой связи показания к антиоксидантной терапии в ферментативной фазе абсолютные. Больные в этом периоде получали различные антиоксиданты (аскорбиновая кислота, унитиол, мексидол и др.). Оценка эффективности антиоксидантной терапии по продолжительности пребывания больных в стационаре, частоте развития осложнений и летальности представляла большую сложность и была практически невыполнима из-за невозможности формирования адекватных групп сравнения. Поэтому мы ограничились сравнительной оценкой некоторых антиоксидантов по ближайшему эффекту каждого из сравниваемых препаратов по уровню МДА и восстановленного глутатиона до и после введения.

Антиоксидантные препараты вводились внутривенно в следующих дозировках: аскорбиновая кислота – 10 мг/кг; унитиол – 25 мг/кг; селеназа – 5 мг/кг. Оценка эффективности указанных препаратов проводилась в интервалах от 1 до 2 ч после внутривенного введения, в среднем через 1,5 ч и через 6 ч от момента введения. Результаты исследований с оценкой эффективности через 1,5 ч от момента введения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели МДА и ВГ до и после лечения антиоксидантами

Антиоксидант	До лечения		После лечения	
	МДА, нмоль/мл	ВГ, ммоль/л	МДА, нмоль/мл	ВГ, ммоль/л
Унитиол	16,8±1,2	0,4±0,04	13,2±1,45*	0,52±0,03
Аскорбиновая кислота	15,75±1,8	0,38±0,04	11,95±1,8*	0,64±0,04*
Селеназа	16,2±1,3	0,39±0,03	12,4±1,5*	0,53±0,05*

Примечание: * – отличия по сравнению с исходными данными, p<0,05.

Установлено, что при использовании указанных препаратов наблюдается статистически достоверный положительный результат в среднем через 1,5 ч от момента их использования. Однако через 6 ч от момента использования антиоксидантов наблюдается практически полное возвращение к исходным значениям. Это позволяет считать оправданным по-

сле болюсного введения антиоксидантов в указанных дозировках через 2–3 ч осуществлять их постоянное введение с помощью инфузомата.

Выводы

1. Показаниями к антиоксидантной терапии при ОДП являются повышение интенсивности ПОЛ на фоне снижения антиоксидантной защиты. Наиболее ярко такая ситуация наблюдается в ферментативной фазе, с постепенным снижением интенсивности ПОЛ, приближающейся к нормальным значениям на стадии асептической секвестрации. При септической секвестрации наблюдается вторая волна повышения ПОЛ.

2. Абсолютными показаниями к антиоксидантной терапии является снижение УКИПОЛ ниже 3 у.е., что наблюдается при ОДП в течение первых 7 суток от начала заболевания.

3. При внутривенном введении аскорбиновой кислоты из расчета 10 мг/кг; унитиола – 25 мг/кг; селенасы – 5 мкг/кг наблюдается снижение интенсивности ПОЛ и повышение антиоксидантной защиты.

Литература

1. Толстой, А.Д. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит / А.Д. Толстой [и др.]. – СПб., 1999. – 125 с.
2. Шугаев, А.И. Острый панкреатит / А.И. Шугаев, И.Н. Гера, С.С. Мосоян // Пособие для врачей. – СПб., 2009. – 87 с.
3. Кузнецов, Н.А. Результаты применения синтетических антиоксидантов в лечении больных деструктивным панкреатитом / Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман, А.Г. Бронтвейн // Хирургия. – 2005. – № 3. – С. 36–39.
4. Пулатов, О.Х. Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов и их коррекция при остром деструктивном панкреатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Х. Пулатов. – 2008. – 19 с.
5. Virlos, I.T. Intravenous n-acetylcystein, ascorbic acid and selenium-based anti-oxidant therapy in severe acute pancreatitis / I.T. Virlos [et al.] // Scand. j. gastroenterol. – 2003. – Vol. 38 – P. 1262–1267.
6. Dib, M. Acute phase response in acute pancreatitis: a comparison with abdominal sepsis / M. Dib [et al.] // Scand. j. gastroenterol. – 2003. – Vol. 10. – P. 1072–1076.
7. Миронов, А.С. Этиология и патогенез острого панкреатита / А.С. Миронов // Хирургия. – 2004. – № 8. – С. 72–75.
8. Климов, А.Е. Антиоксидантная и магнитнолазерная терапия в комплексном лечении больных панкреонекрозом / А.Е. Климов, А.Ю. Корольков // Росс. мед. журн. – 2007. – № 5. – С. 18.
9. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.П. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118–122.

S.S. Mosoyan

Indications for antioxidant therapy in treatment of acute destructive pancreatitis

Abstract. We have analyzed the dynamics of lipid peroxidation and antioxidant protection at acute destructive pancreatitis at the fermentation stage (i.e. during the first 5 days upon onset of the disease), reactive stage (6–14th days) and sequestration stage (over 2 weeks). It was established that, at the fermentation stage of acute pancreatitis, sharp increase of lipid peroxidation is observed, that reaches the maximum values on the 3rd day of onset of the disease, with subsequent gradual decrease of intensity thereof. Approximation of lipid peroxidation values to normal at uncomplicated course of acute destructive pancreatitis was observed only at the initial phase of the sequestration period. At the stage of aseptic sequestration, the peroxide processes are close to normal and at the stage of sequestration proceeding with overlay of purulent infection, there is a second wave of moderate increase in observed lipid peroxidation. At certain ratio of reduced glutathione – the evaluation criterion of antioxidant protection, and malondialdehyde – lipid peroxidation intensity criterion (conditional factor of lipid peroxidation inhibition), correlation with the severity of acute pancreatitis is observed. Lipid peroxidation conditional inhibition ratio values that fall below 3 conventional units determine absolute indications for the antioxidant therapy. It has been represented the evaluation of the effectiveness of unithiol, ascorbic acid and selenasa, as well as the dosages and routes of administration thereof.

Key words: acute destructive pancreatitis, lipid peroxidation, antioxidants, antioxidant protection, glutathione, malondialdehyde, aseptic sequestration, oxidation stress.

Контактный телефон: 8-921-948-47-65; e-mail: mos_sark@mail.ru