

Коррекция нарушений перекисного гомеостаза у больных различными формами острого панкреатита

Ю.С.ВИННИК, А.А.САВЧЕНКО, О.В.ТЕПЛЯКОВА, С.В.ЯКИМОВ, Н.И.ЦЕДРИК,
А.И.ДРОБУШЕВСКАЯ, Е.В.ОНЗУЛЬ

Correction of dyscrasia at the patients with different forms of acute pancreatitis

YU.S.VINNIK, A.A.SAVCHENKO, O.V.TEPLYAKOVA, S.V.YAKIMOV, N.I.TSEDRIC,
A.I.DROBUSHEVSKAYA, E.V.ONZUL

Красноярская государственная медицинская академия им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Сибирский федеральный университет

Выполнено комплексное динамическое исследование состояния окислительного гомеостаза у больных различными формами острого панкреатита. Установлено, что достоверное снижение показателей максимальной интенсивности хемилюминесценции и коэффициента антиоксидантной активности сыворотки крови может служить дополнительным критерием ранней диагностики инфицированного панкреонекроза. Оригинальный алгоритм рациональной озонотерапии позволяет определить адекватное количество окислителя, и в целом, улучшает результаты лечения больных острым панкреатитом.

Ключевые слова: острый панкреатит, гомеостаз

It was executed complex dynamic research of state of oxidative homeostasis at the patients with different forms of acute pancreatitis. It was detected that reliable reduction of rates of maximal intensity of chemiluminescence and antioxidative activity ratio of blood serum can serve by extra criteria to early detection of infected pancreatonecrosis. Original algorithm of rational ozone therapy makes it possible to determine adequate number of oxidant; it improves results of treatment at the patients with acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, homeostasis

За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым панкреатитом [1, 7, 14, 20]. Основной контингент больных по-прежнему составляют лица активного трудоспособного возраста, а среди причин заболевания в последние годы первое место занимают алкоголизм и алиментарные факторы [2, 11].

Повсеместно растет количество деструктивных форм заболевания, которые составляют до 44% [4, 9]. При этом, если общая летальность за последнее десятилетие имеет тенденцию к снижению, то послеоперационная, отражающая результаты лечения наиболее тяжелой категории больных, по-прежнему исчисляется двузначными цифрами [5, 10].

Известно, что гипоксия и, во-многом, связанная с ней избыточная активация перекисного окисления липидов на фоне недостаточности антиоксидантной системы играют ключевую роль в механизмах развития патологического процесса при остром панкреатите [3, 8, 10, 15, 17, 18, 21]. В клиническую практику активно внедряются и

совершенствуются методы коррекции функциональной недостаточности антиоксидантной системы, основанные на введении в организм окислителей или индукторов активных форм кислорода (АФК). Успех и безопасность лечения при этом во многом определяются адекватностью дозировки вводимого окислителя. Диапазон рекомендуемых терапевтических доз препаратов и методик введения ориентирован на средние статистические биохимические показатели и не позволяет учитывать нозологическую форму острого панкреатита (отечный панкреатит, инфицированный или стерильный панкреонекроз), возраст, массу тела пациента, индивидуальные значения интенсивности липопероксидации в момент лечения, которые могут варьировать в широких пределах [6, 7, 12, 16, 22]. Все сказанное выше послужило основанием для поиска новых возможностей патогенетической терапии острого панкреатита.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных острым панкреатитом за счет применения нового способа рациональной окислительной коррекции.

Материалы и методы

В клинике под нашим наблюдением находились 160 больных с различными формами острого панкреатита в возрасте от 22 до 76 лет. При этом, ретроспективный анализ проведен у 54 пациентов с острым панкреатитом, лечившихся в клинике общей хирургии Красноярской государственной медицинской академии в период 2002-2003 гг. и составивших первую группу (табл. 1).

Проспективное исследование выполнено в период 2004-2006 гг. и включало 106 пациентов, в комплексном лечении которых применялся метод озонотерапии. При этом, у 50 пациентов, составивших вторую группу, использовалась традиционная методика озонотерапии, у 56 пациентов третьей группы – оригинальная методика рациональной озонотерапии.

Среди пациентов мужчин было 96 (60%), женщин – 64 (40%). В 61,3% наблюдений острый панкреатит имел алкогольный генез, в 19,4% причиной явились заболевания желчных путей, у 11,9% пациентов развитие острого панкреатита было обусловлено алиментарным фактором. Среди прочих причин отмечена травма поджелудочной железы (1,3%), причина не установлена у 6,3% пациентов.

При определении формы острого панкреатита пользовались клинической классификацией, принятой IX Всероссийским съездом хирургов (Волгоград, 2000). Согласно используемой классификации у 77 (48,1%) пациентов имел место отечный панкреатит, у 43 (26,9%) – стерильный панкреонекроз (СПН), у 40 (25%) был обнаружен инфицированный панкреонекроз (ИПН). Среди больных деструктивным панкреатитом геморрагический некроз имел место у 27 (32,5%) пациентов, жировой – у 13 (15,7%) и смешанный – у 43 (51,8%). По распространенности панкреонекроза больные распределились следующим образом: мелкоочаговый – у 7 (8,4%), крупноочаговый – у 27 (32,5%), субтотальный – у 32 (38,6%), тотальный – у 17 (20,5%).

У всех больных оценивали тяжесть острого панкреатита по шкале В.Б.Красногорова (1994). Преобладали больные с тяжелым течением острого панкреатита, средняя сумма баллов в клинических группах составила $4,6 \pm 0,31$.

Оценку выраженности эндогенной интоксикации проводили с учетом уровня суммарной токсичности сыворотки крови и перитонеального экссудата, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), содержания молекул средней мас-

сы (МСМ). Исследовали уровень общего белка, α -амилазы, мочевины, билирубина, сахара крови, оценивали электролитный состав крови, уровень малонового диальдегида (МДА).

У всех пациентов в диагностике острого панкреатита применяли инструментальные методы: ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастро-дуоденоскопию, по показаниям – компьютерную томографию и диагностическую лапароскопию.

Решающим в верификации формы деструктивного панкреатита считали бактериологическое исследование. Материалом для бактериологического исследования служили кровь, перитонеальный экссудат, желчь, содержимое сальниковой сумки. Забор материала проводился с соблюдением техники асептики во время операции, при развитии синдрома системной воспалительной реакции – в динамике на 3-5, 7-14 сутки послеоперационного периода.

Для оценки состояния перекисного гомеостаза использовался метод железоиндуцированной люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки с применением биохемилуминометра БХЛ-06М, сопряженного с компьютером в диалоговом режиме (НИЦ «Биоавтоматика», г. Нижний Новгород). Объектом хемилюминесцентного исследования служили эритроциты и сыворотка крови.

В отделении проводилась комплексная интенсивная инфузионная терапия, направленная на подавление экзокринной функции поджелудочной железы и снижение уровня панкреатогенной токсинемии. В лечении пациентов второй и третьей групп дополнительно применялся способ внутривенной озонотерапии. Озонированный физиологический раствор (ОФР) с концентрацией озона 2-8 мг/л готовили барботажем изотонического раствора хлорида натрия озono-кислородной газовой смесью при помощи установки УОТА-60-01-«МЕДОЗОН». У пациентов второй группы использовали стандартную схему озонотерапии: внутривенное капельное введение ОФР с концентрацией 2-8 мг/л в количестве 200 мл через день в течение 7-10 суток. В лечении пациентов третьей группы применяли оригинальную методику рациональной озонотерапии с определением индивидуальной дозы озона. Алгоритм рациональной озонотерапии предусматривал оценку различных концентраций озона на интенсивность свободно-радикального окисления (СРО) в модельных системах и выбор дозы озона, при добавлении ко-

торой регистрировались параметры ХЛ, наиболее близкие к значениям возрастной нормы. ОФР, содержащий озон в выбранной дозе, вводили внутривенно капельно в объеме 200 мл через день в течение 7-10 суток. Проведение озонотерапии у больных острым панкреатитом контролировалось с помощью метода индуцированной ХЛ. Отсутствие положительной динамики параметров активированной ХЛ после двух сеансов озонотерапии требовало повторной коррекции дозы озона.

Для статистической обработки результатов исследования использовали методы описательной и вариационной статистики. Основными характеристиками описательной статистики являлись средняя арифметическая (M) и стандартное (σ) отклонения. Проверку соответствия анализируемых параметров нормальному распределению проводили с помощью критерия согласия (χ^2). Достоверность различий между группами при нормальном распределении количественных переменных рассчитывали, используя t критерий Стьюдента. В случае распределения, отличающегося от нормального, применялся критерий Уилкоксона для связанных выборок и критерий Манна-Уитни – для несвязанных выборок. Для расчетов применялись статистический пакет Microsoft Excel для операционной системы Windows XP, программа Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты и их обсуждение

Хемилюминесцентное исследование сыворотки крови показало, что у всех больных отечным панкреатитом при поступлении фиксируется достоверное относительно нормы увеличение значения максимальной интенсивности свечения в 3,14 раза и значительно менее выраженный рост светосуммы – в 1,92 раза. Коэффициент K (I_{\max}/S), отражающий суммарную антиоксидантную активность сыворотки, при поступлении превышал контрольные показатели в 1,65 раза ($P < 0,05$).

В динамике заболевания по мере накопления гидроперекисей отмечалось постепенное снижение антиоксидантного потенциала сыворотки крови, о чем свидетельствует уменьшение $\lg \alpha$ и коэффициента K .

Несмотря на то, что начиная с третьих суток традиционной терапии показатели антиоксидантной активности (K и $\lg \alpha$) у больных отечным панкреатитом достоверно не отличались от контрольных, суммарная окислительная активность сыворотки крови оставалась высокой.

Максимальные значения интенсивности хемилюминесценции при поступлении регистрировались у больных стерильным панкреонекрозом. Уровень I_{\max} в течение первой недели стационарного лечения превышал показатели возрастной нормы более, чем в 7 раз и достоверно снижался только к 21-м суткам на фоне традиционной терапии.

У больных с диагностированным ИПН в течение первой недели стационарного лечения обращало на себя внимание крайне низкое значение интенсивности хемилюминесценции, независимо от пола и возраста больного, не превышавшее 30 мВ. При сравнении I_{\max} с тем же показателем у здоровых лиц отмечалось его снижение в 2,5-5 раз в течение первой недели в стационаре. Коэффициент K в этой группе оставался более чем в 2 раза ниже по сравнению с показателями возрастной нормы в течение всего времени исследования. Критерием разрешения инфекционного процесса у больных панкреонекрозом явилось увеличение содержания гидроперекисей в сыворотке крови (в 3,8 раза по показателю I_{\max}) и повышение суммарной антиокислительной активности по данным хемилюминесцентного анализа.

По современным представлениям, процесс свободнорадикального окисления носит физиологический характер и всегда сопровождает процессы жизнедеятельности здоровой клетки. Поэтому регистрируемые у больных ИПН глубокие нарушения окислительного гомеостаза уже в ранние сроки заболевания сигнализируют о массивном объеме некроза, формировании суперантигена и присоединении бактериального инфицирования, требующих высокого расхода АФК.

Метод внутривенной озонотерапии использован в комплексном лечении 24 больных отечным панкреатитом второй группы и 27 больных третьей группы. Средняя сумма баллов по шкале В.Б.Краснорогова в группах не имела достоверных отличий и составила $1,85 \pm 0,14$.

Под воздействием внутривенной озонотерапии с эмпирическим выбором дозы озона происходила кратковременная активация СРО, о чем свидетельствовало статистически значимое, по сравнению с нормой, превышение концентрации МДА к третьим суткам лечения. Индивидуальный выбор дозировки озона позволил минимизировать его прооксидантное действие, способствуя ранней активизации антиоксидантной системы.

Наиболее значимые различия в результатах проведения озонотерапии у больных отечным

ХЛ показатели перекисного гомеостаза сыворотки крови у больных отечным панкреатитом на фоне озонотерапии

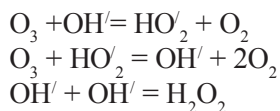
Сроки заболевания, сутки	Параметр ХЛ сыворотки (кратность к контролю)					
	I max			K= I max/ S		
	Вторая группа	Третья группа	p1	Вторая группа	Третья группа	p2
1	3,16±0,3*	3,24±0,3*	>0,5	1,62±0,1*	1,57±0,1*	>0,5
3	3,56±0,3*	2,87±0,4*	<0,05	1,84±0,2*	1,75±0,2*	>0,5
7	2,95±0,3*	2,13±0,3*	<0,05	1,52±0,1*	1,94±0,2*	<0,05

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контрольными показателями при $P < 0,05$, p1- достоверность различий значений I max у больных второй и третьей групп, p2 - достоверность различий значений K у больных второй и третьей групп.

панкреатитом удалось зарегистрировать методом люминолзависимой железоиндуцированной хемилюминесценции сыворотки крови (табл. 1).

При поступлении в стационар максимальная амплитуда активированного свечения и коэффициент K, отражающий антиоксидантный потенциал сыворотки, не имели достоверных отличий в группах. После первого сеанса озонотерапии у больных второй группы регистрировался рост интенсивности ХЛ, свидетельствующий о начальной активации СРО. В это же время отмечалось усиление антиокислительной активности сыворотки, способствующее стабилизации перекисных процессов к завершению стационарного лечения.

Проведение алгоритма по выбору индивидуальной терапевтической дозы озона у больных отечным панкреатитом *in vitro* позволило определить адекватное количество окислителя, необходимое для обрыва каскада СРО без его первоначальной индукции. По литературным данным, механизмом такого воздействия является способность озона участвовать в реакции радикал-радикальной аннигиляции, приводящей к обрыву цепей с образованием молекулярного кислорода [13]:



К моменту выписки больных третьей группы из стационара антиоксидантная активность сыворотки крови почти в 2 раза превышала контрольные показатели, компенсируя тем самым сохраняющуюся гиперпродукцию АФК.

У больных деструктивным панкреатитом с седьмых суток стационарного лечения наблюдалось снижение концентрации малонового диаль-

дегида, причем в третьей группе значения этого показателя были достоверно ниже исходных и зарегистрированных в группах сравнения (рис. 1).

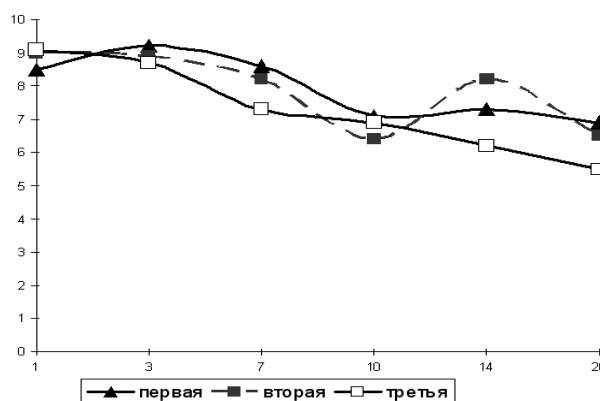


Рис. 1. Динамика концентрации МДА в сыворотке крови больных деструктивным панкреатитом.

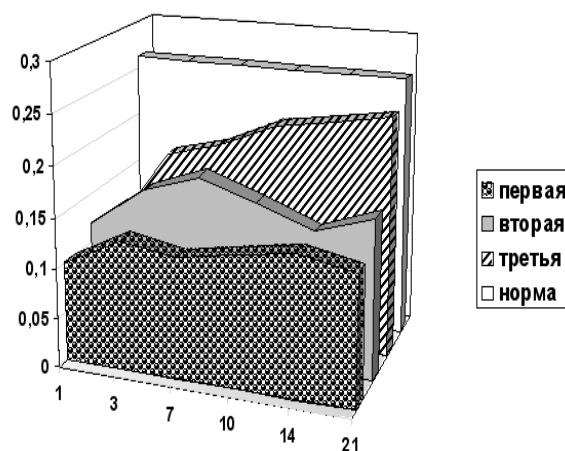


Рис. 2. Динамика антиоксидантной активности сыворотки крови больных острым деструктивным панкреатитом.

При этом, начиная с десятых суток, после завершения курса озонотерапии, у больных деструктивным панкреатитом в первой и второй группах наблюдалось постепенное возрастание концентрации МДА, пик которой регистрировался на 14-е сутки. У больных третьей группы в течение всего периода исследования, независимо от окончания сеансов озонотерапии, наблюдалось неуклонное снижение концентрации МДА.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в динамике изменения ЛИИ. На третьи сутки ЛИИ в третьей группе больных составлял $0,32 \pm 0,05$ у.е., что на 50,8% ниже исходного уровня и достоверно ниже значений в группе сравнения ($P < 0,05$). В эти же сроки достоверно снижался уровень амилазы, среднемолекулярных пептидов, мочевины крови, уменьшался лейкоцитоз.

Список литературы

1. *Боженков Ю.Г., Щербюк А.Н., Шалин С.А.* Практическая панкреатология: рук-во для врачей. Н. Новгород 2003; 211.
2. *Ваштейко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А.* Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. С-Петербург 2000; 309.
3. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН 1998; 7: 43-51
4. *Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Докучаев К.В.* Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза. Хирургия 2003; 3: 55-59.
5. *Демин Д.Б., Тарасенко В.С., Волков Д.В.* Прогностическое значение содержания продуктов липопероксидации в тканях при панкреонекрозе. Вест. хирургии 2003; 5: 47-50.
6. *Контрощикова К.Н.* Перекисная резистентность мембран эритроцитов у больных ИБС в процессе озонотерапии. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 9: 52.
7. *Гульман М.И., Винник Ю.С., Миллер С.В. и др.* Коррекция гомеостаза при остром панкреатите методом озонотерапии. Красноярск 2003; 179.
8. *Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К.* Окислительный стресс при воспалении. Успехи современной биологии 1997; 2: 155-171.
9. *Морозов С.В.* Клинико-патогенетическое обоснование диагностики, лечения и прогнозирования при остром панкреатите и его осложнениях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск. 2003; 41.
10. *Плеханов А.Н., Решетников Д.И.* Перекисное окисление липидов как критерий прогноза результатов хирургического лечения деструктивного панкреатита. Вестник ОО Ассоциации хирургов Ирк. обл-ти: сб. статей: Иркутск 2006; 92.
11. *Руднов В.А., Зубарев А.С.* Интенсивная терапия некротизирующего панкреатита: анализ современного состояния проблемы. Русский мед журнал 2005; 26: 3-6.
12. *Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Дорохов С.И.* Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях. Анестезиол и реаниматол 2000; 2: 72-75.
13. *Тимочко М.Ф., Елисеева О.П., Кобелинская Л.Л. и др.* Свободнорадикальные процессы в интенсификации компенсаторно-адаптационных процессов. Львов 1998; 114.
14. *Толстой А.Д., Краснорогов В.Б., Гольцов В.Р.* Концепция «обрыва» панкреонекроза - ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита. Вест хирургии 2001; 6: 26-30.
15. *Черданцев Д.В., Винник Ю.С., Каспаров Э.В.* Диагностика и лечение окислительного стресса при остром панкреатите. Красноярск 2002; 148.
16. *Юдакова О.В.* Интенсивность перекисного окисления липидов, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространенном перитоните. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 10: 20.
17. *Betteridge D.J.* What is oxidative stress? Metabolism 2000; 49: 1: 3-8.
18. *McCord J.M.* The evolution of free radicals and oxidative stress. Am J Med 2000; 108: 652-659
19. *Winterbourn C.C., Buss H.H., Chan T.P. et al.* Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients. Crit: Care Med 2000; 28: 143-149.
20. *Sweiry J.H., Mann G.E.* Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1996; 31: Suppl 219: 10-15.
21. *Czako L., Takacs T.* Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. Dig Dis Sci 1998; 43: 8: 1770-1777.
22. *Varga I. S., Matkovics B.* Lipid peroxidation and antioxidant system changes in acute L-arginine pancreatitis in rats. Acta Physiol Hung 1997; 85: 2: 129-138.

Поступила 29.11.08

Информация об авторах

1. Винник Юрий Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Красноярской государственной медицинской академии им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, e-mail: yuvinnik@yandex.ru
2. Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и физиологии человека и животных Института естественных и гуманитарных наук Сибирского федерального университета, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, e-mail: rsimpn@scn.ru
3. Теплякова Ольга Валериевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии Красноярской государственной медицинской академии им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, e-mail: teplyakova-olga@yandex.ru
4. Якимов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии Красноярской государственной медицинской академии им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, e-mail: yuvinnik@yandex.ru
5. Цедрик Николай Игоревич – клинический ординатор кафедры общей хирургии Красноярской государственной медицинской академии им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, e-mail: teplyakova-olga@yandex.ru
6. Дробушевская Анна Ивановна – клинический ординатор кафедры общей хирургии Красноярской государственной медицинской академии им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, e-mail: teplyakova-olga@yandex.ru
7. Онзуль Екатерина Викторовна – клинический ординатор кафедры общей хирургии Красноярской государственной медицинской академии им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, e-mail: teplyakova-olga@yandex.ru