

УДК 616.37- 002-036.11

А.А. ГОРБУНОВ

*Одеський національний медичний університет, кафедра хірургії № 2 з курсом дитячої хірургії, Одеса***ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ЯК ОДИН ІЗ ПРОВІДНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ: ЗАЛУЧЕННЯ ДО ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЕРИТРОЦИТІВ**

Обстежено 117 хворих на хронічний панкреатит (ХП), з числа яких у 32 були виявлені ускладнення. Ці хворі склали основну клінічну групу, в крові яких визначали вираженість процесів ліпопероксидації та активність антиоксидантного захисту. Отримані дані показали, що в крові і в еритроцитах хворих ХП виявлено накопичення недоокислених продуктів ПОЛ і зниження активності антиоксидантних ферментів. Отже, показано, що при загостренні ХП у патологічний процес у хворих залучені еритроцити. Автор дійшов висновку, що в механізмах шкідливої дії при ХП важливим є посилення вільнорадикального пошкодження тканин і клітин. Отримані дані обґрунтовують необхідність включення фармакологічних препаратів з антиоксидантною, антигіпоксантною і/або мембранопротекторними механізмами реалізації дії до складу комплексної патогенетично обґрунтованої терапії хронічного ураження підшлункової залози.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ускладнення, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, патогенетичні механізми, комплексна патогенетична терапія

Вступ. Лікування хворих на хронічний панкреатит (ХП) – складна як загальномедична, так і загальнохірургічна проблема [4, 5, 15]. Дана патологія довгий час вважалася «об'єктом» пильної уваги переважно фахівців терапевтичної галузі медицини [1, 4] до тих пір, поки не почалося, згідно з даними медичних мультицентрових рандомізованих досліджень, зростання захворюваності ХП і його ускладнень а також показники летальності у зазначеного контингенту хворих [6, 11].

Маючи великий досвід лікування хворих на ХП, нами також відзначено зростання захворюваності та ускладнених форм ХП і виразним збільшенням кількості хворих з важким перебігом захворювання, кількість ускладнень в післяопераційному періоді у таких хворих, що відповідало даним клінічних спостережень інших дослідників [3, 11].

З фундаментальної точки зору до числа основних причин розвитку на початковому етапі загибелі (деструкції, некрозу) паренхіми ПЖ з подальшим заміщенням її фіброзною тканиною, відносяться ішемічний (гіпоксичний) і вільнорадикальний компонент, маніфестація якого співвідносить посилення вираженості процесів ліпопероксидації і поєднане гальмування активності антирадикальних процесів [10]. До цього додамо ще те, що запалення неможливо собі уявити без т.зв. «судинного» компонента з порушенням реологічних властивостей крові [8].

Мета дослідження. Проаналізувати і дослідити процеси перекисного окислення ліпідів у крові і еритроцитах крові хворих на ХП.

Матеріали та методи. Протягом 5 останніх років у відділенні хірургії обласного клінічного

медичного центру були проліковані 117 хворих (49 чоловіків і 68 жінок у віці $42,4 \pm 8,8$ року) з діагнозом «хронічний панкреатит». Діагноз ХП виставлявся після комплексного обстеження із застосуванням ультразвукових, клініко-лабораторних, рентгенівських і ангіографічних методів обстеження хворих.

Серед даних хворих у 32 (27,4%) осіб були діагностовані ускладнення. З діагностичною метою для виявлення характеру патологічних змін у підшлунковій залозі і встановлення показань (або протипоказань) до оперативного лікування, поряд з клініко-об'єктивними і лабораторними даними, хворим проводили УЗД органів черевної порожнини, ФГДС, рентгенівську комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію з холецистохолангіопанкреатографією, дуоденографію, черезшкірну черезпечінкову холангіографію, за показаннями – ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію. В клінічній картині у хворих з хронічним панкреатитом з ускладненнями переважали больовий синдром, диспепсичні розлади, схуднення, втрата працездатності та ін. (табл. 1).

Контрольну групу склали 24 практично здорові людини, яких для обстеження направляли у відділення хірургії обласного медичного центру при проходженні професійного відбору.

У плазмі крові та в еритроцитах хворих, а також представників контрольної групи визначали вміст кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – малонового діальдегіду (МДА) в реакції з тіобарбітуровою кислотою і дієнових кон'югат (ДК), а також активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), каталази і супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах [9].

Таблиця 1

Клінічні прояви у хворих із хронічним панкреатитом з ускладненнями (n = 32) 1

Симптоми, клінічні прояви	Кількість хворих	Відносні показники
Больовий синдром	29	90,6
Диспепсія	17	53,1
Дуоденальна непрохідність	4	12,5
Холестаза	5	15,6
Позапечінкова портальна гіпертензія	2	6,3
Цукровий діабет	9	28,1
Зменшення маси тіла	21	65,6

Примітка: кількість хворих з ускладненнями перевищує загальне число пролікованих хворих, оскільки у одного хворого виявляли один і більше симптомів з числа наведених у таблиці.

З числа природних антиоксидантів, що відносяться до ферментної системи антиоксидантного захисту, досліджували концентрацію α -токоферолу за методом [2] в модифікації [7].

Результати досліджень обробляли за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних методів статистичного аналізу. З цією метою використовували статистичний критерій ANOVA, який у разі відповідності критерію достовірності доповнювався критерієм Ньюман-Кулліса. Достовірними вважали зміни досліджуваних показників при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих на ХП було виявлено ряд змін у функціональній системі «перекисне окислення ліпідів ↔

антиоксидантна система», які представлені в таблиці 2. Так, відзначено істотне перевищення концентрацій проміжних продуктів ліпопероксидації – МДА і ДК – в 3,6 і в 2,3 разу, відповідно, що мало істотні відмінності в порівнянні з такими показниками у практично здорових осіб (в обох випадках $p < 0,001$). Одночасно з цим активність ферментів антиоксидантної системи у обстежених хворих була істотно знижена в 2,8 разу (для ДП), в 3 рази (для ГР), в 1,7 разу (для каталази), в 1,6 разу (для СОД) в порівнянні з аналогічними даними, отриманими при обстеженні осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Активність α -токоферолу у хворих ХП дорівнює $15,9 \pm 0,9$ мкмоль/л, що на 38,1% була меншою такого показника в контрольній групі ($p < 0,01$, табл. 2).

Таблиця 2

Зміни показників процесів ліпопероксидації в крові хворих на хронічний панкреатит

Досліджувані показники	Контрольна група, n=24	Хворі ХП, n=32
1. МДА, мкмоль/л	1,16 \pm 0.11	4,23 \pm 0.14 ***
2. ДК, нмоль/л	6,76 \pm 0.23	15,81 \pm 0.33 ***
3. ГП, мкмоль/мин/л	3,11 \pm 0.21	1,12 \pm 0.13 ***
4. ГР, мккат НАДФН/л	0,69 \pm 0.07	0,23 \pm 0.03 ***
5. Каталаза, мккат/мл/с	0,43 \pm 0.03	0,26 \pm 0.02 **
6. СОД, усл. ед.	4,6 \pm 0.5	2,8 \pm 0.3 *
7. α -токоферол, мкмоль/л	25,7 \pm 0.9	15,9 \pm 0.9 **

Примітки : * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ і *** – $p < 0,001$ – достовірні зміни досліджуваних показників у порівнянні з такими показниками у практично здорових осіб (контрольна група).

Концентрація МДА і ДК в еритроцитах хворих ХП дорівнювала $4,7 \pm 0,4$ мкмоль/л і $8,4 \pm 0,5$ нмоль/л, відповідно, що в 2,2 разу і в 2,8 разу перевищувало такі показники при контрольних вимірах (в обох випадках $p < 0,001$, табл. 3). Активність ГП і ГР в еритроцитах крові обстежених хворих була в 2,3 разу і в 3,3 разу менше, відповідно, в

порівнянні з такими показниками у практично здорових осіб (в обох випадках $p < 0,001$). Активність каталази і СОД в еритроцитах хворих на ХП при цьому становила $1,8 \pm 0,2$ мккат / мл/с і $1,1 \pm 0,1$ ум.од., відповідно, що було на 38% ($p < 0,05$) і в 2,1 разу ($p < 0,01$) менше аналогічних даних у осіб контрольної групи (табл. 3).

Зміни показників процесів ліпопероксидації в еритроцитах крові хворих на хронічний панкреатит

Досліджувані показники	Контрольна група, n=24	Хворі ХП, n=32
1. МДА, мкмоль/л	2,1±0,3	4,7±0,4 ***
2. ДК, нмоль/л	3,0±0,3	8,4±0,5 ***
3. ГП, мкмоль/мин/л	3,2±0,2	1,4±0,2 ***
4. ГР, мккат НАДФН/л	1,3±0,3	0,4±0,2 ***
5. Каталаза, мккат/мл/с	2,9±0,2	1,8±0,2 *
6. СОД, усл. ед.	2,3±0,2	1,1±0,1 **

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ і *** – $p < 0,001$ – достовірні зміни досліджуваних показників у порівнянні з такими показниками у практично здорових осіб (контрольна група).

Таким чином, отримані нами результати показали, що при наявності ускладнення хронічного запального процесу в підшлунковій залозі в крові хворих відбуваються відповідні зміни процесів ліпопероксидації. Зазначені зміни проявляються накопиченням недоокислених продуктів ПОЛ і зниженням активності антирадикальних ферментів, і відзначені вони нами були в плазмі крові і в еритроцитах хворих на ХП.

Ці результати, на наш погляд, цікаві, оскільки показують генералізацію розвитку патологічного процесу з формуванням патологічних змін в системі крові, в клітинній її частині. Отже, при загостренні хронічного панкреатиту нами показано втягнення в патологічний процес еритроцитів хворих: так слід трактувати дані про інтенсифікацію процесів ліпопероксидації і зв'язаному пригніченні активності антиоксидантних ферментів в еритроцитах протягом ХП. Зміни у функціональній системі «перекисне окислення ліпідів ↔ антиоксидантна система» є односпрямованим як в крові, так і в еритроцитах, що, вважаємо, можна віднести до числа патогенетичних механізмів ХП.

Незважаючи на показане провідне значення посилення процесів ПОЛ в патогенезі ХП і його загострень, центральною ланкою патогенезу даного патологічного процесу є ініційовані посиленням ПОЛ циркуляторна, гемічна, тканинна, дихальна (в залежності від ступеня альтерації паренхіми підшлункової залози, від ступеня вираженості патобіохімічних порушень безпосередньо в залозі і в організмі і т.д.) гіпоксія. При формуванні дихальної гіпоксії розвивається еферентна ланка патології, що характеризується вторинними неспецифічними метаболічними зрушеннями у вигляді надлишкового утворення вільних радикалів екзогенної і ендогенної природи, тобто мова йде про посилення альтерації паренхіми підшлункової залози внаслідок дисбалансу активності між процесами ПОЛ і антиоксидантний захист [8]. При

цьому в разі недостатності ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи, що і було показано нами в разі хворих ХП, формуються некеровані прогресуючі ланцюгові реакції дестабілізації біологічних мембран, цитоплазми і ядерних структур під впливом вільних радикалів.

Отримані нами дані цікаві з кількох позицій: по-перше, ці результати мають цінність з точки зору фундаментальної науки з урахуванням показаного принципового факту посилення вільнорадикального пошкодження тканин і клітин в патогенезі ХП. По-друге, важливим є діагностичне значення виявленої інтенсифікації процесів ПОЛ в крові і в еритроцитах, оскільки з урахуванням ступеня посилення концентрацій недоокислених продуктів і / або ступеня пригнічення активності антиоксидантної системи можна робити додаткові проспективні висновки про функціональні можливості організму, про можливе виснаження резервних можливостей організму до, а особливо після можливого оперативного втручання. По-третє, отримані дані обґрунтовують необхідність включення фармакологічних препаратів з антиоксидантною, антигіпоксантичним і/або мембранопротекторними механізмами реалізації дії до складу комплексної патогенетично обґрунтованої терапії у зазначеного контингенту хворих.

Висновки. 1. У хворих на ХП в крові і в еритроцитах відзначається накопичення недоокислених продуктів ПОЛ і зниження активності антирадикальних ферментів.

2. При загостренні хронічного панкреатиту в патологічний процес у хворих залучені еритроцити.

3. У механізмах шкідливої дії при ХП важливим є посилення вільнорадикального пошкодження тканин і клітин.

4. За ступенем посилення концентрацій недоокислених продуктів і / або ступеня пригнічення активності антиоксидантної системи можна судити

про функціональні можливості організму, про можливе виснаження резервних можливостей організму в післяопераційному періоді.

5. Наші дані обґрунтовують необхідність включення фармакологічних препаратів з антиок-

сидантною, антигіпоксантичним і / або мембрано-протекторними механізмами реалізації дії до складу комплексної патогенетично обґрунтованої терапії хронічного ураження підшлункової залози.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ветшев П.С. Миниинвазивные чрескожные технологии: история, традиции, негативные тенденции и перспективы / П.С. Ветшев, Г.Х. Мусаев, С.В. Бруслик // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2014. — Т. 19, № 1. — С. 12—16.
2. Кисилевич Р.Ш. Об определении витамина Е в крови / Р.Ш. Кисилевич, С.И. Скварко // *Лабор. дело*. — 1972. — № 8. — С. 473—475.
3. Патогенетическое обоснование первичных и повторных операций на поджелудочной железе при хроническом панкреатите / А.В. Воробей, А.Ч. Шулейко, И.Н. Гришин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2012. — Т. 17, № 3. — С. 80—88.
4. Первый опыт лапароскопических операций при хроническом панкреатите / И.Е. Хатьков, В.В. Цвиркун, Израйлов Р.Е. [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 10—16.
5. Рудакова-Шилина Н.К. Оценка антиоксидантной системы организма / Н.К. Рудакова-Шилина, Н.П. Матюхова // *Лабор. дело*. — 1982. — №1. — С. 19—22.
6. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). Учебное пособие для врачей / Т.В. Сологуб, М.Г. Романцова, Н.В. Кремень [и др.]. — М.: Академия Естествознания, 2008. — 227 с.
7. Хирургическое лечение хронического панкреатита и его осложнений / В.А. Кубышкин, И.А. Козлов, А.Г. Кригер, А.В. Чжао // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2012. — Т. 17, № 4. — С. 24—35.
8. Хронический калькулезный панкреатит: обзор подходов к хирургическому лечению / Ю.А. Пархисенко, А.И. Жданов, В.Ю. Пархисенко, Р.С. Калашник // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2014. — Т. 19, № 1. — С. 91—98.
9. Шувалова Е.П. Прогностическое значение функционального состояния и интенсивности липопероксидации мембран эритроцитов при вирусных гепатитах / Е.П. Шувалова, Т.В. Антонова // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 1997. — Т. 7, № 2. — С. 46—50.
10. Яицкий Н.А. Острый панкреатит / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, Р.А. Сопия. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 224 с.
11. Ake A. Chronic pancreatitis // *N. Am. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 3, № 8. — P. 355—357.
12. Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis / Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 50, № 11. — P. 1176—1224.
13. Perwaiz A. Surgery for Chronic Pancreatitis / Perwaiz A., Singh A., Chaudhary A. // *Indian J. Surg.* — 2012. — Vol. 74, № 1. — P. 47—54.

A.A. GORBUNOV

Odesa National Medical University, Department of Surgery №2 with the course of Pediatric Surgery, Odesa

INTENSIFICATION OF THE PROCESS OF LIPOPEROXIDATION AS ONE OF THE LEADING PATHOGENETIC MECHANISMS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS: ERYTHROCYTES INVOLVEMENT INTO THE PATHOLOGIC PROCESS

In this work we examined 117 patients with chronic pancreatitis (CP) 32 of which have been identified complications. These patients consisted the main clinical group in which the blood was determined by the severity of lipid peroxidation and activity of antioxidant protection. The data showed significant accumulation of oxidized lipid peroxidation products and decreased activity of antioxidant enzymes in blood and red blood cells of CP patients. Thus, it was shown that erythrocytes are involved into the exacerbation of the pathological process in CP patients. The author concludes that in the mechanisms of damaging action in CP is an important enhancement of free radical damage to cells and tissues. The findings justify the need to include pharmacological agents with antioxidant, antihypoxic and/or membrane protective mechanisms of action into the complex pathogenetic therapy of pancreatic gland chronic lesions.

Key words: chronic pancreatitis, complications, lipid peroxidation, antioxidant defense, pathogenetic mechanisms, complex pathogenetic therapy

Стаття надійшла до редакції: 06.04.2016 р.