

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК СОПУТСТВУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Л.Б. ДУДНИК

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
117977 Москва, ул.Косыгина, д.4 тел.939-71-59, факс 7(095)137-41-01
e-mail aless@center.chph.ras.ru

Предпринято исследование интенсивности пероксидного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови больных хроническим экзacerbирующим панкреатитом, неосложненной желчно-каменной болезнью и с сочетанной патологией желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Показано, что с обострением патологического процесса в поджелудочной железе при различной этиологии заболевания наблюдается резкое усиление процессов ПОЛ, а в периоде ремиссии панкреатита показатели ПОЛ близки к таковым у практически здоровых лиц. Приведенные данные свидетельствуют о существенной роли процессов ПОЛ в патогенезе сочетанных заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы, а также о необходимости использования показателей ПОЛ для выбора лечебной тактики и оптимального времени хирургического вмешательства. Представляется целесообразным применение препаратов антиоксидантного действия как для лечения больных хроническим экзacerbирующим панкреатитом, так и, с целью профилактики обострения патологического процесса в поджелудочной железе, в пред- и послеоперационном периоде у больных желчнокаменной болезнью с сопутствующим панкреатитом.

Ключевые слова: пероксидное окисление липидов, диенкетоны, панкреатит, желчнокаменная болезнь, послеоперационные осложнения.

ВВЕДЕНИЕ. Холестатический процесс имеет значительное распространение и наблюдается при заболеваниях печени и желчевыводящих путей. К одной из наиболее часто встречающихся форм холестаза относится подпеченочная желтуха при желчнокаменной болезни (ЖКБ). В силу анатомической близости, особенностей кровоснабжения, тесной связи лимфатических сосудов и общей иннервации печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы частым осложнением ЖКБ является воспаление поджелудочной железы. Лечение подпеченочной желтухи при ЖКБ - хирургическое, однако при неправильном выборе момента операции (обострение сопутствующего панкреатита) могут наблюдаться серьезные послеоперационные осложнения, вплоть до развития гепато-ренального синдрома, который является одной из самых частых причин летального исхода у данной группы больных [1]. Хирургическое лечение в этом случае может проводиться только после соответствующей консервативной терапии. В профилактике гепато-ренального синдрома важнейшее значение имеет углубленное предоперационное обследование больных. К сожалению, клинико-биохимические рутинные методы часто не позволяют выявить наличие обострения патологического процесса в поджелудочной железе в предоперационном периоде у больных ЖКБ.

В связи с необходимостью изыскания новых подходов к диагностике и лечению различных заболеваний внимание врачей-клиницистов в последнее время привлекают процессы пероксидного окисления липидов (ПОЛ). Общеизвестным является значение нарушения процессов ПОЛ в возникновении и развитии таких патологических состояний, как лучевая болезнь, злокачественный рост, действие некоторых ядов, гипер- и гипоксия, Е-авитаминоз. Поскольку для интенсификации ПОЛ при панкреатите существует ряд важных предпосылок (на которых мы подробнее остановимся ниже), мы предположили, что использование показателей ПОЛ может оказаться целесообразным в качестве дополнительного критерия для выявления обострения сопутствующего панкреатита у больных ЖКБ и выбора оптимального времени хирургического вмешательства.

МЕТОДИКА. Выполнено 128 обследований больных хроническим экзацерирующим панкреатитом, неосложненной и осложненной сопутствующим панкреатитом желчнокаменной болезнью и деструктивным холециститом. Контрольную группу составили 100 практически здоровых лиц. Материал для исследования был предоставлен к.м.н. Г.В. Пупелисом. Липиды из сыворотки крови больных экстрагировали хлороформ-метанольной смесью, определяли соотношение фосфолипиды/холестерин [2]. Содержание диеновых конъюгатов и диенкетонов - соответственно первичных и вторичных продуктов ПОЛ определяли по светопоглощению при 233 нм и 270 нм [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. При параллельном обследовании трех групп больных (1 - с диагнозом хронического экзацерирующего панкреатита, 2 - неосложненной ЖКБ и 3 - с сочетанной патологией желчевыводящих путей и поджелудочной железы) по сравнению с группой практически здоровых доноров - в 1-й и 3-й группах больных были выявлены общие закономерности. С обострением патологического процесса в поджелудочной железе при различной этиологии заболевания наблюдалось резкое усиление процессов ПОЛ, выраженное в возрастании уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ и уменьшении соотношения фосфолипиды/холестерин (табл. 1). В то же время у больных 2-й группы показатели ПОЛ сыворотки крови мало отличались от таковых у практически здоровых лиц. Обращает на себя внимание, что показатели ПОЛ, резко измененные у больных 1-й группы, еще более изменены у больных 3-й группы. При регрессе патологического процесса в поджелудочной железе все исследованные показатели ПОЛ у больных 1-й и 3-й групп нормализовались. У больных 2-й группы и 3-й группы в случае, если хирургическое вмешательство было произведено в периоде ремиссии панкреатита (показатели ПОЛ, близкие к нормальным), благоприятное течение послеоперационного периода сопровождалось умеренным усилением процессов ПОЛ, что может объясняться стрессовой реакцией, влиянием наркоза и операционной травмой. В дальнейшем, по мере выздоровления, интенсивность ПОЛ в крови больных снижалась до величин, наблюдаемых у практически здоровых людей.

У части больных 3-й группы после хирургического вмешательства резкое обострение патологического процесса в поджелудочной железе и тяжелое течение послеоперационного периода, вплоть до развития гепато-ренального синдрома, сопровождалось чрезвычайно интенсивным возрастанием показателей ПОЛ. При ретроспективном анализе было установлено, что показатели ПОЛ у этой группы больных уже в дооперационном периоде были резко изменены (табл. 2), что может свидетельствовать, по-видимому, об имевшемся у них патологическом процессе в поджелудочной железе, не выявленном при рутинном клинико-биохимическом обследовании. При использовании в качестве дополнительного критерия показателей ПОЛ клиницист мог бы рекомендовать данной группе больных в предоперационном периоде консервативное лечение до стихания патологического процесса в поджелудочной железе.

В литературе имеются данные об интенсификации процессов ПОЛ при заболеваниях поджелудочной железы [4-7]. Так в работе [4] показано выраженное накопление

Таблица 1. Показатели пероксидного окисления липидов в сыворотке крови больных хроническим эксацерирующим панкреатитом (I), неосложненной (II) и осложненной сопутствующим панкреатитом желчнокаменной болезнью (III) по сравнению с практически здоровыми донорами (IV) ($M \pm m$)

Показатели липидного обмена	I обострение (n=34)	I ремиссия (n=35)	II (n=12)	III (n=11)	IV (n=100)
Общие липиды (мг/мл)	$5,7 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,2$
Фосфолипиды/холестерин	$0,74 \pm 0,06^{\circ}$	$1,04 \pm 0,12$	$1,04 \pm 0,08$	$0,46 \pm 0,08^{**}$	$0,89 \pm 0,08$
Диеновые конъюгаты (нмоль/мг липидов)	$41,1 \pm 1,2^{\circ}$	$28,9 \pm 0,8^{*}$	$29,8 \pm 1,2^{*}$	$46,6 \pm 3,9^{**}$	$23,1 \pm 0,5$
Диенкетоны (нмоль/мг липидов)	$15,3 \pm 0,8^{\circ}$	$5,7 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,5$	$17,7 \pm 1,6^{**}$	$5,2 \pm 0,1$

* - достоверные различия между показателями у обследованных лиц и практически здоровых доноров. \circ - достоверные различия у больных хроническим эксацерирующим панкреатитом в фазе обострения и ремиссии. * - достоверные различия между показателями у больных неосложненной и осложненной сопутствующим панкреатитом ЖКБ. В скобках указано количество обследованных лиц. $p \leq 0,95$, $p \leq 0,05$

Таблица 2. Показатели пероксидного окисления липидов в сыворотке крови больных в пред- и послеоперационном периоде ($M \pm m$).

Показатели липидного обмена	Тяжелое течение послеоперационного периода		Неосложненное течение послеоперационного периода		Деструктивный холецистит	
	Перед операцией (n=7)	После операции (n=9)	Перед операцией (n=14)	После операции (n=14)	Перед операцией (n=7)	После операции (n=6)
Общие липиды (мг/мл)	$5,2 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,5$	$8,1 \pm 0,4$	$7,6 \pm 0,5$
Фосфолипиды / холестерин	$0,56 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,08$	$0,88 \pm 0,12$	$0,96 \pm 0,09$	$0,90 \pm 0,10$
Диеновые конъюгаты (нмоль/мг липидов)	$41,1 \pm 3,4$	$46,4 \pm 2,1$	$29,8 \pm 1,2$	$32,1 \pm 1,0$	$38,7 \pm 3,1$	$30,3 \pm 2,7$
Диенкетоны (нмоль/мг липидов)	$15,0 \pm 2,5$	$19,7 \pm 1,5^{*}$	$5,4 \pm 0,5$	$10,3 \pm 0,9^{*}$	$16,0 \pm 1,4$	$7,0 \pm 1,9^{*}$

* - достоверные различия между показателями в пред- и послеоперационном периоде. В скобках указано количество обследованных лиц. $P \leq 0,05$

первичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) в желчи и дуоденальном соке больных панкреатитом, обсуждается роль выделяемых желчью продуктов свободнорадикального окисления в повреждении ткани поджелудочной железы. В работе [5] при обследовании больных хроническим панкреатитом показано накопление в крови диеновых конъюгатов и одного из конечных продуктов ПОЛ - шиффовых оснований. Авторы отводят продуктам ПОЛ ведущую роль в повреждении мембран клеток поджелудочной железы. Причину повышения интенсивности ПОЛ они в свою очередь связывают с активацией нейтрофилов, продуцирующих в процессе фагоцитоза активные формы кислорода.

На наш взгляд, интенсификация ПОЛ при панкреатите, помимо вышеприведенных, может объясняться причинами, непосредственно связанными с особенностями биохимических процессов в поджелудочной железе [8]. Поджелудочная железа и панкреатический сок содержат ряд протеолитических и липолитических ферментов, тесная связь которых с активностью ПОЛ известна. Протеолитические ферменты, липазы и фосфолипазы, разрыхляя мембраны клеток поджелудочной железы, могут способствовать активации ПОЛ. В то же время ПОЛ, меняя степень окисленности липидов, делает их более подверженными действию литических ферментов. Одной из причин усиления процессов ПОЛ при панкреатите может являться также превращение фермента ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу [9], продуцирующую активные формы кислорода. И наконец, ишемия поджелудочной железы, наблюдаемая при панкреатите, также может приводить к активации свободнорадикальных процессов [10,11].

При ЖКБ, осложненной сопутствующим панкреатитом, существенную роль могут играть факторы, связанные с холестазом - такие, как дефицит жирорастворимых витаминов Е и К, обладающих антиоксидантным действием, повышенный уровень липидов, которые под действием липазы поджелудочной железы могут превращаться в обладающие мембранотропным действием свободные жирные кислоты, повреждающие железу, ишемия печени, приводящая к усилению свободнорадикального окисления в мембранах гепатоцитов, повышение в крови уровня β -липопротеидов и ряд других. По-видимому, развитие такого тяжелого послеоперационного осложнения, как гепаторенальный синдром, у больных с сочетанными заболеваниями желчевыводящих путей и поджелудочной железы, связано и с явлениями холестаза, поскольку у больных, оперированных по поводу острого деструктивного холецистита, сопровождающегося воспалением поджелудочной железы, но протекающего без желтухи, печеночная кома никогда не является причиной летального исхода [1].

Таким образом, приведенные в настоящей работе данные свидетельствуют о роли процессов ПОЛ в патогенезе сочетанных заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы, а также о необходимости использования показателей ПОЛ для выбора лечебной тактики и оптимального времени хирургического вмешательства. Представляется также целесообразным применение препаратов антиоксидантного действия для лечения больных хроническим экзacerbирующим панкреатитом и профилактики обострения патологического процесса в поджелудочной железе, в пред- и послеоперационном периодах у больных желчнокаменной болезнью с сопутствующим панкреатитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э.И. Гальперин, М.М. Семендяева, Е.А. Неклюдова. (1978) "Недостаточность печени", М., "Медицина".
2. М. Кейтс. (1975) "Техника липидологии", М., "Мир".
3. П.Г. Комаров, М.В. Биленко, А.А. Шведова. (1985) *Вопр. мед. химии*, № 2, 40-45.
4. J.M. Braganza, D.G. Wickens, P. Cawood, T.L. Dormandy (1983). *Lancet*, 2, N B346, 375-379.
5. Н.А. Жуков, Е.М. Жукова, С.К. Климова. (1989) *Тер. архив*, N2, 15-18.

6. *M.H. Schoenberg, D. Birk, H.G. Berger.* (1995) *Am. J. Clin. Nutr.*, **62**, Suppl. 6, 1306S- S1314.
7. *P.M. Guyan, S. Uden, J.M. Braganza.* (1990) *Free Radic. Biol. Med.*, **8**, 347-354.
8. *Я. Мусил.* (1985) "Основы биохимии патологических процессов". М., "Медицина",
9. *Z.J. Devenyi, J.L. Orchard, R.E. Povers.* (1987) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **149**, N3, 841-845.
10. *М.В. Буленко.* (1989) "Ишемические и реперфузионные повреждения органов", М. "Медицина".
11. *M.O. Simovic, M.J. Bonham, F.M. Abu-Zidan, J.A. Windsor.* (1997) *Pancreas*, **15**, N 1, 78-82.

INCREASED LEVEL OF LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN BLOOD SERUM AS A BIOCHEMICAL MARKER OF ASSOCIATED PANCREATITIS IN GALLSTONE DISEASE

DUDNIK L.B.

Institute of Biochemical Physics Russian Academy of Sciences, 4 Kosygin str,
Moscow 117977 RUSSIA FAX 7(095)137-41-01,
e-mail aless@center.chph.ras.ru

Serum concentration of two products lipid peroxidation (LPO) of - conjugated dienes and dienketones - was assessed in 71 patients with exacerbation and remission of chronic pancreatitis, uncomplicated gallstone disease and with combined pathology of pancreas and biliary tracts and in 100 healthy persons. During exacerbation of pathologic process in pancreas with the different ethiology of disease strong intensification of LPO occurs, but in period of remission LPO markers were found to be close to those in control. Postoperative complications and severe outcome in patients with gallstone disease are associated with a significant increase in LPO level in serum before reoperation. Routine clinical data in these patients detect no symptom of pancreas pathology. This finding evidenced that concentration of LPO products in the sera of patients with gallstone disease may be of great significance for diagnosis of associated pancreatitis and early predictor of outcome.

Key Words: lipid peroxidation, dienketones, pancreatitis, gallstone disease, postoperative complications