

starea vaselor intraparenchimotoase poate fi cu succes utilizată la monitorizarea tratamentului pancreatitei acute pentru aprecierea eficacității acestuia.

Bibliografie

1. Chong M. Pancreatic arterial anatomy: depiction with dualphase helical CT. Radiology, 1998, v.208.
2. A. Ghereg. Metodele endoscopice și laparoscopia în tratamentul pancreatitei acute severe. Jurnal de chirurgie, Iași, vol.6, Nr.2, 2010.
3. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь (2000).
4. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. Санкт-Петербург, 2000, стр. 309.
5. Малиновский Н.Н., Агафонов Н.П., Решетников Е.А., Башилов В.П., Лечение острого деструктивного панкреатита. Хирургия, 2000, № 1, стр.4-7.
6. Решетников Е.А., Башилов В.П., Малиновский Н.Н., Клиника и лечение острого деструктивного панкреатита. Хирургия. 1998. № 6. стр. 81-84.
7. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю. А. и др. "Хронический панкреатит". Учебное пособие. - Москва 2003.

STATUTUL PEROXIDĂRII LIPIDICE ȘI SISTEMULUI ANTIOXIDANT ÎN PANCREATITA CRONICĂ

Rodica Bugai

Catedra Medicină Internă Nr.3 USMF „N. Testemițanu”

Summary

Lipid peroxidation and antioxidant system status in chronic pancreatitis

Oxidative stress, expressed by the imbalance of lipid peroxidation processes and antioxidant protection is an important link in the pathogenesis of chronic pancreatitis. The aim of the study was to assess the status of lipid peroxidation and antioxidant system in chronic pancreatitis. The obtained results have confirmed the involvement of lipid peroxidation and antioxidant system in chronic pancreatitis which requires the need to include in the treatment the drugs with antioxidant effect.

Rezumat

Stresul oxidativ, exprimat prin dezechilibrul proceselor de peroxidare lipidică și de protecție antioxidantă reprezintă o verigă importantă în patogeneza pancreatitei cronice. Scopul studiului l-a constituit evaluarea statutului peroxidării lipidice și sistemului antioxidant în pancreatita cronică. Rezultatele obținute au confirmat implicarea sistemului de peroxidare lipidică și antioxidant în pancreatita cronică, fapt ce impune necesitatea suplimentării tratamentului cu preparate antioxidante.

Actualitatea

Pancreatita cronică (PC) reprezintă o afecțiune cu un potențial evolutiv sever prin durerea invalidantă pe care o determină la majoritatea pacienților, apariția complicațiilor, insuficienței pancreatice exocrine și endocrine și a ratei crescute a mortalității.

Cu toate că rolul principal în dezvoltarea PC a fost atribuită alcoolului (până la 70-90%), PC continuă să rămână o maladie polietologică, cu implicarea factorilor de mediu, genetici, nutriționali, autoimuni ș.a. În 1990 Basso ș.c. au emis ipoteza hiperproducției speciilor reactive ale oxigenului (SRO) în PC. [7] În ultimii ani au apărut diferite ipoteze care presupun contribuția

stresului oxidativ (SO) de origine endogenă sau celui provocat de xenobioticii mediului ambiant sau determinat de modul de viață în dezvoltarea PC.[2, 6, 8,12,13, 15, 18, 19 22, 23, 26,27,28]

Dezechilibrul proceselor de peroxidare lipidică și de protecție antioxidantă are un rol important în agresiunea și lezarea membranelor celulare, inițiind cascada inflamatorie în cadrul diverselor afecțiuni, inclus și a pancreatitei cronice.

Termenul de „stres oxidativ” a fost introdus de Sies în 1985 și desemnează totalitatea leziunilor oxidative produse de radicalii liberi ai oxigenului. SO reprezintă dezechilibrul dintre prooxidanți și oxidanți, în favoarea primilor, ca urmare a acțiunii exagerate a agresorului” sau / și reducerii capacității de luptă a „apărătorului” [7, 20].

Agenții responsabili de producerea stresului oxidativ sunt SRO, care se pot grupa în: a) specii radical (superoxid, hidroxil, radicalul hidroxil, radicalul peroxil, oxidul nitric, alcoxil, hidroperoxil), b) specii neradical (peroxid, acid hipocloros, oxigenul singlet, ozonul, dioxigenul, peroxinitrit). [7,9] Formându-se în organism în exces, SRO declanșează reacții patologice, inițiind peroxidarea lipidică în membranele biologice, perturbând imunitatea locală, generală, reglarea fibroblastică, cu fibrozarea și lezarea ulterioară a celulelor, afectarea acizilor nucleici implicați în diviziunea celulară, sinteza proteinelor ș.a. [7, 9, 14, 24]

Antioxidanții sunt substanțe care au rolul de a menține un nivel constant și redus de radicali liberi în organism, sistemul antioxidant (SAO) fiind reprezentat de antioxidanți : 1) enzimatici (superoxiddismutaza, catalaza, glutationperoxidază), și 2) neenzimatici: a) naturali (vitamina A, C, E, K,; seleniul, zincul, cuprul), b) sintetici (butilhidroxitoluen, dibunol, fenbutol) ș.a. [3, 4, 6, 10, 11, 25]

Conform ipotezei SO în PC are loc blocarea metabolismului în celula acinară, fuzionarea granulelor zimogene și a lizosomilor și activarea intracelulară a enzimelor, se produce oxidarea lipidică a membranelor celulare, degenerarea mastocitelor, activarea trombocitelor, a celulelor proinflamatorii și sistemului complementar, creșterea activității citocromului P450. [11,19]

SO poate fi important în patogeneza PC de origine etanolică, cu toate că expunerea la radiație, tabagismul, unele medicamente sau traumatismele, la fel, pot stimula generarea de radicali liberi. Modificarea raportului sistemului de peroxidare lipidică (POL) și SAO în dependență de cauza etiologică a PC și mecanismul lor de implicare în diferite forme clinice de PC necesită studiere în continuare.

Obiectivul studiului

Studierea particularităților peroxidării lipidice și sistemului antioxidant la pacienții cu pancreatita cronică.

Material și metode de cercetare

Studiul a inclus 25 de pacienți cu PC, divizați în 2 loturi. Lotul I l-au constituit 11 pacienții cu PC forma doloară (PC cu insuficiența exocrină – 7 și PC fără insuficiența exocrină – 4 pacienți), dintre ei – 4 femei (36,4%) și 7 bărbați (63,6%) cu vârsta medie $42 \pm 1,32$ ani și durata medie a bolii de $4 \pm 3,4$ ani. Lotul II a fost format din 14 pacienți cu PC forma latentă (PC cu insuficiența exocrină – 11, PC fără insuficiența exocrină – 3 pacienți), dintre ei 5 femei (35,7%) și 9 bărbați (64,3%), cu vârsta medie – $47 \pm 1,15$ ani și durata bolii de $6 + 1,62$ ani. Lotul de control a fost alcătuit din 13 persoane practic sănătoase.

Investigarea pacienților cu PC s-a efectuat în baza datelor anamnestică, clinice și paraclinice (hemoleucograma, urograma, analiza biochimică a sângelui: glucoza, α -amilaza, lipaza, bilirubina, AlAt, AsAt, FA, GGTP, proteinograma, creatinina, ureia, Fe, Ca, K, Na, Cl; α -amilaza urinei, coprograma; USG organelor abdominale, FEGDS).

Activitatea proceselor de peroxidare lipidică a fost apreciată după nivelul de dialdehidă malonică (DAM). Sistemul antioxidant a fost cercetat prin determinarea activității superoxididismutazei (SOD) și catalazei plasmatică.

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic.

Rezultate și discuții

Analiza grupului de pacienți investigați a relevat afectarea pancreasului preponderent la bărbații-16 bărbați vs. 9 femei, de vîrstă tînă. Majoritatea pacienților au recunoscut că întrebunțează alcool ocazional sau zilnic în cantități diferite și fumează tutun (tab. 1).

Tab.1 Caracteristicile generale ale pacienților cu PC din lotul de studiu

Date generale		Lot 1 n=11	Lot 2 n=14
Sexul,n(%)	feminin	4 (36,4)	5 (35,7)
	masculin	7 (63,6)	9 (64,3)
Vîrsta,ani (M±m)		42±1,32	47±1,15
Durata bolii(ani)		4±3,4	6±1,62
Consumul de alcool	<20gr/zi	2 (18,1)	4 (28,6)
	20-80 gr/zi	3 (27,2)	4 (28,6)
	>80 gr/zi	3 (72,2)	3 (40)
Tabagismul n (%)		8 (72,7)	9 (64,3)

În rezultatul studiului efectuat s-a constatat că la toți pacienții cu PC are loc intensificarea proceselor de peroxidare lipidică, fapt demonstrat prin creșterea veridică a DAM, preponderent la pacienții cu PC formă doloră cu insuficiența exocrină: (7,85±1,03 nmol/l p<0,05) și fără insuficiență exocrină (6,98±0,42. p=0,05); la pacienții cu PC formă latentă cu insuficiență exocrină (7,2±0,36, p<0,01); iar la pacienții cu PC formă latentă fără insuficiență exocrină valorile DAM au fost apropiate de cele ale pacienților din lotul martor. Analiza valorilor medii ale enzimelor SAO a stabilit o scădere mai semnificativă a SOD (58 ± 0,48 p<0,001) și a catalizei (2,25 ± 0,001 p<0,05) la pacienții cu PC formă doloră asociată cu insuficiență exocrină și scăderea SOD (62 ± 1,25 p<0,001) și a catalizei (1,98 ± 0,15 p<0,05) la pacienții cu PC formă latentă cu insuficiență exocrină; la pacienții cu PC formă latentă fără insuficiență exocrină indicii SOD și ai catalizei au fost apropiați de cei ai grupului de control.

Tab.2 Indicii peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant la pacienții cu pancreatită cronică

Indice	Lotul I n=11		Lotul II n=14		Lotul III- martor n=13
	Cu insuf. exocrină. (n=7)	Fără insuf.exocrină (n=4)	Cu insuf. exocrină (n=11)	Fără insuf.exocrină (n=3)	
DAM (nmol/l)	7,85±1,03*	6,98±0,42	7,2±0,36**	5,2±0,47*	4,96±0,11
SOD (UC/ml.ser)	58±0,48***	64±0,28**	62±1,25***	70±1,04	72±2,31
Catalază (μmol/s.l)	2,25±0,01*	3,02±0,005*	1,98±0,15*	3,46±0,07	3,92±0,47

Notă: * valori statistice semnificative pentru p<0.05

**valori statistice semnificative pentru p<0.01

*** valori statistice semnificative pentru p<0.001

p-coeficientul semnificației diferenței indicilor bolnavilor cu PC în comparație cu lotul martor

Modificările remarcate la pacienții studiați ar putea fi explicate prin diferite mecanisme. Alcoolul, fiind unul din factorii de risc major în dezvoltarea PC a fost remarcat și la pacienții incluși în studiu. Mecanismul exact prin intermediul căruia alcoolul ar putea afecta țesutul pancreatic nu este complet elucidat. Unele studii efectuate pe animale au demonstrat că pancreasul poate metaboliza etanolul pe cale oxidativă și non-oxidativă; generând acetaldehida și respectiv esterii grași ai acidului etilic (FAEE's). Acetaldehida provoacă afectare tisulară prin genotoxicitate, imunotoxicitate. Metabolizarea alcoolului în ficat cu ajutorul citocromului P450 2 E1 generează cu formarea de radicali liberi de oxigen, care pot iniția afectarea tisulară a pancreasului prin activarea factorului nuclear kappa β (NF-K β) și creșterea nivelului de citochine proinflamatorii, activarea trombocitelor și sistemului complementar, activarea intracelulară a enzimelor. Există studii care demonstrează că citocromul P450 2 E1 este de asemenea prezent și în pancreas și poate fi indus de consumul cronic de alcool. Consumul acut de alcool crește nivelul de compuși formați în rezultatul reacției radicalilor liberi cu componentele membranare (produsele peroxidării lipidice). [2, 4, 21, 24]

Deoarece majoritatea pacienților incluși în studiu au remarcat consumul cronic de alcool, tabagismul SO poate fi în mare parte de origine exogenă și disbalanța sistemului POL/SAO la pacienții cu PC cu sindrom dolo și insuficiență exocrină, exprimate prin valori crescute ale DAM și scăderea SOD și catalazei ar putea fi explicat prin SO prelungit, datorat consumului cronic de alcool, subnutriție, maldigestie, malabsorbție de Vit E, C, deficit de seleniu prin necesități crescute, datorate consumului de etanol (Van Gossum s.c.1996). Dar interacțiunea diferitor factori exogeni și endogeni în declanșarea și susținerea SO în PC necesită o studiere mai amplă.

Reșind din considerațiile teoretice referitor la rolul SO în dezvoltarea PC și rezultatele obținute în studiul respectiv este logic să se caute mijloace pentru a obține echilibrul dintre SO și mecanismele antioxidante defensive, reducerea peroxidării lipidelor și indirect, stoparea sau reducerea leziunilor la nivelul pancreasului.

Concluzii

1) La pacienții cu PC în acutizare se determină majorarea activității indicilor sistemului de peroxidare lipidică și scăderea activității sistemului antioxidant, fiind în corelație directă cu gravitatea evolutivă a afectării pancreatice.

2) Studiul a relevat modificări mai evidente la pacienții cu PC formă dolo asociată cu insuficiența exocrină, exprimate prin majorarea nivelului de dialdehidă malonică și scăderea nivelului de catalaza și superoxidolismutază.

3) Pentru diminuarea stresului oxidativ la pacienții cu pancreatită cronică este necesară suplimentarea tratamentului cu preparate antioxidante.

Bibliografie

1. Akaike T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation. Rev. Med. Viral 2001; 11 (2): 87-101.

2. Altomare E., et al. Acute ethanol administration induces oxidative changes in rat pancreatic tissue. Gut 38: 1996, 742-746.

3. Barclay Laurie, MD. Antioxidants Reduce Pain, Oxidative Stress in Chronic Pancreatitis. Gastroenterology, 2009; 136: 149-159.

4. Bast A., Haenen G.R.M.M., Doelman C.J.A. Oxidants and antioxidants: state of the art. Am. J. Med. 1991; 91 (suppl.30): 29-135.

5. Crowley-Weber C.L., Dvoracova L., Crowley et al, Nicotine increases oxidative stress, activates NF-Kapa 13 and GRP 78, induces apoptosis and sensitizes cells to genotoxic/xenobiotic stresses by a multiple stress induces, deoxycholate: Relevance to colon carcinogenesis. Chem. Biol. Interact, 2003; 145: 5366.

6. Cullen J.J., Mitros F.A., Oberlev L.W. Expression of antioxidant enzymes in diseases of the human pancreas: another link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas*, 2003. Jan; 26 (1), 23-7.
7. Dejica D. Stresul oxidativ în bolile interne. Ed. Casa cărții de știință București, 2007, 500 p.
8. Draganov P., MD, Forsmark C.E, MD, FACP. Diseases of the Pancreas: Chronic Pancreatitis. <http://www.medifocus.com/guide>. Updated 01/08/2006: 6-12.
9. Exploring Oxidative stress and Nitrosative Stress with Oxishesearch. http://www.oxisresearch.com/oxidative_stress-complete.html.
10. Kurt J. Isselbacher. Chronic Pancreatitis: The Use of Antioxidants to Reduce Chronic Pain. <http://www.medscape.com.posted> 01/26/2009.
11. Monfared S.S.M.S., et al. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERSP pancreatitis: A sistemic review. *World J Gastroenterol*, 2009, sept.28: 15 (36), 4481-4490.
12. Morris- Stiff G.J. et al. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, (1999). 94, 2135-2140.
13. Norton I., Apte M., Haber P. P 4502 E1 is present in rat pancreas and is induced by chronic ethanol administration. *Gastroenterol.* 110: A 1280, 1996.
14. Olinescu R. Radicalii liberi în fiziopatologia umană. București-1994.
15. Pezzilli R. Etiology of chronic pancreatitis: Has it changed in the last decade. *Word J Gastroenterol.* 2009, october 14; 15 (38) 4737-4740.
16. Pop V. Stresul oxidativ și maladiile prezentului, sept-oct. 2008, <http://www stiintasitehnica.ro>.
17. Schulz H.U., Niederan C., Klonowski-Stumpe H. et al. Oxidative stress in acute pancreatitis // *Hepatogastroenterology*.-1999., Vol.46., Nr.29, 2736-2750.
18. Shoemberg M.H., Birk D., Beger H., Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr*, 1995; 62: 1306S-14S.
19. Stevens T., Conweill D.L., Zuccaro G. Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence- Based Review of Past Theoris and Recent Developments. <http://www.medifocus.com/quide>. Updated. 01/08/2006: 22-29.
20. Tache S. Oxidanții și antioxidanții. În: A.Mureșan, S.Tache, R.Orăsan (sub red). *Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice*, ed.Todesco. Cluj –Napoca, 2006, 1-27.
21. Talukdar R., Saikia N., Singal D.K., Tandon R., Chronic pancreatitis: evolving paradigms. *Pancreatology* 2006; 6: 440-449.
22. Țîbîrnă I., Rodica Bugai. Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogenie (I). Sistemul de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental (II) *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe medicale* N 2 (16) 2008. Chișinău, p.144-158.
23. Verlaan M., et al. Assessment of oxidative stress in chronic pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2006, sept. 21; 12 (35): 5705-5710.
24. Wu Defeng, PhD, Cederbaum Artur I, PhD. Alcohol, Oxidative stress, and Free Radical Damage. Oct.2004, <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-4/277-284.htm>.
25. Побед В.М. Современная антиоксидантная терапия, *Новости экспетизы и регистрации*, 2007. №10.
26. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М., Сафронов В.Г. Квамател (фамотидин) против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы. №103, сент., 2004. <http://www.health-ua.com/articles/976.htm>.
27. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Скрытые аспекты клинического применения H₂ – блокаторов. *Фарматека*.- 2000. №9, 9-15.
28. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть I. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза. *Клин. Мед.* 2007; 1:16-20.