

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Власов А.П.¹, Муратова Т.А.¹, Власова Т.И.¹, Морозова М.М.¹, Полозова Э.И.¹,
Спирина М.А.¹, Демина Е.И.¹, Романов А.С.¹

¹ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

В работе на основе изучения в динамике уровня показателей эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов при сопоставлении клинических данных и результатов биохимических исследований крови определены метаболические эффекты комбинированной (лазеро- и антиоксидантной/антигипоксантажной) терапии при остром панкреатите. Отмечено, что применение комбинированной терапии у больных острым панкреатитом приводит к уменьшению воспалительного процесса и предупреждает прогрессирование острого панкреатита по сравнению со стандартной терапией, применяемой при классической схеме лечения данного заболевания. Использование комплексной терапии при остром панкреатите способствует существенному уменьшению расстройств гомеостаза, что подтверждается менее значимыми изменениями липидного метаболизма и снижением эндоинтоксикации, обуславливая тем самым и сравнительно лучшие клинико-лабораторные характеристики, в том числе и в предупреждении прогрессирования острого панкреатита.

Ключевые слова: панкреатит, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, комбинированная терапия.

METABOLIC EFFECTS OF COMBINATION THERAPY IN ACUTE PANCREATITIS

Vlasov A.P.¹, Muratova T.A.¹, Vlasova T.I.¹, Morozova M.M.¹, Polozova E.I.¹,
Spirina M.A.¹, Demina E.I.¹, Romanov A.S.¹

¹Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

The paper based on the study in the dynamics of indicators of the level of endogenous intoxication and lipid peroxidation when comparing the clinical data and the results of blood biochemical research identified the metabolic effects of combined (laser and antioxidant / antihypoxanth) therapy in acute pancreatitis. It is noted that the use of combination therapy in patients with acute pancreatitis reduces the inflammatory process and prevents the progression of acute pancreatitis compared to standard therapy, when applied to the classical scheme of treatment of acute pancreatitis. The use of combination therapy in acute pancreatitis contributes to a significant decrease in homeostasis disorders, as evidenced by less significant changes in lipid metabolism and decrease endointoxication, causing thereby a relatively better clinical and laboratory characteristics, including in the prevention of progression of acute pancreatitis.

Keywords: pancreatitis, endogenous intoxication, lipid peroxidation, combination therapy.

Актуальность проблемы острого панкреатита объясняется неуклонным увеличением числа больных и неудовлетворенностью получаемых результатов лечения. Рост числа случаев острого панкреатита обусловлен увеличением заболеваемости желчнокаменной болезнью и хроническим алкоголизмом как основными этиологическими факторами острого панкреатита, а также существенным улучшением качества диагностики [1; 8; 9].

Острый панкреатит в настоящее время занимает третье место в структуре хирургической патологии органов брюшной полости после острого аппендицита и холецистита, и в последние десятилетия заболеваемость им увеличилась до 15%. В 15-20% наблюдений острый панкреатит носит деструктивный характер. Именно увеличение деструктивных форм заболевания влечет за собой неуклонный ежегодный рост показателя

летальности от острого панкреатита. Отчасти это обусловлено традиционными представлениями о патогенезе деструктивного воспаления и септических процессов [3; 5; 6].

«Ранние токсемические» и «поздние септические» проявления острого панкреатита сопровождаются полиорганной недостаточностью и являются основной причиной фатальных осложнений у этой категории больных. Несмотря на достигнутые успехи в совершенствовании патогенетически обоснованной интенсивной терапии, антибиотикотерапии и мини-инвазивных методов хирургического лечения, общая летальность при тяжелом панкреатите на протяжении последних 40 лет сохраняется на одном уровне, составляя, по разным данным, от 3,9 до 21%, и при инфицированном панкреонекрозе достигая 85% [1; 3; 5]. Основной причиной неудовлетворительных результатов лечения острого панкреатита и его осложнений в нашей стране является отсутствие стандартизированных подходов к консервативному и хирургическому лечению при различных формах острого панкреатита и его осложнений. В связи с тем, что результаты лечения острого панкреатита нельзя признать удовлетворительными, проблема оптимизации консервативной тактики и поиска новых эффективных способов лечения при данной патологии остается актуальной [4; 7-9].

Цель настоящего исследования заключается в изучении эффективности комбинированной (лазеро- и антиоксидантной/антигипоксантной) терапии при остром панкреатите.

Материалы и методы исследования. В основу работы положены результаты клинического наблюдения за 48 больными (37 мужчин и 11 женщин) острым панкреатитом (группа сравнения) в возрасте от 43 до 57 лет, получавшими традиционное комплексное лечение, включающее цитостатики, спазмолитики, антибиотики, антигистаминные препараты, инфузионные среды и др. В основной группе, состоящей из 44 больных (34 мужчины и 10 женщин) в возрасте от 40 до 59 лет, помимо базисной терапии назначалась лазеротерапия и антигипоксантная/антиоксидантная терапия. В течение 10 дней больным проводили ежедневные сеансы лазеротерапии аппаратом «Матрикс» (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00589, сертификат соответствия РОСС RU.AB35.Д00082). Использовалась головка КЛОЗ (излучение с длиной волны 635 нм, мощностью 2 мВт). Транскутанное лазерное облучение крови осуществлялось в проекции кубитальной вены в течение 15 минут, затем в проекции сонных (синокаротидная зона) и позвоночных артерий (субокципитальная зона, на уровне C_I-C_{II}) по 5 минут на каждую область с двух сторон. Комплексное лечение включало также внутривенные капельные вливания раствора ремаксола в объеме 400,0 мл.

Рандомизацию больных в исследованных группах проводили с учетом возрастного и полового состава, причин возникновения, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования и др. критериев. Интегральную оценку тяжести и прогнозирования острого панкреатита производили по системе, предложенной Р.В. Вашетко с соавт. (2000) [2].

Эффективность терапии оценивали по динамике клинического состояния больного, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования на 1, 2, 4 и 6-е сутки лечения. Кроме рутинных лабораторных показателей, исследовали гидрофобные и гидрофильные показатели токсичности крови, фосфолипазную активность, интенсивность свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ). Эффективную и общую концентрацию альбумина (ЭКА и ОКА) в сыворотке крови определяли флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд» (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994), содержание молекул средней массы (МСМ) – спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 при длине волны $\lambda=254$ и $\lambda=280$ нм (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994). Содержание диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) в клеточных липидах и липопротеинах крови оценивали спектрофотометрическим методом по наличию максимумов поглощения при $\lambda=232$ и $\lambda=275$ нм, уровень ТБК-активных продуктов (МДА) – по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Активность фосфолипазы A_2 определяли потенциометрическим методом в среде, содержащей 10 ммоль трис-НСI-буфер (рН 8,0), 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль $CaCl_2$ и 1,2 ммоль фосфатидилхолина (Трофимов В.А., 1999). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана (Гуревич В.С. и др., 1990; Досон Р. и др., 1991).

Полученные цифровые экспериментальные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента. Вычисления и построение диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, совершали с поддержкой программы Microsoft Excel XP. Применен текстовый процессор Microsoft Word XP.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что при остром панкреатите наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, что подтверждалось ростом содержания ДК и ТК, уровня МДА, фосфолипазной активности и снижением антиоксидантного потенциала плазмы крови, оцененного показателем СОД (таблица 1).

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы А₂ у больных острым панкреатитом на фоне применения комбинированной терапии (M±m, n=48 и n=44)

Показатель	Группа	Норма	До операции	Сроки наблюдения послеоперационного периода			
				1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,2618	0,4965±	0,7232±	0,7847±	0,7229±	0,5379±
	II	0,0153	0,0218*	0,0160*	0,0108*	0,0173*	0,0159*
Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,2019±	0,4217±	0,5122±	0,5504±	0,4569±	0,3785±
	II	0,0125	0,0205*	0,0116*	0,0173*	0,0150*	0,0144*
Малоновый диальдегид, нМоль/г белка	I	2,267±	5,605±	6,708±	6,479±	5,876±	4,451±
	II	0,177	0,187*	0,208*	0,177*	0,208*	0,239*
Фосфолипаза А ₂ , мкМоль/с/г белка	I	0,0841±	0,3987±	0,5917±	0,5107±	0,4307±	0,2870±
	II	0,0280	0,0204*	0,0131*	0,0169*	0,0186*	0,0140*
Супероксиддисмутаза (усл.ед./мг белка)	I	5,215±	4,202±	3,172±	2,818±	3,682±	4,212±
	II	0,177	0,239*	0,187*	0,146*	0,125*	0,125*
				0,5980±	0,5391±	0,4769±	0,3600±
				0,0167*	0,0159*	0,0198*	0,0144*
				0,4396±	0,3879±	0,3109±	0,2378±
				0,0125*	0,0175*	0,0173*	0,0165
				5,907±	5,346±	4,607±	3,484±
				0,218*	0,166*	0,197*	0,135*
				0,4301±	0,3894±	0,2730±	0,1889±
				0,0195*	0,0132*	0,0140*	0,0166*
				3,754±	3,702±	4,233±	4,670±
				0,104*	0,218*	0,187*	0,146

Примечание: * - достоверность различия по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность различия по отношению к данным I группы при $p < 0,05$.

Установлено, что при комбинированной терапии острого панкреатита происходит снижение интенсивности процессов ПОЛ, активности фосфолипазы А₂ и повышение активности СОД. Динамика анализируемых показателей была более существенной в основной группе по отношению к группе сравнения. Так, количество диеновых и триеновых конъюгатов у больных во II группе было меньше по сравнению с данными пациентов I группы на 14,17-37,18% ($p < 0,05$) на всем протяжении послеоперационного периода (рис. 1).

Под влиянием комбинированной терапии уровень ТБК-реагирующих продуктов был ниже относительно группы сравнения на 1-6-е сутки на 12,0–21,75% ($p < 0,05$). Положительная динамика отмечена и в отношении активности фосфолипазы А₂. Так, в основной группе больных ее активность по сравнению с группой сравнения была ниже на 23,78-36,61% ($p < 0,05$) соответственно этапам исследования (рис. 2).

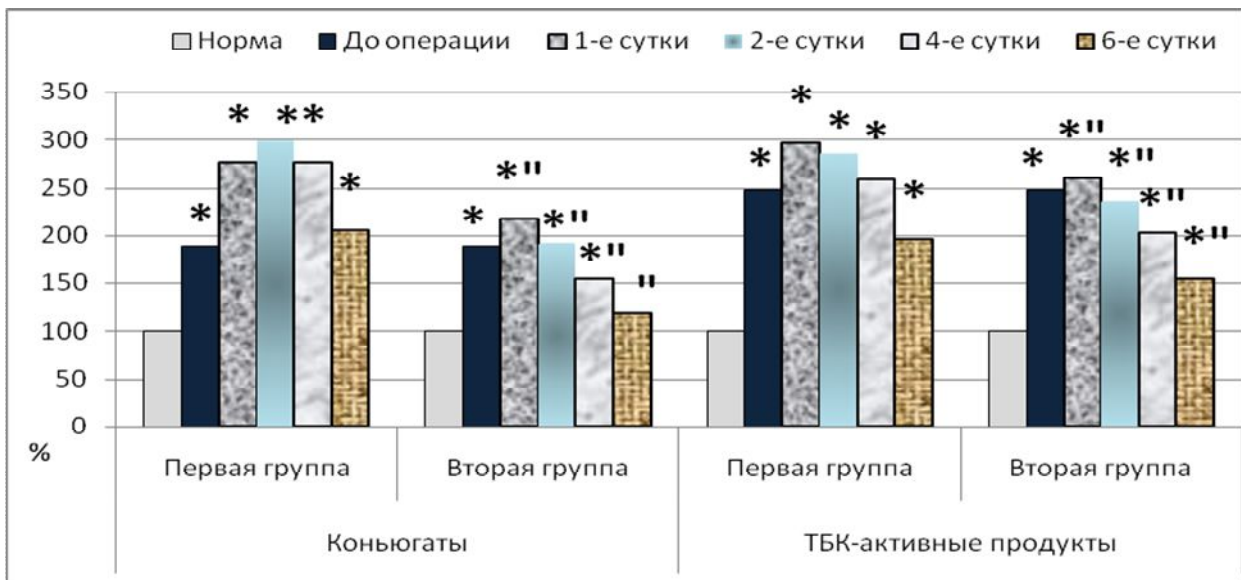


Рис. 1. Уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов у больных острым панкреатитом на фоне применения комбинированной терапии

Здесь и далее в рисунках: * - достоверность различия по отношению к норме при $p < 0,05$; " – достоверность различия по отношению к данным I группы при $p < 0,05$

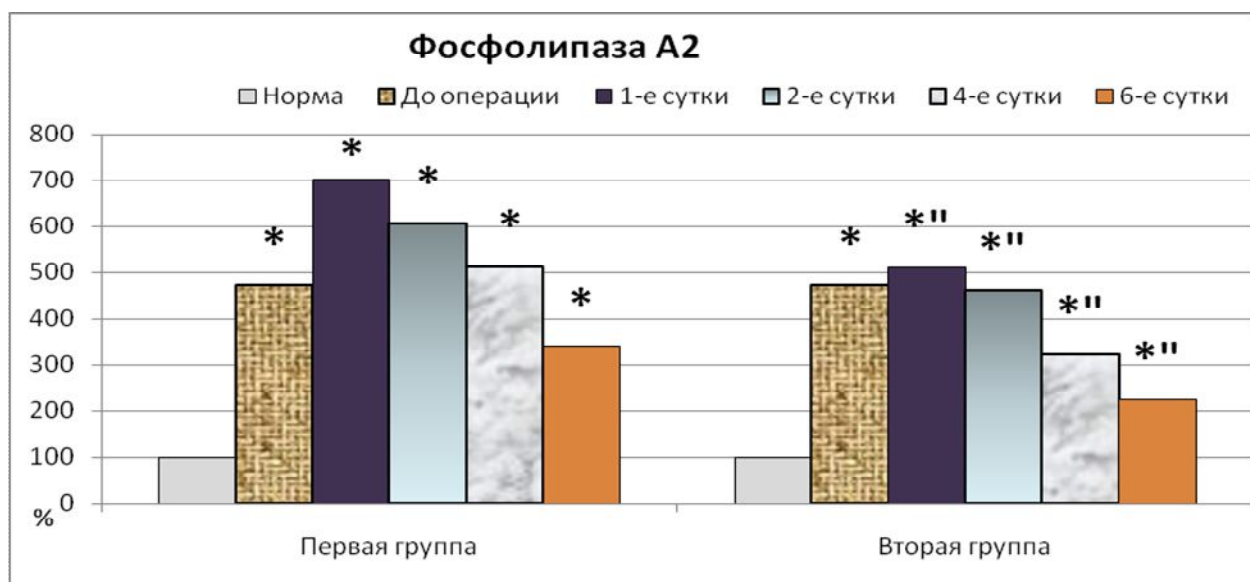


Рис. 2. Активность фосфолипазы A_2 у больных острым панкреатитом на фоне применения комбинированной терапии

На фоне применения комбинированной терапии активность супероксиддисмутазы увеличивалась относительно данных I группы больных на 11,03–31,42% ($p < 0,05$) при анализе показателя на 1-6-е сутки исследования.

При остром панкреатите, наряду с активацией процессов ПОЛ, нами отмечено нарастание явлений эндогенной интоксикации (таблица 2). Под влиянием лазеротерапии и ремаксола одновременно с уменьшением интенсивности свободнорадикальных процессов липоперекисления происходило и снижение уровня эндотоксикоза.

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации у больных острым панкреатитом на фоне применения комбинированной терапии ($M \pm m$, $n=48$ и $n=44$)

Показатель	Группа	Норма	До операции	Сроки наблюдения послеоперационного периода			
				1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки
Молекулы средней массы ($\lambda=280$ нм) усл. ед.	I	$0,3548 \pm 0,0118$	$0,6792 \pm 0,0129^*$	$0,8032 \pm 0,0110^*$	$0,7746 \pm 0,0104^*$	$0,6703 \pm 0,0133^*$	$0,4822 \pm 0,0123^*$
	II			$0,7390 \pm 0,0112^*$	$0,6683 \pm 0,0136^*$	$0,5831 \pm 0,0111^*$	$0,4153 \pm 0,0133^*$
Молекулы средней массы ($\lambda=254$ нм) усл. ед.	I	$0,2614 \pm 0,0126$	$0,5540 \pm 0,0115^*$	$0,6547 \pm 0,0122^*$	$0,6200 \pm 0,0123^*$	$0,4590 \pm 0,0122^*$	$0,4078 \pm 0,0142^*$
	II			$0,5859 \pm 0,0109^*$	$0,5287 \pm 0,0113^*$	$0,4047 \pm 0,0137^*$	$0,3379 \pm 0,0128^*$
Общая концентрация альбумина, г/л	I	$53,820 \pm 1,009$	$47,268 \pm 0,874^*$	$39,988 \pm 0,915^*$	$33,332 \pm 1,009^*$	$36,774 \pm 0,770^*$	$44,574 \pm 1,071^*$
	II			$43,524 \pm 0,988^*$	$36,972 \pm 1,030^*$	$44,564 \pm 0,998^*$	$52,624 \pm 1,019$
Эффективная концентрация альбумина, г/л	I	$47,923 \pm 1,019$	$28,413 \pm 1,154^*$	$20,852 \pm 1,009^*$	$17,774 \pm 0,873^*$	$22,599 \pm 0,936^*$	$31,574 \pm 1,019^*$
	II			$25,064 \pm 0,978^*$	$24,908 \pm 1,071^*$	$32,188 \pm 0,873^*$	$46,644 \pm 1,040$
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	I	$0,9260 \pm 0,0156$	$0,6251 \pm 0,0151^*$	$0,5424 \pm 0,0126^*$	$0,5545 \pm 0,0165^*$	$0,6391 \pm 0,0157^*$	$0,7366 \pm 0,0169^*$
	II			$0,5989 \pm 0,0179^*$	$0,7006 \pm 0,0148^*$	$0,7512 \pm 0,0128^*$	$0,9219 \pm 0,0119$
Индекс токсичности, усл. ед.	I	$0,1279 \pm 0,0925$	$0,6901 \pm 0,0193^*$	$0,9544 \pm 0,0191^*$	$0,9104 \pm 0,0119^*$	$0,6525 \pm 0,0138^*$	$0,4283 \pm 0,0157^*$
	II			$0,7659 \pm 0,0119^*$	$0,5037 \pm 0,0151^*$	$0,3999 \pm 0,0205^*$	$0,1333 \pm 0,0113$

Примечание: * - достоверность различия по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность различия по отношению к данным I группы при $p < 0,05$

Количество МСМ длиной волны 280 и 254 нм было меньше по сравнению с данными I группы пациентов соответственно на 8,0-13,88% и 10,51-17,15% ($p < 0,05$) через 1-6 суток от начала лечения (рис. 3).

На фоне применения комбинированной терапии наблюдалось также снижение уровня гидрофобного компонента эндотоксикоза (рис. 4). ОКА и ЭКА на всех этапах исследования были достоверно выше аналогичного показателя I группы пациентов. При этом индекс токсичности был ниже по сравнению с данными I группы пациентов на 19,75-68,87% ($p < 0,05$) соответственно этапам послеоперационного исследования (рис. 5).

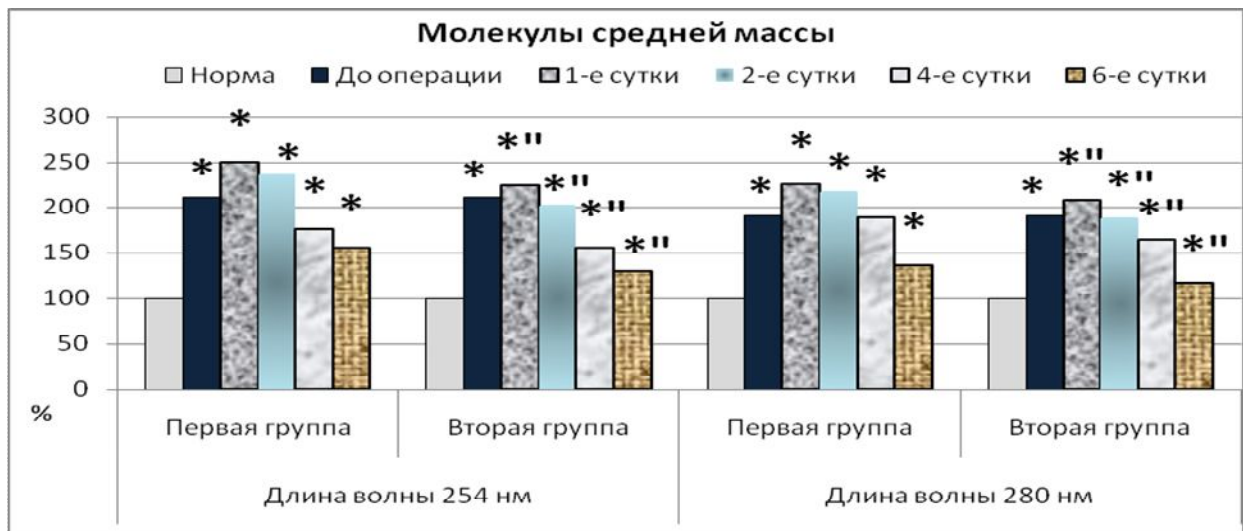


Рис. 3. Уровень молекул средней массы у больных острым панкреатитом на фоне применения комбинированной терапии

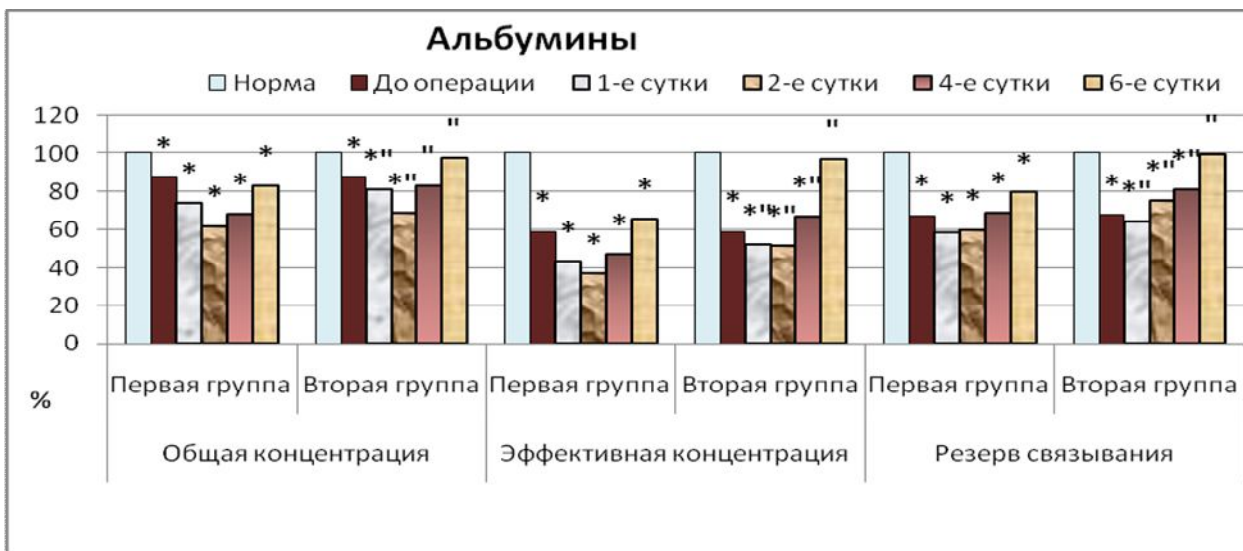


Рис. 4. Общая и эффективная концентрация и уровень резерва связывания альбумина у больных острым панкреатитом на фоне применения комбинированной терапии

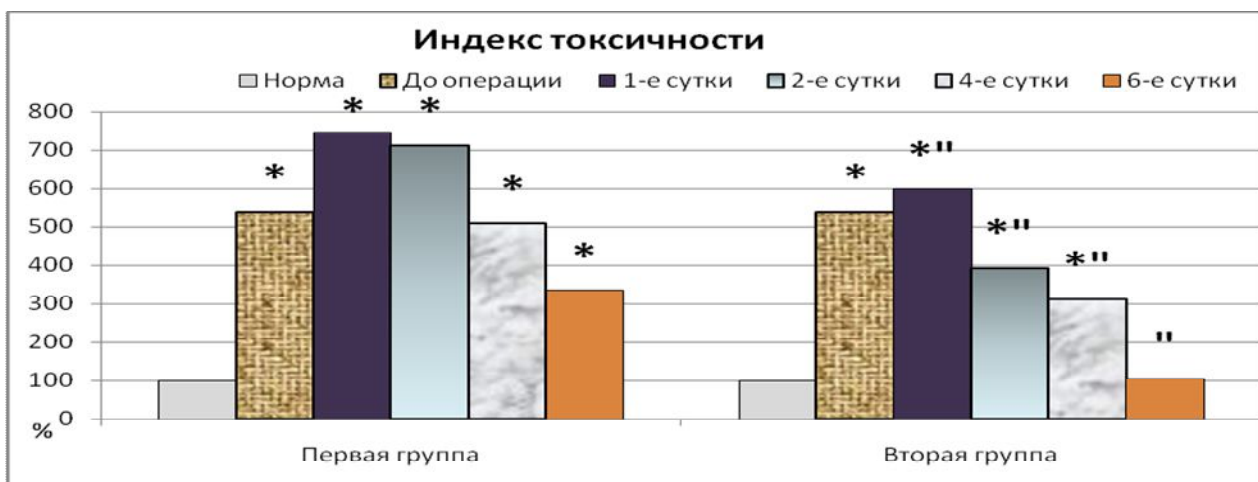


Рис. 5. Индекс токсичности плазмы у больных острым панкреатитом на фоне применения комбинированной терапии

Анализ полученных клинических данных позволяет констатировать, что применение комбинированной терапии у больных острым панкреатитом способствует подавлению системных мембранодестабилизирующих нарушений и явлений эндотоксикоза. Это в свою очередь содействует предотвращению возникновения условий для прогрессирования острого панкреатита.

Заключение. Проанализировав результаты представленных клинических исследований, можно сделать заключение о том, что применение комбинированной терапии у больных острым панкреатитом приводит к уменьшению воспалительного процесса и предупреждает прогрессирование острого панкреатита по сравнению со стандартной терапией, применяемой при классической схеме лечения данного заболевания. Использование комплексной терапии при остром панкреатите способствует существенному уменьшению расстройств гомеостаза, что подтверждается менее значимыми изменениями липидного метаболизма и снижением эндогенной интоксикации, обуславливая тем самым и сравнительно лучшие клинико-лабораторные характеристики, в том числе и в предупреждении прогрессирования острого панкреатита.

Список литературы

1. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит – современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2006. – Т. 3. – № 3. – С. 104–112.
2. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Красногоров В.Б. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. – СПб., 2000. - 309 с.
3. Грумберг И.А., Вахрушев И.Н. Современные подходы к диагностике и лечению острого панкреатита // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – № 1. – С. 32-35.
4. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк : Лебедь, 2000. - 416с.
5. Ермолов А.С., Иванов П.А., Гришин А.В. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 5. – С. 4-8.
6. Жидкова С.В., Вишняков С.С., Шачинова Т.П. Патогенетические основы оптимизации терапии экспериментального панкреатита // Общество, здоровье, лекарство : матер. Всеросс. науч.- практ. конф. – Саранск, 2005. – С. 49–51.
7. Зубарев П.Н., Касачев И.Д., Паскарь С.В. Причины летальных исходов при остром деструктивном панкреатите // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Сер. 11. – Вып. 4. – С. 161–168.

8. Леонович С.И., Ревтович М.Ю. Острый панкреатит: актуальные аспекты проблемы // Медицинские новости. – 2003. – № 7. – С. 55-57.
9. Benchimol D., Firtion O., Bereder J.M. Acute pancreatitis treated in a surgery ward. Apropos of 57 cases // J. Chir. – 1996. – Vol. 133. – №. 5. – P. 208–213.