

УДК 616.37-002:616.4:616-036.21

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Власов А.П.¹, Аль-Кубайси Ш.С.¹, Власова Т.И.¹, Умнов Л.Н.¹, Левкин К.И.², Мышкина Н.А.¹, Хачатуров М.Ю.¹, Худайбереновой О.Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru;

²ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница имени С.В. Каткова», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Проведено клинико-лабораторное исследование 60 больных с целью установления роли оксидативного стресса и активности фосфолипаз в патогенезе коморбидной патологии (острый панкреатит и коронавирусная инфекция) и оценки гомеостазкорректирующей эффективности ремаксола. Пациенты разделены на 3 группы. В первой группе (n=30) пациентам с острым панкреатитом без коронавирусной инфекции проводилась стандартизированная терапия. Во второй группе больным (n=15) острым панкреатитом с коронавирусной инфекцией также проводилось стандартизированное лечение. В третьей группе пациентам (n=15) с острым панкреатитом, имеющим коронавирусную инфекцию, комплексная терапия включала ремаксол (внутривенно капельно по 800,0 мл первые трие суток, а затем по 400,0 мл в сутки). Установлено, что у больных острым панкреатитом, имеющих новую коронавирусную инфекцию, нарушения гомеостаза более выражены, что вносит определенный негативный вклад в течение болезни. Важное значение в патогенезе утяжеления коморбидной патологии играют триггерные агенты повреждения тканей – оксидативный стресс и активизация фосфолипаз. Включение в схему комплексной терапии инфузий ремаксола, оказывающего гепатопротекторное, антигипоксантающее и антиоксидантное действие, приводит к заметной коррекции гомеокинеза пациентов, что обусловлено его мембраностабилизирующей способностью.

Ключевые слова: острый панкреатит, коронавирусная инфекция, липопериокисление, интоксикация, ремаксол.

CORRECTION OF HOMEOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS ON THE BACKGROUND OF CORONAVIRUS INFECTION

Vlasov A.P.¹, Al-Kubaysi Sh.S.¹, Vlasova T.I.¹, Umnov L.N.¹, Levkin K.I.², Myshkina N.A.¹, Khachaturov M.Yu.¹, Khudaiberenovoy O.D.¹

¹National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru;

²Katkov Republican Clinical Hospital, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

A clinical and laboratory study of 60 patients was conducted to establish the role of oxidative stress and phospholipase activity in the pathogenesis of comorbid pathology (acute pancreatitis and coronavirus infection) and to evaluate the homeostasis-correcting effectiveness of remaxol. Patients are divided into 3 groups. In the first group (n=30) patients with acute pancreatitis without coronavirus infection underwent standardized therapy. In the second group, patients (n=15) with acute pancreatitis with coronavirus infection also underwent standardized treatment. In the third group, patients (n=15) with acute pancreatitis with coronavirus infection, complex therapy included remaxol (intravenously drip 800.0 ml for the first three from ducks, and then 400.0 ml per day). It was found that in patients with acute pancreatitis with a new coronavirus infection, homeostasis disorders are more pronounced, which makes a certain negative contribution to the course of the disease. Trigger agents of tissue damage – oxidative stress and activation of phospholipases – play an important role in the pathogenesis of comorbid pathology weighting. The inclusion of remaxol infusions into the scheme of complex therapy, which has hepatoprotective, antihypoxant and antioxidant effects, leads to a noticeable correction of patients' homeokines, which is due to its membrane-stabilizing ability.

Keywords: acute pancreatitis, coronavirus infection, lipoperoxidation, intoxication, remaxol.

Новая коронавирусная инфекция характеризуется не только своей масштабной распространенностью, но и тяжелым течением с высокой летальностью. Состояние больных значительно ухудшается при наличии сопутствующей патологии [1]. В ряду таких заболеваний особое значение отводится тем болезням, которые сами по себе несут большую

угрозу жизни. Это в первую очередь urgentные абдоминальные болезни, в том числе острый панкреатит. Его по праву относят к угрожающим патологиям неотложной хирургии [2]. Это обусловлено тем, что даже при применении современных схем терапии, включающих новейшие технологии, летальность остается высокой. Следует подчеркнуть, что в последние годы эта urgentная патология встречается чаще других острых заболеваний брюшной полости [3, 4].

Решение проблемы улучшения результатов лечения указанной коморбидной патологии ведется по ряду направлений [5]. К одному из них, которое является основополагающим, относится путь по совершенствованию патогенетической терапии, что, несомненно, нуждается в углубленном изучении основных механизмов, отягощающих течение болезни [6].

Цель исследования – на основе установления роли оксидативного стресса и активности фосфолипаз в патогенезе коморбидной патологии (острый панкреатит и коронавирусная инфекция) определить гомеостазкорректирующую эффективность ремаксола.

Материал и методы исследования

Анализ проведен среди 60 больных острым панкреатитом (ОП). В первой группе (n=30) пациентам без коронавирусной инфекции проводилась стандартизированная терапия. Во второй группе больным (n=15) острым панкреатитом с коронавирусной инфекцией также проводилось стандартизированное лечение. В третьей группе пациентам (n=15) с острым панкреатитом, имеющим коронавирусную инфекцию, комплексная терапия включала ремаксол (внутривенно капельно по 800,0 мл первые трое суток, а затем по 400,0 мл в сутки).

Стандартная терапия включила антибактериальный, инфузионный, гемостатический и иные компоненты.

Критерии включения: тяжесть панкреатита по APACHE II от 6 до 9 баллов, по Renson – от 3 до 4 баллов, по Balthazar – от 7 до 10 баллов; возраст пациентов – 22 года и старше, наличие письменного согласия участвовать в исследовании на добровольной основе. Исключения из исследования: наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации, злокачественных новообразований; беременность; инфекционные процессы.

Наличие коронавирусной инфекции определяли по клиническим, лабораторным и инструментальным (КТ) данным. По данным КТ легких, у 19 (63,3%) пациентов поражение легких было меньше 25% (КТ1), у 11 (26,7%) – от 35% до 50% (КТ2).

В работе применены методы оценки эндогенной интоксикации (молекулы средней массы (МСМ 254 и 280), эффективная концентрация альбумина (ЭКА), индекс токсичности (ИТ), резерв связывания альбумина (РСА)) перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА)), фосфолипазной активности (ФЛ А2).

Срок исследования – день поступления в клинику (первый этап), 4–5-е сутки (второй этап) и 9-е сутки (третий этап) госпитализации.

Обследованы 10 относительно здоровых лиц обоего пола (референсные значения).

Полученные результаты обработаны с помощью программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 6.1 с использованием критерия Стьюдента (t), Хи-квадрат (χ^2). Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p=0,01$. Для проверки выборок на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным фундаментальных работ академика В.С. Савельева, обнаружено, что ОП характеризуется активизацией липолитических энзимов, разрушением клеточной биомембраны, окислительной депрессией, ацидозом, гипоксией, некробиозом панкреатических клеток, дистрофией поджелудочной железы, что приводит к развитию эндотоксикоза, системного воспалительного ответа и несостоятельности жизненно важных систем [7]. Синдром эндогенной интоксикации является фактором прогрессирования течения заболевания и увеличивает риск развития осложнений и летальности [8].

При изучении параметров эндогенной интоксикации установлено, что изменения, характеризующие их вариабельность, регистрировались уже при поступлении пациентов с острым панкреатитом в клинику. Между тем выраженность эндотоксических явлений зависела от наличия COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1

Динамика параметров интоксикации при остром панкреатите

| Параметр | Группа | Норма | Срок исследования, сутки | | |
|----------------------------------|--------|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | | | ДП | 4–5-е | 8–9-е |
| МСМ ₂₈₀ , усл. ед. | I | 330,1 ±25,7 | 611,3±30,5 ^w | 625,8±37,7 ^w | 532,8±29,3 ^w |
| | II | | 629,5±29,3 ^{w*} | 726,5±36,1 ^{w*} | 699,2±34,7 ^{w*} |
| | III | | 632,6±33,5 ^{w*} | 706,3±40,1 ^{w*} | 601,0±32,1^{w*} |
| ЭКА, г/л | I | 48,1± 1,7 | 33,4±2,1 ^w | 21,3±1,9 ^w | 25,7±2,2 ^w |
| | II | | 31,4±1,9 ^{w*} | 19,6±1,5 ^{w*} | 18,3±1,9 ^{w*} |
| | III | | 32,0±2,1 ^{w*} | 21,3±1,8 ^{w*} | 23,8±2,0^{w*} |

| | | | | | |
|----------------------------------|-----|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| ИТ, усл. ед. | I | 0,11± 0,02 | 0,22±0,04 ^w | 0,50±0,05 ^w | 0,38±0,03 ^w |
| | II | | 0,29±0,03 ^{w*} | 0,52±0,04 ^{w*} | 0,66±0,04 ^w |
| | III | | 0,28±0,04 ^{w*} | 0,48±0,03 ^{w*} | 0,47±0,04^{w*} |
| MCM ₂₅₄ , усл. ед. | I | 301,4 ±19,7 | 563,7±20,8 ^w | 578,3±22,3 ^w | 471,6±21,6 ^w |
| | II | | 587,9±23,9 ^{w*} | 652,9±23,1 ^{w*} | 681,3±30,7 ^w |
| | III | | 567,1±23,9 ^{w*} | 617,4±25,0 ^{w*} | 596,1±27,5^{w*} |
| РСА, г/л | I | 0,91± 0,05 | 0,83±0,04 ^w | 0,64±0,03 ^w | 0,71±0,04 ^w |
| | II | | 0,78±0,05 ^{w*} | 0,53±0,04 ^{w*} | 0,60±0,03 ^w |
| | III | | 0,82±0,05 ^{w*} | 0,81±0,03 ^{w*} | 0,79±0,06^{w*} |

Примечание здесь и далее: ДП – день поступления, ^w – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) к референсному значению, * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от первой группы, жирный шрифт – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от второй группы.

Итак, в первой группе (без коронавирусной инфекции) уровень водорастворимых токсинов (MCM 280 и 254) превосходил референсное значение при поступлении на 85,1% ($p=0,01$) и 86,7% ($p=0,01$) соответственно (табл. 1).

Проводимая стандартизированная терапия пациентам с ОП в исследовательский период оказалась малоэффективной. Содержание молекул средней массы 280 и 254 в плазме крови было высоким на всех этапах наблюдения на 89,3% и 91,7%, 61,1% и 56,2% ($p=0,01$) (табл. 1).

Во многом аналогичная картина отмечалась при изучении параметров водонерастворимых метаболитов. Обнаружено, что концентрация ЭКА и РСА была понижена относительно нормы при госпитализации на 30,5% и 10,1% ($p=0,01$), на 4–5-е сутки стандартной терапии – на 55,7% и 29,6% ($p=0,01$) и на 8–9-е сутки – на 45,5% и 21,8% ($p=0,01$).

М. Kiselevskiy и соавт. (2020) выявили, что коронавирусная инфекция является предиктором непредсказуемых последствий. Очевидно, что эндогенная интоксикация на фоне нарушения регуляции иммунной системы, несомненно, играет важную и, возможно, определяющую роль в патогенезе COVID-19. Она характеризуется локальным воспалением – повреждением эпителия альвеол, дисбалансом иммунитета, эндотелиопатией и клеточной гипоксией. Это ведет к активированию цитокинового шторма и формированию системного воспалительного ответа, утяжеляя общее состояние, вызывая функциональную недостаточность ряда органов [9].

У пациентов с острым панкреатитом второй группы с коронавирусной инфекцией на фоне стандартной терапии продемонстрирована более выраженная токсемия. Значение гидрофильного компонента (МСМ 280 и 254 нм) эндотоксикоза превосходило исходный уровень на первом этапе (ДП) на 90,5% и 94,7% ($p=0,01$), на втором (4–5-е сутки) – на 119,8% и 116,2% ($p=0,01$) соответственно. На фоне применения (8–9-е сутки) традиционной методики терапии выраженность эндотоксикоза снижалась незначительно. Уровень токсинов был повышен на 111,7% и 125,9% ($p=0,01$) (табл. 1).

Динамика гидрофобных показателей интоксикации показала, что уровень эффективной концентрации и резерв связывающей способности альбумина были выше референсного уровня на протяжении периода наблюдения на 37,4–61,9% и 14,2–34,1% ($p=0,01$) соответственно. Другим показателем прогрессирования интоксикации при ОП и на фоне коронавирусной инфекции был существенный рост индекса токсичности – на 372,2–499,8% ($p=0,01$).

Итак, данные по степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации у пациентов с острым панкреатитом подтверждают, что наличие COVID-19 существенно его утяжеляет. Это подтверждено достоверными различиями показателей эндотоксикоза пациентов второй группы относительно пациентов первой группы: МСМ 280 и 254 нм был больше на 16,1% и 31,2%; 12,8% и 40,5% ($p=0,01$); ЭКА и РСА – меньше – на 10,5% и 25,4%; 17,5% и 15,3% ($p=0,01$), ИТ – больше на 31,5% и 71,6% ($p=0,01$).

По данным литературы, известно, что при ОП наблюдаются дисбаланс перекисных реакций, включение анаэробного процесса гликолиза, активация свободнорадикальных процессов, что вызывает формирование оксидативного стресса [10].

При поступлении в хирургическое отделение у пациентов с ОП отмечена активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и фосфолипазной активности, что подтверждено увеличением молекулярных продуктов (диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА)) липоперекисления и ФЛ А₂, причем более выраженным у пациентов с ОП в ассоциации с коронавирусной инфекцией (табл. 2).

Таблица 2

Динамика параметров ПОЛ и фосфолипазной активности при остром панкреатите

| Параметр | Группа | Норма | Срок исследования, сутки | | |
|----------|--------|--------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | ДП | 4–5-е | 8–9-е |
| | I | 0,063± | 0,64±0,09 ^w | 0,69±0,08 ^w | 0,41±0,07 ^w |
| | II | 0,004 | 0,68±0,11 ^{w*} | 0,77±0,09 ^{w*} | 0,69±0,08 ^{w*} |

| | | | | | |
|--|-----|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| ФЛ А ₂ , мкМоль/с/г белка | III | | 0,72±0,09 ^{w*} | 0,73±0,07 ^{w*} | 0,51±0,06^{w*} |
| МДА, усл. ед./мг липидов | I | 2,23± | 4,16±0,27 ^w | 4,02±0,30 ^w | 3,21±0,25 ^w |
| | II | 0,20 | 4,19±0,23 ^{w*} | 4,26±0,24 ^{w*} | 4,77±0,19 ^{w*} |
| | III | | 4,33±0,25 ^{w*} | 4,12±0,29 ^{w*} | 3,98±0,22^{w*} |
| ДА, усл. ед./мг липидов | I | 0,25± | 0,59±0,027 ^w | 0,61±0,036 ^w | 0,47±0,028 ^w |
| | II | 0,017 | 0,55±0,023 ^{w*} | 0,74±0,033 ^{w*} | 0,68±0,027 ^{w*} |
| | III | | 0,61±0,027 ^{w*} | 0,66±0,041 ^{w*} | 0,60±0,022^{w*} |

Так, у пациентов первой группы при поступлении уровень ДК превышал референсный показатель на 136,1% (p=0,01). На 4–5-е сутки наблюдения значение ДК было выше нормы на 144,2% (p=0,01), а на 8–9-е сутки – на 87,9% (p=0,01).

Количество МДА в плазме крови у больных первой группы в ранние сроки (день госпитализации) достоверно превышало референсный предел на 86,5% (p=0,01), на 4–5-е сутки значение данного параметра превышало норму на 80,2% (p=0,01). К конечному этапу наблюдалось снижение плазменного содержания МДА, но его значение оставалось выше исхода на 43,9% (p=0,01).

У пациентов второй группы интенсивность липопереокисления была выражена в большей степени. Уровни ДК м МДА превосходили референсные показатели на этапах наблюдения на 120,2–172,6% и 91,2–113,5% (p=0,01) соответственно.

Фосфолипазная активность у пациентов с острым панкреатитом первой группы была повышена при госпитализации на 868,2% (p=0,01), на 4–5-е сутки – на 995,2% (p=0,01). На 8–9-е сутки активность ФЛ А₂ снижалась, но сохранялась выше нормы на 646,4% (p=0,01). Более значимая динамика определялась во второй группе, где активация фосфолипазы А₂ превосходила референсный уровень на всех этапах периода наблюдения на 911,2–1122,2% (p=0,01).

Итак, выраженность синдрома эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, фосфолипазной активности, являющихся основными патогенетическими компонентами острого панкреатита, регистрировалась в разной степени. Наиболее заметными они оказались у пациентов с коронавирусной инфекцией, что свидетельствует о ее значимости в утяжелении течения патологии. Эффективность стандартной терапии, применяемой у больных ОП при

наличии COVID-19, оказалась недостаточной в корригировании патогенетических процессов (табл. 1 и 2).

Известно, что ремаксол оказывает многокомпонентное лечебное воздействие: ускоряет переход анаэробных процессов в аэробные процессы, увеличивает клеточную энергию, повышает синтез макроэргов, метаболизм, усиливает устойчивость клеточных мембран, ингибирует перекисную активность, восстанавливает потенциал антиоксидантной защиты, проявляя антигипоксантажное, антиоксидантное действие [11].

Включение ремаксола в комплексное лечение больных острым панкреатитом, имеющих и коронавирусную инфекцию, приводило к существенной коррекции расстройств гомеостаза. Несомненно, важнейшим лечебным эффектом было выраженное детоксикационное действие комплексной терапии (табл. 1).

Так, у пациентов третьей группы содержание молекул средней массы ($\lambda=280$ и 254 нм) было выше референсного уровня спустя 4–5-е суток на 111,2% и 104,6% ($p=0,01$) соответственно, а к 8–9-м суткам снижалось и оставалось выше нормы на 80,2% и 97,3% ($p=0,01$).

На фоне применения комплексной терапии у пациентов показатели гидрофобного компонента эндотоксикоза были ниже нормы на первом и втором этапах наблюдения на 55,7% и 11,5% ($p=0,01$), 50,4 и 13,2% ($p=0,01$) соответственно. При этом значение индекса токсичности в эти сроки сохранялись выше нормы на 336,7% и 324,1% ($p=0,01$) соответственно.

Установлено, что на втором этапе периода наблюдения на фоне ремаксолотерапии у больных третьей группы значение параметров эндотоксикоза (МСМ 280, МСМ 254 нм, ИТ) было ниже, чем во второй группе, на 15,7%, 13,5%, 28,1% ($p=0,01$) соответственно (табл. 1).

У пациентов с острым панкреатитом с наличием коронавирусной инфекции отмечено положительное влияние терапии с ремаксолом на перекисное окисление липидов и фосфолипазную активность в плазме крови.

Содержание ДК и МДА на первом этапе у пациентов этой группы было выше нормы на 164,1% и 84,7% ($p=0,01$), на втором – на 140,1% и 78,4% ($p=0,01$), фосфолипазная активность выше нормы – на 1058,7% и 709,3% ($p=0,01$) соответственно.

Оказалось, что в сравнительном аспекте на втором этапе уровень молекулярных продуктов (ДК и МДА) ПОЛ и фосфолипазы A_2 было ниже, чем во второй группе, на 12,7%, 16,5% и 25,8% ($p=0,01$) соответственно.

Следовательно, включение ремаксола в базисную терапию больных острым панкреатитом с сопутствующей коронавирусной инфекцией оказывает существенное

патогенетическое воздействие, проявляющееся в уменьшении выраженности эндогенной интоксикации, активности окислительного стресса и фосфолипазной реакции.

Выводы

У больных острым панкреатитом, развившимся на фоне новой коронавирусной инфекции, нарушения гомеостаза более выражены, чем у неинфицированных пациентов с той же соматической патологией, что вносит определенный негативный вклад в течение основного заболевания. Важное значение в патогенезе утяжеления коморбидной патологии играют триггерные агенты повреждения тканей – оксидативный стресс и активизация фосфолипаз. Включение в схему комплексной терапии инфузий ремаксола, оказывающего гепатопротекторное, антигипоксантажное и антиоксидантное действие, приводит к заметному положительному изменению гомеостаза пациентов.

Список литературы

1. Лебедев Н.В., Попов В.С., Климов А.Е., Сванадзе Г.Т. Сравнительная оценка систем прогноза исхода вторичного перитонита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021. № 2. С. 27-31.
2. Беленюк В.Д., Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В. Особенности фенотипа в-лимфоцитов крови в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11. № 3. С. 454-462.
3. Стяжкина С.Н., Кельдибеков М.Ю., Яценко А.А. Перитонит как осложнение заболеваний хирургического профиля // Проблемы современной науки и образования. 2019. № 4 (137). С. 66-68.
4. Власов А.П., Аль-Кубайси Ш., Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю., Окунев Н.А., Шейранов Н.С., Полозова Э.И. Состояние системы гемостаза при остром тяжелом перитоните на фоне терапии ремаксолом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. № 2. С. 65-71.
5. Бубович Е.В., Дарвин В.В., Старцева О.Н., Нохрина С.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе энтеральной недостаточности // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. № 4 (46). С. 87-92.
6. Власов А.П., Трофимов В.А., Григорьева Т.И., Шибитов В.А., Власов П.А. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика//Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; № 11. С. 48-53.
7. Хоха В.М., Хоха Д.В. Острый панкреатит: обзор рекомендаций // Экстренная медицина. 2017. № 1. С. 94-103.

8. Савин Д.В., Демин Д.Б., Железнов Л.М. Острый тяжелый панкреатит как хирургическая проблема на современном этапе // Медицинская наука и образование Урала. 2022. Т. 23. № 1 (109). С. 132-135.
9. Kiselevskiy M., Shubina I., Chikileva I., Sitdikova S. Immune Pathogenesis of COVID-19 Intoxication: Storm or Silence? Pharmaceuticals. 2020. № 13 (8). P. 166. DOI: 10.3390/ph13080166.
10. Лущик М.В., Макеева А.В., Болотских В.И., Цветикова Л.Н. Изменение свободнорадикального статуса слюны при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018. Т. 17. № 1. С. 33-37.
11. Клигуненко Е.Н., Мурызина О.Ю. Клиническая эффективность ремаксола в объемной инфузионной терапии острого панкреатита // МНС. 2018. № 7 (94). С. 90-100.