

**АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАНКРЕОНЕКРОЗА
(ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА)****А.Ю. КОРОЛЬКОВ, В.И. МАЛЯРЧУК, А.В.РЫКОВ**Кафедра хирургии РУДН. Ул. Миклухо-Маклая, д.8, Москва, Россия, 117198
Медицинский факультет

Изучены результаты комплексного лечения 257 больных с панкреонекрозом. Наши данные свидетельствуют о том, что терапия с применением антиоксидантов является более эффективной по сравнению с общепринятой схемой лечения. Отмечается значительное снижение количества гнойных осложнений и уровня летальности.

Острый панкреатит является одной из наиболее актуальных проблем хирургической гастроэнтерологии. Отмечается рост заболеваемости острым панкреатитом и увеличение числа деструктивных форм в структуре заболевания [Брискин Б.С. с соавт., 2000]. Результаты лечения панкреонекроза не могут удовлетворять хирургов, так как до настоящего времени остаются высокими цифры летальности. При стерильном панкреонекрозе летальность достигает 25%, при гнойном панкреонекрозе с явлениями панкреатогенного сепсиса – 80% [Данилов М.В. с соавт., 2000; Савельев В.С. с соавт., 2000].

В последние годы выяснению роли свободнорадикального окисления (СРО) в норме и при патологических состояниях, определению места антиоксидантов для коррекции и регуляции СРО и в лечении различных заболеваний уделяется повышенное внимание, о чем свидетельствует существенный рост публикаций по этой проблеме [Владимиров Ю.А., 1998; O'Donovan et al., 1995].

Как известно, свободные радикалы (СР) образуются в организме в результате метаболизма растворенного в тканях кислорода, и образующиеся при этом активные кислородные частицы вызывают окисление мембранных липидов, белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот.

Повреждающему действию СР противостоят эндогенная антиоксидантная система организма, которая осуществляет баланс между СРО и антиокислительными системами, устраняющими их разрушительное действие. Однако при интенсивном образовании СР и при недостаточной активности антиоксидантной компенсирующей системы возникает окислительный стресс, который может явиться причиной многочисленных патологий. СРО является базисным механизмом старения клеток, органов и тканей и вовлекается в патогенез практически всех известных болезней.

По современным представлениям в возникновении и развитии морфофункциональных нарушений поджелудочной железы при остром панкреатите ключевую роль играет несоответствие между чрезмерной активизацией свободнорадикальных процессов и неадекватным ответом со стороны системы антиоксидантной защиты. Активация реакций перекисного окисления липидов клеточных мембран сопровождается функциональными нарушениями последних. Активные формы кислорода реагируют с эндогенными субстратами, являющимися структурными основами биомембран, и, прежде всего, с фосфолипидами, в результате чего образуются так называемые перекисные соединения. При этом основным фактором клеточной альтерации является повреждение структур аннулярного и липидного бислоя мембран продуктами ПОЛ с развитием необратимых структурных нарушений [Кузнецов Н.А. с соавт., 2002; Черданцев Д.В. с соавт., 2002].

Наблюдения показывают, что консервативная терапия острого панкреатита может быть более эффективной при включении в нее компонентов лечения, способствующих снижению активности свободнорадикальных процессов и стимуляции антиоксидантной системы организма. Применение антиоксидантов обеспечивает наиболее адекватную защиту мембранных структур, препятствует прогрессированию морфо-функциональных клеточных нарушений.

Поскольку при патологии механизм, предупреждающий и устраняющий последствия повреждений, наносимых СРО, а именно эндогенная антиоксидантная система, в том

числе и антиоксиданты, присутствующие в клетке в малых концентрациях, не справляется с патологическим процессом, требуется поступление антиоксидантов извне. И в настоящее время интенсивно осуществляется поиск и разработка средств антиоксидантной фармакотерапии

Клиника хирургии РУДН вот уже почти 40 лет является последовательным сторонником консервативной тактики в лечении больных с панкреонекрозом.

Комплекс консервативных лечебных мероприятий включает инфузионную терапию, антибиотикотерапию, применение сандостатина, цитостатиков, ингибиторов протеаз, гирудотерапию. Особое внимание мы уделяем проведению кишечного лаважа, а также раннему энтеральному зондовому питанию, которое помимо компенсации нарушений водно-электролитного, азотистого и энергетического баланса, способствует снижению проницаемости кишечной стенки и предупреждению инфицирования забрюшинной клетчатки. В настоящее время в комплексную терапию острого панкреатита включен синтетический антиоксидант – мексидол.

Мексидол по химической структуре представляет собой 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат и относится к группе синтетических антиоксидантов.

Мексидол синтезирован Л.Д. Смирновым и К.М. Дюмаевым в ИБХФ РАН, изучен и разработан в НИИ Фармакологии РАМН (Т.А. Воронина и соавторы) и Всесоюзном научном центре по безопасности биологически активных веществ.

Механизм действия мексидола определяется его антиоксидантным и мембранопротекторным действием, ключевыми звеньями которого являются следующие:

1. Мексидол эффективно ингибирует СРО липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами липидов.

2. Повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности, супероксиддисмутазы, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода.

3. Ингибирует СР стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой, повышает соотношение простоциклин/тромбоксан А₂ и тормозит образование лейкотриенов (ЛТВ; и др.).

4. Повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) и снижает соотношение холестерина/фосфолипиды, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах; вызывает перемещение структурных переходов в область низких температур, то есть уменьшение вязкости мембраны и увеличение ее текучести, повышает соотношение липид/белок.

5. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиэстеразы, в частности, кальций-независимой фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, альдоредуктазы, ацетилхолинэстеразы.

6. Стабилизирует биологические мембраны, в частности, мембранные структуры клеток крови – эритроциты, тромбоциты при их гемолизе и механической травме, когда происходит образование свободных радикалов.

7. Препарат улучшает энергетический обмен клетки, активируя энергосинтезирующую функцию митохондрий.

Существенным преимуществом мексидола является то, что он имеет незначительные побочные эффекты и низкую токсичность. Мексидол хорошо переносится больными и вызывает лишь единичные побочные эффекты. Возможно появление тошноты, горечи, сухости во рту, небольшой сонливости, которые быстро исчезают самостоятельно или при отмене препарата.

Нами изучены результаты диагностики и лечения 257 больных с панкреонекрозом.

У большинства наблюдавшихся больных (168 – 65,4%) причиной панкреонекроза явился токсикоаллергический фактор, у 52 (20,2%) больных – алиментарный фактор.

Определенную группу (17 – 6,6%) составили больные старше 70 лет, у которых, с нашей точки зрения, причиной развития панкреонекроза явился сосудистый компонент.

Больные с биллиарным панкреонекрозом, причиной которого явился стеноз и/или вклиненный камень большого дуоденального сосочка, составили группу из 15 (5,9%) больных. Травматические повреждения поджелудочной железы, ставшие причиной панкреонекроза, наблюдались в 5 (1,9%) случаях.

В нашей клинике мы применяем основной общепринятый стандарт диагностических исследований: ультразвуковая томография, лабораторные данные и лапароскопия.

Лабораторные данные давали объективную оценку тяжести состояния больных (согласно критериям оценки тяжести по Renson и шкале АРАСНЕ II), уровень нарушения водно-электролитного, азотистого и энергетического баланса, но не являлись определяющими в плане диагностики.

Ультразвуковое исследование было проведено у всех наблюдавшихся больных. Основными ультразвуковыми признаками панкреонекроза являлись: значительное увеличение размеров поджелудочной железы; наличие жидкостного образования в сальниковой сумке; наличие жидкости в свободной брюшной полости. Повторные ультразвуковые исследования позволяли отметить динамику развития процесса в поджелудочной железе, сальниковой сумке, в парапанкреатической клетчатке, своевременно выявлять осложненные формы панкреонекроза: абсцессы, забрюшинные флегмоны и кисты.

Кроме того, разработанные на кафедре специальные ультразвуковые методики осмотра желчевыводящих протоков позволяют диагностировать стеноз большого дуоденального сосочка и вклиненный конкремент его ампулы при биллиарном панкреонекрозе.

У 30 больных в комплексную терапию был включен антиоксидант – мексидол, который применялся в дозе 200 – 300 мг в зависимости от степени тяжести течения некротического панкреатита 3 раза в день в изотоническом растворе NaCl.

Малоинвазивные вмешательства под контролем только ультразвуковой томографии применены у 30 больных панкреонекрозом. Лапаротомия после лапароскопии выполнена 13 больным.

Всего оперировано 32 (11,7%) больных. Наличие разлитого гнойного перитонита, выявленного при лапароскопическом исследовании у 13 больных, явилось поводом для выполнения лапаротомии, санации и дренирования брюшной полости. Лапаротомия и лямботомия без лапароскопии при разлитом перитоните и флегмоне забрюшинной клетчатки выполнена у 19 больных. С применением только консервативных мероприятий – пролечено 132 (48,2%) больных.

Среди наблюдавшихся больных общая летальность составила 13,6%; применение мексидола позволило снизить летальность до 6,6%.

Малоинвазивные вмешательства под контролем ультразвуковой томографии применены только у 4 больных панкреонекрозом в изучаемой группе. Лапаротомия выполнена 1 больному. Остальные 25 больных в изучаемой группе пролечены консервативно.

Таким образом, результаты комплексного лечения больных панкреонекрозом показывают, что применение антиоксидантной терапии дает лучшие результаты, чем традиционная терапия, отмечается снижение частоты развития гнойных осложнений и летальности у больных с панкреонекрозом.

Литература

1. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Халидов О.Х. Панкреонекроз в свете современных представлений диагностики и лечения. // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. - Волгоград, 2000. - С. 20.
2. Данилов М.В., Глабай В.П., Темирсултанов Р.Я. Хирургическое лечение острого панкреатита. // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. - Волгоград, 2000. - С. 28.
3. Савельев В.С., Филмонов М.И., Гельфанд Б.Р. Лечебная тактика при панкреонекрозе. // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. - Волгоград, 2000. - С. 111 – 112.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. // Вестник РАМН, - 1998, - № 8. - С.43 – 51.

5. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В. и др. Методические рекомендации по применению препарата в комплексном лечении больных с острым панкреатитом. - М. 2002.
6. O'Donovan D.A., Kelly C.J., Abdih H. Role of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis. // Br J Surg. - 1995. - № 82. - P. - 1302 - 1310.
7. Черданцев Д.В., Винник Ю.С., Каспаров Э.В., Титова Н.М., Первова О.В. Диагностика и лечение окислительного стресса при остром панкреатите. - Красноярск. 2002. - С. 62 - 64.

**ANTIOXIDANTS IN COMPLEX MANAGEMENT OF PANCREONECROSIS
(EFFECTIVENESS OF MEXIDOL THERAPY)**

A.YU. KOROLKOV, V.I. MALJARCHUK, A.V. RYKOV.

Department of Surgery PFUR. M-Maklaya st 8, Moscow, Russia, 117198. Medical faculty

The results of complex treatment in 257 patients with pancreonecrosis were studied. And our findings showed that therapy including antioxidants was more effective than usual one with a lower rate of purulent complications and mortality.

Key words: pancreonecrosis, management, antioxidants, mexidol.