

С.С. Дунаевская

## ПРИМЕНЕНИЕ ГЛУТОКСИМА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

*Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)*

Результаты исследования показали, что в условиях воспалительного процесса в поджелудочной железе в лимфоцитах отмечаются выраженная активация антиоксидантной системы глутатиона, резкая активация ферментов, обеспечивающих реакции цикла Кребса, а также активация анаэробных процессов. Выявленные закономерности определяют функциональные возможности иммунокомпетентных клеток в условиях острого панкреатита. На основании полученных данных открывается возможность изучить пути метаболической коррекции в комплексном лечении больных острым панкреатитом.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, иммунодефицит, ферменты цикла Кребса, глутоксим

## USE OF GLUTOXIM IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE PANCREATITIS

S.S. Dunaevskaya

*Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk*

The results of research showed that under conditions of inflammation in pancreas evident activation of antioxidant system of glutathione, abrupt activation of ferments that provide reactions in the Krebs cycle and activation of anaerobic processes are registered in lymphocytes. Discovered regularities determine functional capabilities of immunocompetent cells under conditions of acute pancreatitis. On the basis of findings there is a possibility to study the ways of metabolic correction in complex treatment of patients with acute pancreatitis.

**Key words:** acute pancreatitis, immunodeficiency, ferments of the Krebs cycle, glutoxim

Исследование проблемы острого панкреатита — это в значительной степени борьба с панкреонекрозом и панкреатогенной инфекцией [5]. В то же время современные методы диагностики и фармакотерапии внесли свои изменения к вопросу лечения острого панкреатита. Разработана так называемая «концепция обрыва», заключающаяся в использовании «усиленной» стартовой терапии при отечной форме острого панкреатита. Этот способ позволяет снизить количество случаев перехода отечной формы острого панкреатита в деструктивную. Основоположником этого направления является панкреатологическая клиника НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе [1].

С учетом особенностей внутриклеточного метаболизма и проявлений иммунодефицита у больных острым панкреатитом было сформулировано следующее положение: традиционное патогенетическое лечение больных острым панкреатитом должно проводиться параллельно с их иммунореабилитацией, обязательно включающей в себя, кроме иммуностропных препаратов, метаболические корректоры [2, 7]. Исходя из этого, в комплексное лечение больных острым панкреатитом нами был включен препарат, активирующий анаболические процессы и являющийся субстратом метаболизма, — глутоксим.

Глутоксим является структурным аналогом естественного метаболита — окисленного глутатиона. Искусственная стабилизация дисульфидной связи окисленного глутатиона позволяет многократно усилить физиологические эффекты, присущие естественному немодифицированному окисленному глутатиону. Работа клетки в но-

вом окислительно-восстановительном процессе определяет иммуномодулирующий и системный цитопротекторный эффект препарата [4, 8].

**Цель работы:** анализ влияния глутоксима на систему иммунитета и клеточный метаболизм у больных отечной формой острого панкреатита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 35 больных отечной формой острого панкреатита, основными причинами явились желчнокаменная болезнь и прием алкоголя. По половому признаку распределение больных происходило следующим образом: на женщин приходится 80,4 % случаев, на мужчин — 19,6 %. По нашим данным, в исследуемый период наибольшее количество больных приходится на возраст 41 — 50 лет, что составило 22,5 %, меньше всего больных — в возрасте от 71 года и старше (13,3 %).

Диагноз ставился на основании клинической картины, лабораторных показателей (лейкоцитоз, гиперамилаземия), данных ультразвукового исследования (увеличение размеров, снижение эхогенности поджелудочной железы). Первую клиническую группу составили 20 больных, получавших традиционную терапию, согласно протоколу лечения нетяжелого острого панкреатита. На фоне традиционной терапии глутоксим получали 15 больных, препарат вводился внутримышечно ежедневно по 5 — 40 мг (50 — 300 мг на курс) в течение 5 дней (вторая клиническая группа).

На 1 — 3-и и 5-е сутки заболевания проводилась оценка иммунного статуса больных и метаболических ферментов; контролем служили иммунологические показатели 68 здоровых доноров.

Фенотип лимфоцитов оценивался методом непрямой флуоресценции с мышинными моноклональными антителами на микроскопе «Люам И-1» с определением рецепторов CD3, CD4, CD8. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определялась методом иммунопреципитации на агаровом геле (Manchini G. et al., 1965).

С целью определения метаболических изменений в организме и действия глутоксима при остром панкреатите в цельной крови определяли активность внутриклеточных НАД(Ф)-зависимых ферментов биоломинесцентным методом А.А. Савченко и Л.Н. Сунцовой (1989) [6]. Для разрушения мембран лимфоцитов, помимо осмотического лизиса, использовали раствор детергента – ДТТ – в концентрации 0,001 М. Из пробы забирали 50 мкл суспензии и вносили в инкубационную смесь, содержащую субстрат и кофактор для конкретного фермента. Инкубационную смесь, в составе которой были исследуемый фермент, субстрат и кофактор, инкубировали в термостате при 37 °С в течение 30 минут. Затем 150 мкл инкубированной смеси вносили в кювету биоломинометра БЛМ-8801 (производитель – СКТБ «Наука», г. Красноярск), содержащую 50 мкл раствора ФМН в концентрации 0,000015 М, 10 мкл смеси ФМН-оксидоредуктаза-люцифераза и 50 мкл раствора альдегида С14. Перечисленные растворы, составляющие биоломинесцентную систему, предварительно разводились в 0,1 М К-Na-фосфатном буфере с рН = 7,0. Кювету помещали в биоломинометр и учитывали уровень биоломинесценции до его максимума. Активность ферментов определялась по калибровочному графику и выражалась в международных ферментативных единицах на 10000 лимфоцитов, где Е = 1 мкмоль.

Изучалась активность ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимых малатдегидрогеназ (НАДМДГ, НАДФМДГ), глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ, НАДФГДГ), изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), а также

глутатион-редуктазы (ГР). Показатели активности указанных ферментов позволяют оценить изменения субстратных потоков на основных направлениях обмена веществ в клетке [3].

Данные в выборках оценивались на нормальность распределения по методу Шапиро – Уилкса. В случае нормального распределения и подтверждения равенства дисперсии определение статистической значимости различий осуществлялось с помощью критерия Стьюдента. Описательная статистика для учетных признаков представлена в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего арифметического. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показателей гемограммы на 8-е сутки лечения у больных первой клинической группы обнаружило увеличение числа лейкоцитов до  $12,60 \pm 0,20 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ), по сравнению с контролем. Кроме того, происходило увеличение палочкоядерных нейтрофилов до  $19,60 \pm 1,91 \%$  ( $p < 0,001$ ); сегментоядерных гранулоцитов – до  $65,61 \pm 0,81 \%$  ( $p < 0,001$ ) и снижение количества лимфоцитов до  $11,33 \pm 1,05 \%$  ( $p < 0,001$ ). Изменения в анализе крови у больных острым панкреатитом свидетельствуют о выраженном воспалительном процессе в организме и проявлении синдрома системной воспалительной реакции. У больных второй группы наблюдалась положительная динамика показателей СОЭ, количества лейкоцитов в периферической крови и процентного содержания их популяций (табл. 1).

Со стороны показателей клеточного звена иммунитета на 8-е сутки проводимого лечения начиналась тенденция к «нормализации»: уменьшалась лимфопения, увеличивалось количество Т-лимфоцитов и Т-хелперов при снижении числа Т-супрессоров. По мере снижения интоксикации и улучшения состояния больных динамика изменений большинства указанных показателей в группе больных, получавших глутоксим, была более выраженной, чем в контрольной группе.

Таблица 1  
Показатели гемограммы больных с отечной формой острого панкреатита ( $M \pm m$ ) на 8-е сутки лечения

Показатели	Группа контроля (n = 68)	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 15)
Нв (г/л)	126,52 ± 2,81	133,00 ± 2,81	123,30 ± 2,76*
СОЭ (мм/ч)	8,56 ± 0,56	23,00 ± 1,56*	4,80 ± 0,44* **
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	6,31 ± 0,16	12,60 ± 0,20*	6,80 ± 0,23* **
П/я (%)	1,15 ± 0,15	19,60 ± 1,91*	2,31 ± 0,18* **
С/я (%)	59,57 ± 0,81	65,61 ± 0,81*	57,44 ± 1,34* **
Лимфоциты (%)	33,15 ± 0,71	11,30 ± 1,05*	34,16 ± 0,78* **
Эозинофилы (%)	1,31 ± 0,16	0,30 ± 0,02	0,83 ± 0,41
Моноциты (%)	5,12 ± 0,26	4,30 ± 0,38	6,26 ± 0,24**

Примечание: \* – достоверность различий между показателями клинических групп и группы контроля ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий между показателями первой и второй клинических групп ( $p < 0,05$ ).

Изменения активности гуморального звена в процессе лечения подтверждались достоверным уменьшением концентрации в сыворотке крови больных иммуноглобулинов А, М, G (табл. 2).

Исследования позволили выявить существенные изменения в динамике метаболических параметров цельной крови больных, получавших глутоксим. Активность таких ферментов, как НАДГДГ, НАДИЦДГ и ГР, была менее высокой ( $p < 0,1$ ), чем до лечения, что свидетельствует об активации обменных процессов в клетках за счет повышения активности

энергопродуцирующих реакций цикла трикарбоновых кислот. Уровень ферментов ЛДГ и НАДМДГ в экспериментальной группе был более высоким, чем до лечения, за счет снижения интенсивности реакций гликолиза и повышения утилизации глюкозы в пентозо-фосфатном пути (табл. 3).

У больных, получавших традиционную терапию, нормализация лабораторных показателей на 8-е сутки проводимого лечения зарегистрирована у 75 % пациентов, в трех случаях развился панкреонекроз, по поводу которого больные были

Таблица 2

Показатели иммунограммы больных с отечной формой острого панкреатита ( $M \pm m$ ) на 8-е сутки лечения

Показатели	Группа контроля (n = 68)	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 15)
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	6,31 $\pm$ 0,16	10,6 $\pm$ 0,18*	6,8 $\pm$ 0,23**
Лимфоциты ( $\times 10^9/л$ )	2,05 $\pm$ 0,06	1,81 $\pm$ 0,02*	2,5 $\pm$ 0,13**
Т-лимфоциты (абсол.)	0,97 $\pm$ 0,03	0,94 $\pm$ 0,05	1,01 $\pm$ 0,04
Т-лимфоциты (%)	48,40 $\pm$ 1,4	45,84 $\pm$ 1,74	50,3 $\pm$ 1,24**
Т-хелперы (%)	31,94 $\pm$ 1,4	28,65 $\pm$ 1,87*	32,73 $\pm$ 1,52**
Т-супрессоры (%)	30,51 $\pm$ 1,1	37,75 $\pm$ 1,32*	31,6 $\pm$ 1,33**
ИРИ	1,07 $\pm$ 0,05	0,79 $\pm$ 0,06*	1,13 $\pm$ 0,04**
IgA (г/л)	1,51 $\pm$ 0,09	1,79 $\pm$ 0,06*	1,48 $\pm$ 0,07**
IgG (г/л)	10,33 $\pm$ 0,36	10,79 $\pm$ 0,06	10,9 $\pm$ 0,41**
IgM (г/л)	1,20 $\pm$ 0,06	1,29 $\pm$ 0,06	1,19 $\pm$ 0,05**

Примечание: \* – достоверность различий между показателями клинических групп и группы контроля ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий между показателями первой и второй клинических групп ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Динамика показателей метаболических ферментов лимфоцитов больных отечной формой острого панкреатита на 8-е сутки

Показатели	Группа контроля (n = 68)	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 15)
Г6ФДГ	0,003 $\pm$ 0,001	0,003 $\pm$ 0,001	0,004 $\pm$ 0,001
ГЗФДГ	0,104 $\pm$ 0,056	0,734 $\pm$ 0,235	1,092 $\pm$ 0,423**
ЛДГ	0,001 $\pm$ 0,001	0,037 $\pm$ 0,017*	0,052 $\pm$ 0,015*
МДГ	0,008 $\pm$ 0,005	0,005 $\pm$ 0,001	0,010 $\pm$ 0,004**
НАДФМДГ	0,002 $\pm$ 0,001	0,005 $\pm$ 0,001	0,009 $\pm$ 0,002
НАДФГДГ	0,001 $\pm$ 0,001	0,004 $\pm$ 0,002	0,008 $\pm$ 0,002**
НАДГДГ	0,004 $\pm$ 0,001	0,072 $\pm$ 0,023*	0,716 $\pm$ 0,391**
НАДИДГ	0,001 $\pm$ 0,001	0,157 $\pm$ 0,066*	0,580 $\pm$ 0,325*
НАДФИДГ	0,001 $\pm$ 0,001	0,014 $\pm$ 0,005*	0,092 $\pm$ 0,043
ГР	0,019 $\pm$ 0,006	0,052 $\pm$ 0,024	0,181 $\pm$ 0,052**

Примечание: \* – достоверность различий между показателями клинических групп и группы контроля ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий между показателями первой и второй клинических групп ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Осложнения и летальность у больных острым панкреатитом при различных типах генерации АФК лимфоцитов крови

Показатель	Количество больных	Нормализация лабораторных показателей на 8-е сутки лечения	Переход в деструктивные формы
Больные отечной формой острого панкреатита, получавшие традиционную терапию	20 (57 %)	15 (75 %)	3 (15 %)
Больные отечной формой острого панкреатита, получавшие на фоне традиционной терапии глутоксим	15 (43 %)	15 (0 %)	0 (0 %)

оперированы, послеоперационный период протекал без осложнений. Средний койко-день составил  $10,6 \pm 0,5$  дня. У всех больных, получавших на фоне традиционной терапии глутоксим, произошла нормализация лабораторных показателей, осложнений в течение заболевания не отмечалось. Средний койко-день составил  $7,08 \pm 0,5$  дня (табл. 4).

Таким образом, включение глутоксима в комплексное лечение больных острым панкреатитом позволяет быстрее нормализовать лабораторные показатели, иммунный статус и показатели активности ферментов, отражающих клеточный обмен веществ, улучшает состояние больных, сокращает количество осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Гольцов В.Р. Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита на разных стадиях заболевания // Неотложная и специализированная хирургическая помощь: мат. I конгр. моск. хирургов. — М., 2005. — С. 84–85.
2. Бебуришвили А.Г., Пугачева Л.Л., Козлов М.П. Иммунные нарушения и их коррекция при остром панкреатите и гнойном перитоните // Хирургия. — 1992. — № 7–8. — С. 114–118.
3. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. — Новосибирск, 1999. — 344 с.
4. Дмитриев А.Е., Юдин В.А. и др. Этиология, патогенез и лечение панкреатита // Клиническая медицина. — 2000. — Т. 67, № 7. — С. 66–69.
5. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект составлен по материалам IX Всероссийского съезда хирургов, состоявшегося 20–22 сентября 2000 г. в г. Волгограде) // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2, № 6. — С. 367–373.
6. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биолюминесцентным методом // Лабораторное дело. — 1989. — № 11. — С. 23–25.
7. Abstracts of EPC-IAP Joint Meeting (Pancreatology). — 2002. — N 2. — P. 565–573.
8. Kletzien R.F., Harris P.K., Foellmi L.A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: a "housekeeping" enzyme subject to tissue-specific regulation by hormones, nutrients and oxidant stress // FASEB J. — 1994. — Vol. 8, N 2. — P. 174–182.

#### Сведения об авторах

**Дунаевская Светлана Сергеевна** – доцент кафедры общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (660077, Красноярск, ул. 78-й Добровольческой бригады, д. 11, кв. 103; тел.: 8 (391) 254-17-36; e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru).