

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.37-002-036.11-059Перфторан

Д.Б.Дёмин, В.С.Тарасенко, А.А.Никоноров, Н.А.Щетинин, С.Н.Афониная,
М.М.Павлова, С.А.Корнилов, Ф.В.Басов

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРАНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Кафедра госпитальной хирургии (зав. — проф. В.С.Тарасенко), кафедра биохимии (зав. — проф. А.А.Никоноров)
Оренбургской государственной медицинской академии

Ключевые слова: острый панкреатит, ишемия, липопероксидация, перфторан.

Введение. Острый панкреатит (ОП) остается актуальной проблемой urgentной хирургии. Летальность при этом заболевании составляет 4,28–5,5%, а при деструктивных формах — 20–80% [7]. Окончательно не выяснены механизмы патогенеза ОП, актуальны вопросы лечения данной патологии [8]. Исследования последних лет доказали патогенетическую роль ишемии и активации свободнорадикального окисления (СРО) в развитии ОП [5, 12, 13], что обуславливает необходимость применения препаратов, обладающих противоишемическими свойствами, в лечении данной патологии. Представляет интерес перфторуглеродный кровезаменитель перфторан, который обладает газотранспортной, мембраностабилизирующей функцией, улучшает газообмен и метаболизм на уровне тканей, восстанавливает центральную гемодинамику, блокирует входящие кальциевые потоки, обладает сорбционными свойствами, улучшает микроциркуляцию крови [6]. В экспериментальных и клинических исследованиях доказана эффективность перфторана как препарата, улучшающего постишемическую микроциркуляцию [2], как средства противоишемической защиты миокарда [4], головного мозга [3], органов для трансплантации [1]. Исследования по применению перфторана при остром панкреатите отсутствуют.

Цель исследования — определить эффективность применения перфторуглеродного кровезаменителя — перфторана на ранних сроках развития (до 24 ч) ОП.

Материал и методы. Наблюдались 80 пациентов с подтвержденным ОП, поступивших в сроки до 24 ч от начала заболевания с тяжестью ОП по шкале Глазго (1984) не меньше 2, которые были разделены на 2 группы, сопоставимые по основным показателям. Пациенты 1-й группы (40 человек) получали стандартную терапию [инфузии, блокаторы панкреатической секреции, спазмолитики, антибиотики, антиоксиданты (аскорбиновая кислота 500 мг/сут внутривенно)]. Пациентам 2-й группы (40 человек) при поступлении дополнительно вводили внутривенно капельно препарат «Перфторан» (ОАО НПФ «ПЕРФТОРАН») в разовой дозе 6 мл/кг.

Показанием к лапароскопии была перитонеальная симптоматика. Все эндохирургические вмешательства выполнялись в течение 3 сут с момента госпитализации. Объем операции — ревизия, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости, по показаниям — холецистостомия. Открытые операции (лапаротомия, оментобурсостомия, ретроперитонеостомия) выполнялись при инфицировании панкреатического некроза с признаками массивного поражения. Пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ при парапанкреатических жидкостных скоплениях, в том числе инфицированных, проводились в срок от 10 сут от начала заболевания.

Помимо рутинных методов лабораторной диагностики, у пациентов обеих групп проводилось изучение в плазме крови при поступлении, до начала лечения, а также на 3-, 7-, 10-е сутки содержания молочной кислоты (лактата) (маркер активности анаэробного гликолиза вследствие дефицита кислорода в тканях), аскорбиновой кислоты (АК) (один из ведущих неферментных антиоксидантов плазмы крови), ТБК-активных продуктов (ТБКАП) (один из конечных продуктов липопероксидации). Проводили забор венозной крови, пробы крови центрифугировали с замораживанием полученной плазмы. Хранение вышеуказанных материалов производили в морозильной камере при температуре –18 °С.

Определение концентрации ТБКАП в сыворотке крови проводили набором реактивов для определения ТБК-активных продуктов «ТБК—АГАТ», АК — колориметрическим методом с реактивом Folin (коммерческий) [10], лактата — энзиматическим колориметрическим методом с использованием стандартного набора реагентов

Ольвекс Диагностикум. В качестве контроля содержания изучаемых показателей в сыворотке крови были взяты результаты исследований крови 20 практически здоровых людей-доноров в возрасте 27–40 лет. Нормальное содержание АК в сыворотке крови составило $(3,4 \pm 0,29)$ мг/%, лактата — $(1,48 \pm 0,13)$ ммоль/л, ТБКАП — $(2,24 \pm 0,01)$ мкмоль/л.

Тяжесть панкреатита определяли по шкале Глазго (1984), индекс тяжести состояния — по шкале SAPS II (1993). Сравнение параметров проводили с использованием t-критерия достоверности по Стьюденту. Корреляционный анализ проведен методом ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и обсуждение. При поступлении в 1-й группе тяжесть ОП по шкале Глазго составила 2,8, из них у 20 (50%) больных — тяжелый ОП. Индекс тяжести SAPS II — $39,7 \pm 2,5$ (прогнозируемая летальность — 23%). Во 2-й группе тяжесть ОП — 2,9, из них у 21 (52,5%) больного — тяжелый ОП, индекс SAPS II — $40,1 \pm 3,1$ (прогнозируемая летальность — 25%).

Данные по изучаемым показателям представлены в табл. 1.

Общеизвестно, что лактат — маркер кислородной недостаточности, и его накопление в сыворотке крови убедительно свидетельствует о недостаточной оксигенации тканей и органов [11, 16]. Содержание лактата при поступлении в 1-й группе в 2,4 раза выше нормы ($p < 0,01$), во 2-й группе — в 2,9 раз ($p < 0,01$), причём разница между группами достоверна ($p < 0,05$). Это свидетельствует о дефиците кислорода в тканях, более выраженном во 2-й группе, что отражает наличие ишемии вследствие нарушения микроциркуляции. На 3-и сутки уровень лактата снижается, превышая норму почти в 2 раза ($p < 0,01$), и становится практически одинаковым в обеих группах. Отмечается более выраженная динамика снижения содержания лактата во 2-й группе (на 1,49 единиц) по сравнению с 1-й группой (0,65 единиц), однако разница показателей недостоверна. Начиная с 5-х сут, в 1-й группе концентрация данного метаболита остается стабильно высокой с превышением нормы в 1,5–1,8 раза ($p < 0,01$), а во 2-й группе она прогрессивно снижается с достоверной разницей по отношению к 2-й группе ($p < 0,01$).

Таблица 1

Динамика уровня молочной и аскорбиновой кислоты, ТБКАП в сыворотке крови ($M \pm m$)

Группы	Сутки						
	1-е	3-е	5-е	7-е	10-е	15-е	20-е
Молочная кислота, ммоль/л							
1-я	3,58±0,25 (241,9%) n=40	2,93±0,08 (197,8%) n=40	2,56±0,22 (172,9%) n=40	2,68±0,28 (181,1%) n=38	2,18±0,15 (147,3%) n=36	2,6±0,06 (175,7%) n=35	1,99±0,16 (134,5%) n=32
2-я	4,33±0,23* (292,6%) n=40	2,84±0,35 (191,9%) n=40	1,91±0,15* (129,1%) n=40	1,9±0,15* (128,4%) n=39	1,53±0,09* (103,4%) n=38	1,37±0,04* (92,6%) n=38	1,0±0,06* (67,6%) n=35
Аскорбиновая кислота, мг%							
1-я	1,52±0,25 (44,7%) n=40	1±0,12 (29,4%) n=40	1,23±0,18 (36,2%) n=40	1,03±0,15 (30,3%) n=38	1,31±0,23 (38,5%) n=36	0,75±0,01 (22,1%) n=35	0,57±0,01 (16,8%) n=32
2-я	1,61±0,11 (47,4%) n=40	2,76±0,14* (81,2%) n=40	3,67±0,45* (107,9%) n=40	3,52±0,25* (103,5%) n=39	3,87±0,36* (113,8%) n=38	2,92±0,15* (85,9%) n=338	3,09±0,1* (90,9%) n=35
ТБКАП, мкмоль/л							
1-я	7,89±0,49 (352,2%) n=40	12,2±2,83 (544,6%) n=40	8,03±0,69 (358,5%) n=40	13,8±2,28 (616,1%) n=38	13,2±1,06 (589,3%) n=36	4,92±0,31 (219,6%) n=35	11,59±0,83 (517,4%) n=32
2-я	7,54±1,21 (336,6%) n=40	6,21±1,13* (277,2%) n=40	3,47±0,35* (154,9%) n=40	3,92±0,55* (175,0%) n=39	2,55±0,27* (113,8%) n=38	3,14±0,19* (140,2%) n=38	2,52±0,2* (112,5%) n=35

Примечание. Жирным шрифтом указаны значения достоверно выше нормы; в скобках — процентное отношение к норме.

* Разница достоверна по сравнению с соответствующим показателем в 1-й группе.

практически до нормальных значений к 10-м суткам.

Изучение уровня АК при ОП представляет значительный интерес. Это обусловлено биологической ролью данного антиоксиданта, играющего важную роль в регуляции процессов свободнорадикального окисления (СРО) как напрямую, так и опосредованно за счёт воздействия на ряд других антиоксидантов. Выраженная активация липопероксидации при ОП ведёт к быстрому истощению факторов антиоксидантной системы, прежде всего, АК, одного из ключевых антиоксидантов плазмы крови [15]. Согласно данным P.Scott и соавт. [14], тяжёлый ОП сопровождается снижением уровня АК в крови в десятки раз.

Концентрация АК при поступлении практически одинакова в обеих группах и более чем в 2 раза ниже нормы ($p < 0,01$), что говорит об истощении данного антиоксиданта. На 3-и сутки в 1-й группе, несмотря на парентеральное введение АК (500 мг/сут), её содержание снижается в 3,4 раза по отношению к норме ($p < 0,01$) и остаётся примерно на одном уровне с незначительным повышением на 10-е сутки. Во 2-й группе на 3-и сутки содержание АК остаётся ниже нормы в 1,23 раза ($p < 0,05$), однако оно превышает соответствующий показатель в 1-й группе в 2,76 раза ($p < 0,01$), а с 5-х суток повышается, даже незначительно превосходя норму, с трёхкратным увеличением соответствующих показателей 1-й группы.

Об усилении процессов СРО можно судить по нарастанию хотя бы одного из продуктов липопероксидации [9]. Из многочисленных биохимических и биофизических методов изучения процессов СРО наибольшее распространение получил метод определения ТБКАП в сыворотке крови. Как и многие другие, он имеет недостатки, однако, весьма многочисленные публикации свидетельствуют о довольно большой информативности этого метода. Кроме того, он относительно нетрудоемкий, не требует дорогостоящих реактивов и приборов, вследствие чего широко используется в клинических лабораториях.

Содержание ТБКАП (см. табл. 1) при поступлении в обеих группах также не различается и превышает норму примерно в 3,5 раза ($p < 0,01$). Эти данные подтверждают общеизвестный факт активации СРО при ОП. Начиная с 3-х суток, как и в предыдущих случаях, проявляются «ножницы» в виде роста уровня данного метаболита с превышением нормальных значений в 3,5–6 раз в 1-й группе и постепенного снижения почти до нормы к 10-м суткам во 2-й группе.

Анализ полученных результатов в 1-й группе подтверждает факт выраженной системной «ишемизации» при ОП, что сопровождается прогрессирующим повышением уровня лактата

в сыворотке крови. Ишемия ткани ПЖ сопровождается активацией ПОЛ в виде повышения уровня ТБКАП на всех сроках наблюдения. Свободнорадикальный каскад вызывает массивное потребление АК, одного из ведущих неферментных антиоксидантов плазмы крови, что характеризуется прогрессирующим снижением её уровня в плазме крови, несмотря на парентеральное введение АК. При применении перфторана повышение уровня лактата выражено значительно слабее. Активация липопероксидации в данной группе пациентов также достоверно ниже, а исходно низкий уровень АК постепенно возрастает.

Данные корреляционного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Корреляционный анализ основных показателей в группах больных

Показатели	1-я группа	2-я группа
АК—лактат	0,37	-0,99
АК—ТБКАП	-0,64	-0,97
Лактат—ТБКАП	-0,55	0,96

Анализ клинических данных коррелирует с данными лабораторными. Прогрессирование процесса с перитонеальной симптоматикой явилось показанием к лапароскопии у 19 (47,5%) больных 1-й группы и у 10 (25%) — 2-й группы. В 1-й группе у 16 (40%) пациентов выявлен панкреонекроз, у 3 (7,5%) — отёчный ОП, во 2-й группе соответственно у 6 (15%) и 3 (7,5%). После вмешательства все больные получали стандартное лечение, а при панкреонекрозе проводили проточный лаваж салниковой сумки. В 1-й группе лапаротомия выполнена у 8 (20%) человек. Срок операции — от 7 до 23 сут с момента лапароскопии, показание — инфицирование некроза. Летальный исход был у 7 (17,5%) пациентов с тотальным панкреонекрозом, всем выполнена лапаротомия. Причина смерти — панкреатогенный сепсис. Во 2-й группе лапаротомия выполнена у 2 (5%) больных в связи с инфицированием тотального панкреонекроза, один (2,5%) пациент погиб по той же причине. У 9 (22,5%) пациентов 2-й группы, поступивших в течение 12 ч от начала заболевания с выраженной клиникой ОП, наблюдался «феномен обрыва». Из числа пациентов, лечившихся консервативно, парапанкреатические жидкостные скопления больших размеров сформировались у 7 (17,5%) 1-й группы, в том числе у 3 — инфицированные, во 2-й группе — у 10 пациентов. Данные образования были пункционно дренированы под контролем УЗИ, осложнений не было.

Анализ клинических данных показал, что в 1-й группе панкреонекроз развился у 23 человек (57,5%), в том числе у 11 (27,5%) — инфицированный, во 2-й группе — у 16 (40%), в том числе у 2 (5%) — инфицированный. Летальность в 1-й группе — 17,5%, во 2-й группе — 2,5%.

Таким образом, ОП характеризуется выраженной активацией анаэробного гликолиза, что отражает прогрессирующую панкреатическую и системную ишемию. Нарастает содержание конечных (ТБКАП) продуктов липопероксидации, свидетельствующее об активации процессов ПОЛ. Вследствие этого происходит массивное потребление АК, ведущего неферментного антиоксиданта плазмы крови, что проявляется прогрессирующим снижением её содержания. Введение перфторана снижает выраженность ишемических процессов в ткани ПЖ, уменьшаются проявления СРО, менее выражено истощение уровня АК.

Эффективность проводимого комплексного лечения с применением перфторана, особенно в первые 12 ч от начала заболевания, позволяет говорить о «терапевтическом окне» при ОП, когда вовремя начатое адекватное лечение позволяет добиться «феномена обрыва», т.е. на ранних сроках поражение ПЖ может быть обратимым. Ведущее значение в судьбе пациента имеет не только объём поражения, но время и полноценность начатого лечения.

Выводы. 1. Острый панкреатит характеризуется нарастающим ишемическим поражением панкреатической ткани.

2. Прогрессирующая гипоксия приводит к активации свободнорадикальных процессов как на локальном, так и на системном уровнях, вследствие чего возникает массивное потребление аскорбиновой кислоты, что сопровождается выраженным снижением её уровня в сыворотке крови.

3. Применение перфторана позволяет значительно снизить проявления ишемического поражения ткани поджелудочной железы и выраженность свободнорадикальных процессов, что свидетельствует о противоишемическом эффекте данного кровезаменителя в лечении острого панкреатита.

4. Комплексная, своевременно начатая терапия позволяет улучшить результаты лечения ОП путём достижения в ряде случаев «феномена обрыва», локализации процесса и проведения его по асептическому пути.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г., Резник О.Н. Противоишемическая защита почек у асистолических доноров с применением перфторана «in situ» // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии.—Пушино, 2004.—С. 76–89.

2. Басараб Д.А., Тимкина М.И., Кожура В.Л. и др. Влияние перфторана на постишемические расстройства микроциркуляции // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии.—Пушино, 2003.—С. 118–122.
3. Богданова Л.А., Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р. и др. Краткий обзор применения перфторана в клинике // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии.—Пушино, 2004.—С. 18–32.
4. Вершигора А.В., Гирина О.Н., Киржнер Г.Д. Результаты годичного наблюдения за пациентами, получившими на догоспитальном этапе стандартное лечение в сочетании с инфузией перфторана // Там же.—С. 105–108.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН.—1998.—№ 7.—С. 43–51.
6. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Маевский Е.И. и др. Исследование микроциркуляции крови с помощью современных методов термографии при введении перфторана // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии.—Пушино, 2004.—С. 10–18.
7. Яицкий Н.А., Седов В.М., Сопия Р.А. Острый панкреатит.—М.: МЕДпресс-информ, 2003.—224 с.
8. Ярема И.В., Колобов С.В., Шевченко В.П. Аутоиммунный панкреатит.—М.: ГОУ ВУНЦ МЗ РФ, 2003.—208 с.
9. Green C.J., Healing G., Simpkin S. et al. Malondialdehyde formation from lipid peroxides in the thiobarbituric acid test: the role of lipid radicals, iron salts, and metalchelators // Comp. Biochem. Physiol. (B).—1986.—Vol. 83.—P. 603–606.
10. Jagota S.K., Dani H.M. A new colometric technique for the estimation of vit C using Folin Phenol reagent // Anal. Biochem.—1982.—Vol. 127, № 1.—P. 178–182.
11. Kruse J.A., Zaidi S.A., Carlson R.W. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease // Am. J. Med.—1987.—Vol. 83.—P. 77–82.
12. Roth E., Manhart N., Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.—2004.—Vol. 7, № 2.—P. 161–168.
13. Simovic M.O., Bonham M.J., Abu-Zidan F.M., Windsor J.A. Manganese superoxide dismutase: a marker of ischemia-reperfusion injury in acute pancreatitis? // Pancreas.—1997.—Vol. 15, № 1.—P. 78–82.
14. Scott P., Bruce C., Schofield D. et al. Vitamin C status in patients with acute pancreatitis // Br. J. Surg.—1993.—Vol. 80, № 6.—P. 750–754.
15. Sweiry J.H., Mann G.E. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol.—1996.—Vol. 219.—P. 10–15.
16. Waxman K., Nolan L.S., Shoemaker W.C. Sequential perioperative lactate determinations // Crit. Care. Med.—1982.—Vol. 30.—P. 96–99.

Поступила в редакцию 11.02.2009 г.

D.B.Demin, V.S.Tarassenko, A.A.Nikonov,
N.A.Shchetinin, S.N.Afonina, M.M.Pavlova,
S.A.Kornilov, F.V.Basov

USE OF PERFTORAN IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

Efficiency of using perftoran in acute pancreatitis was determined by studying the dynamics of the level of lactic acid, ascorbic acid, one of the terminal metabolites of lipid peroxidation — TBA —active products in blood serum. Using perftoran was shown to considerably reduce manifestations of hypoxia and the degree of free radical processes that is evidence of antiischemic effect of perftoran in treatment of acute pancreatitis.