

Д.А. КЛЮЙКО ¹, В.Е. КОРИК ¹, С.А. ЖИДКОВ ²

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОФЛАВИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет» ¹,
Военно-медицинское управление Министерства обороны ², г. Минск,
Республики Беларусь

Цель. Улучшить результаты лечения острого панкреатита, а именно изучить влияние цитофлавина, на длительность течения заболевания, показатели крови, возможность развития осложнений.

Материал и методы. Исследование проведено в двух группах пациентов с острым панкреатитом, каждая из которых состояла из 15 пациентов. В опытной группе назначался препарат цитофлавин внутривенно капельно в объеме 10 мл и разведении на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида два раза в сутки в течение 5-10 дней. В группе контроля пациенты получали стандартное лечение. Влияние медикаментозной терапии изучали на 5 сутки от начала применения препарата. В диагностическом комплексе была использована прямая перкутанная оксиметрия для оценки показателей тканевого дыхания в коже передней брюшной стенки.

Результаты. Применение антиоксидантов и антигипоксантов способно нормализовать показатели дыхательной активности, в частности, нивелировать нарушения оксидантного статуса, снизить уровень гипоксии в ткани поджелудочной железы и, как следствие, в коже передней брюшной стенки, которые регистрируются методом прямой оксиметрии.

Заключение. Применение цитофлавина в комплексной терапии острого панкреатита способствует восстановлению оксидантного статуса, снижению гипоксии ткани и сокращает длительности пребывания пациента в стационаре в 2 раза.

Ключевые слова: острый панкреатит, оксиметрия, консервативное лечение, антиоксиданты, цитофлавин

Objectives. To improve treatment results of acute pancreatitis, specifically to study the effect of citoflavin on the duration of the disease, blood parameters and possibility of complications.

Methods. The research was carried out in two groups of patients with acute pancreatitis, each group numbering 15 patients. In the experimental group the preparation citoflavin was intravenously administered in the volume of 10 ml diluted on 400 ml of 0,9% sodium chloride solution b.i.d. during 5-10 days. The control group of patients were obtaining a standard treatment. The effect of the medicament therapy was studied on the 5th day after the onset of the preparation's application. Direct percutaneous oximetry to estimate the tissue respiration parameters in the anterior abdominal wall skin was used in the diagnostic complex.

Results. Use of antioxidants and antihypoxants is able to normalize the rates of respiratory activity, in particular, the level of oxidative status violations as well as to reduce the level of hypoxia in the pancreatic tissue and, consequently, in the skin of the anterior abdominal wall, which are registered by the direct oximetry.

Conclusions. Application of citoflavin in the treatment of acute pancreatitis contributes to the restoration of oxidative status, reduction of tissue hypoxia and reduces the duration of hospital stay by 2 times.

Keywords: acute pancreatitis, oximetry, conservative treatment, antioxidants, citoflavin

Novosti Khirurgii. 2012; Vol 20 (3): 22-27

Citoflavin application in complex treatment of acute pancreatitis

D.A. Klyuyko, V.E. Korik, S.A. Zhidkov

Введение

Стремительный рост заболеваемости острым панкреатитом среди населения нашей страны свидетельствует о том, что в ближайшие годы данная патология будет являться серьезной медико-биологической, социально-экономической проблемой и, вместе с тем, недостаточно изученной патологией неотложной хирургии [1, 2, 3, 4].

Проведенный нами анализ литературных данных свидетельствует об отсутствии единого подхода к лечению острого панкреатита. Обоснованность применения групп и комбинаций

препаратов требует дальнейшего осмысления [5, 6, 7, 8, 9].

Протокол лечения легкой формы острого панкреатита требует проведения базисного лечебного комплекса, включающего голод, зондирование и аспирацию желудочного содержимого, местную гипотермию, анальгетики, спазмолитики, инфузионную терапию, антисекреторную и антиферментную терапию. Рекомендуемая медикаментозная терапия острого панкреатита включает препараты, обладающие антиоксидантным и антигипоксантным эффектами.

Учитывая направленность нашего иссле-

дования на изучение дыхательной активности тканей при остром панкреатите, мы ставили перед собой задачу изучить влияние именно антигипоксантов и антиоксидантов на оксигенацию тканей и, как следствие, на результаты лечения острого панкреатита [10].

Среди препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксантным эффектами, в клинике чаще всего используют эмоксипин, реамберин и мексидел.

Нами рассмотрена возможность применения комплексного препарата цитофлавина, который стимулирует процессы клеточного дыхания и энергообразования, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов, обеспечивающих антиоксидантное действие. Препарат цитофлавин был выбран нами не случайно. Особый интерес вызвала его способность влиять на процессы тканевого дыхания.

Многочисленные эксперименты указывают на активизацию потребления кислорода тканями за счет окисления добавленных субстратов до конечных продуктов при применении янтарной кислоты. Кроме того, как в клинических, так и в экспериментальных условиях применение янтарной кислоты приводило к нормализации аэробной фазы тканевого дыхания.

Цитофлавин — комплексный препарат, 1 мл раствора которого содержит 0,1 г янтарной кислоты, 0,02 г инозина (рибоксина), 0,01 г никотинамида, 0,002 г рибофлавина мононуклеотида натрия, 0,17 г N-метилглюкамина, 0,03 г натрия гидроксида, вода для инъекций.

Основным действующим компонентом цитофлавина является янтарная кислота (сукцинат) — метаболит, субстратный антигипоксант, участвующий в цикле Кребса и являющийся результатом взаимопревращений углеводов, жиров и белков в клетках. В периоды критического возрастания физической нагрузки или развития патологических состояний поддержание работы организма во многом обеспечивается за счет окисления янтарной кислоты [11].

Гипоксия и интоксикация, неотъемлемо присутствующие при развитии острого панкреатита, способствуют развитию синдрома взаимного отягощения. Помимо антигипоксантного и антиоксидантного янтарная кислота обладает дезинтоксикационным действием, что не маловажно с позиции развития танатогебеза [12, 13].

Цитофлавин стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавли-

вает активность ферментов антиоксидантной защиты. Препарат активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу в нейронах γ -аминомасляной кислоты через шунт Робертса.

Цитофлавин улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает сознание, рефлекторные нарушения, расстройства чувствительности и интеллектуально-мнестические функции мозга. Обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания.

По мнению ряда авторов, янтарная кислота как лекарственный препарат, учитывая все позитивные терапевтически ее эффекты используется не заслуженно редко [14, 15].

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения острого панкреатита. Перед нами стояли две задачи. Первая — изучить влияние комбинации лекарственных препаратов, центральное место в которой занимает цитофлавин на длительность течения заболевания, показатели крови, возможности развития осложнений. Вторая задача заключалась в изучении параметров оксиметрии применительно к группам пациентов с различными комбинациями медикаментозных корректоров оксидантного статуса, тем самым в изучении возможности контроля назначаемого лечения.

Материал и методы

Для решения поставленных задач мы изучали две группы пациентов с острым панкреатитом, каждая из которых состояла из 15 пациентов. В опытной группе (группа А) назначался препарат цитофлавин внутривенно капельно в объеме 10 мл и разведении на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида два раза в сутки в течение 5-10 дней. Кроме того, из схемы лечения опытной группы исключали препараты синергисты. Влияние медикаментозной терапии изучали на 5 сутки от начала применения препарата. В группе контроля (группа К) стандартное лечение не корректировалось.

Средний возраст в группе А составлял $41,5 \pm 2,8$ лет, в группе К — $41,5 \pm 2,9$ лет. Распределение по полу в группах А и К было одинаковым и 12 (80%) мужчин и 3 (20%) женщин. Таким образом, группы были гомогенны по полу и возрасту по принципу копи-пара. Длительность лечения в группе А была практически 2 раза короче, так в группе А она со-

ставляла $7,3 \pm 1,1$ дней, в группе К — $15,5 \pm 3,7$ дней ($p=0,019$). Количество и качество сопутствующих заболеваний в группе К практически соответствовало таковым в группе А, так в группе К было 8 (53%) сопутствующих заболеваний а в группе А — 9 (60%). Осложнений в группе К было 2 (13,3%), а в группе А — 1 (6,6%). Оперативное вмешательство проводилось однажды пациенту в группе К. Синдром системного воспалительного ответа встречался в группе А 2 раза, в группе К — 1 раз. Время начала лечения от момента поступления в стационар в группе А составляло $1,4 \pm 0,4$ часов, в группе К составляло $1,3 \pm 0,4$ часов. Частота встречаемости тяжелого панкреатита в группе А составила 2 случая (13%), в группе К — 3 случая (20%) по причине деструкции ткани поджелудочной железы.

Тяжесть и прогноз острого панкреатита определялась по динамическим шкалам тяжести на 5 сутки лечения. По шкале тяжести (Красногоров В.Б., Резник А.Н.) [16] в группе К прогностический индекс равен 1, в то время как в группе А равен 0 ($p=0,0009$). По прогностической шкале оценки тяжести состояния пациента с острым панкреатитом 2-й кафедры БГМУ (Третьяк С.И., Баранов Е.В., Федорук А.М.) [17] индекс в группе К как и в группе А равен 2,5 ($p=0,2$).

В составе терапии острого панкреатита был применен препарат цитофлавин, прочие подходы к лечению остались неизменными. Пациенты получали инфузионную терапию (физиологический раствор, альбумин), блокаторы секреторной функции поджелудочной железы, ингибиторы протеаз (контрикал, омомин), антибактериальные средства преимущественно цефалоспорины III и IV поколений, обезболивающие, ингибиторы цитокинеза (пентоксифиллин) и антагонисты протонной помпы или H_2 -блокаторы (омепразол, фамотидин) и другие препараты по показаниям.

Нами было изучено влияние лекарственной схемы с применением цитофлавина на оксиметрическую картину острого панкреатита. Для этого мы производили оксиметрическое исследование на поверхности кожи в левой эпигастральной области по среднеключичной линии спустя 5 суток от начала лечения с помощью кислородного сенсора типа Clark 1 (рис. 1). Измерения производили контактным способом, приводя в соприкосновение кислород-проницаемую полипропиленовую пленку сенсора с участком кожи, тем самым добиваясь герметизации исследуемого контура от проникновения атмосферного воздуха. Диаметр исследуемого участка кожи равен

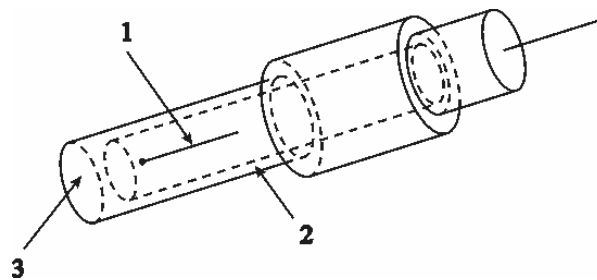


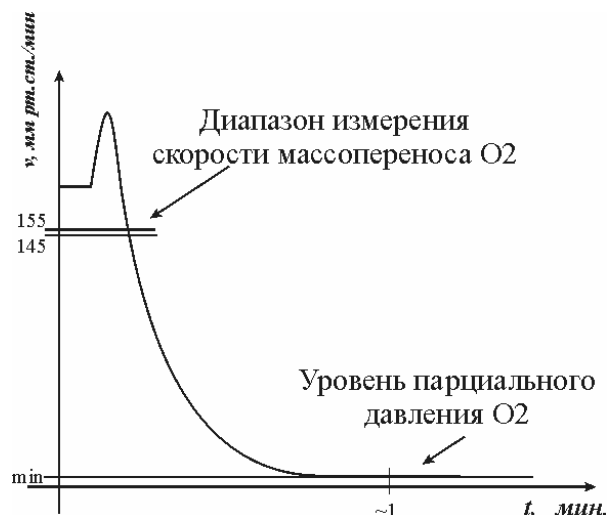
Рис. 1. Схема датчика типа Clark 1 — платиновая нить; 2 — жидкостная камера; 3 — кислород — проницаемая мембрана

диаметру платинового катода и составляет 20 мкм, что предполагает высокую дифференциацию и высокую точность измерения на поверхности. В результате измерения получали кинетическую кривую поглощения (массопереноса¹) кислорода, которая содержит в себе информацию о процессах тканевого дыхания и кислородного транспорта исследуемой ткани [18].

В процессе измерения из подэлектродного и электролитного микропространства кислород перемещался в исследуемую ткань. Величина силы тока, регистрируемая электродом в процессе измерения модулированная с помощью персонального компьютера, соответствует парциальному давлению кислорода в реальном временном масштабе.

Тот час же после установки датчика на поверхность кожи наблюдался восходящий температурный скачок, после чего график приобретал нисходящее направление, характеризуя скорость поглощения кислорода исследуемой тканью, далее опускался до нижнего стационарного уровня, который характеризовал собой уровень парциального давления кислорода в коже передней брюшной стенки (рис. 2). Подобное измерение проводилось на

Рис. 2. Кривая оксиметрии



¹ процесс перемещения веществ через биологическую мембрану

каждом из участков ткани по 3-4 раза для вычисления медианы. Учитывая малый размер измерительной поверхности датчика, точно устанавливать его в одно и ту же точку диаметром 20 мкм технически не представлялось возможным, поэтому полученные измерения разнились в абсолютных значениях, вычисление медианы нивелировало эту погрешность, и давало точное представление об измеряемой величине.

С помощью программы Statistica 6.0 в исследуемых группах были рассчитана медиана, нижний и верхний квартили. Для проверки статистических гипотез применяли метод Mann-Whitney, U-test. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа установлено, что медиана скорости массопереноса кислорода на 5 сутки на 27,4% ниже в группе А – 120,1 мм рт. ст./мин ($Q_1=53,6, Q_3=192,7$) в то время как в группе К 165,4 мм рт. ст./мин ($Q_1=124,3, Q_3=242,5$), (рис. 3). Существенных статистических отличий между двумя группами выявлено не было ($p=0,053$), однако имеющиеся данные свидетельствуют о снижении микроциркуляторного и гипоксического эффектов воспаления в поджелудочной железе.

Парциальное давление кислорода на 5 сутки лечения достоверно выше в группе А в 2,5 раза ($p=0,036$) и составляло 8,11 мм рт. ст. ($Q_1=4,13, Q_3=24,9$), а в группе К – 3,16 мм рт. ст. ($Q_1=2, Q_3=7,95$). Это свидетельствует о снижении дефицита кислорода в ткани, уменьшении микроциркуляторного дисбаланса и восстановлении оксигенации ткани (рис. 4).

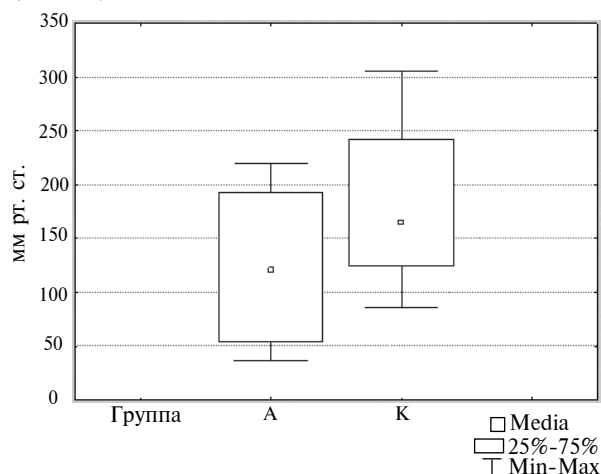


Рис. 3. Скорости массопереноса кислорода в контрольной и опытной группах

При изучении параметров общего анализа крови оказалось, что схема с применением цитофлавина оказывает влияние лишь на уровень лейкоцитов ($p=0,044$), так в группе где применялась схема с использованием цитофлавина уровень лейкоцитов был $7,4 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_1=5,56, Q_3=11,0$), в то время как в группе со стандартной схемой $9,94 \times 10^9/\text{л}$. ($Q_1=8,8, Q_3=12,2$). Кроме того, следует обратить внимание на то обстоятельство, что значения уровня лейкоцитов близки к нормальным в обеих группах. В остальных показателях значимых отличий выявлено не было (таблица 1).

В биохимическом анализе крови ни один из изучаемых показателей не показал существенных различий в обеих группах (таблица 2).

Существенных изменений не повлекло применение цитофлавина и на уровень диастазы мочи ($p=0,097$). В группе А уровень диастазы мочи равен 142 Ед/л, ($Q_1=60, Q_3=206$), группе К – 189 Ед/л, ($Q_1=105, Q_3=241$).

Таким образом, исследование, проведенное в гомогенных по составу группах пациентов с острым панкреатитом, показало, что применение антиоксидантов и антигипоксантов способно нормализовать показатели дыхательной активности, в частности, нивелировать нарушения оксидантного статуса, снизить уровень гипоксии в ткани поджелудочной железы и, как следствие, в коже передней брюшной стенки, которые регистрируются методом прямой оксиметрии.

Улучшение основных показателей биохимического и общего анализов крови, прогноза заболевания согласно данным динамических шкал, уменьшение длительности лечения пациентов с острым панкреатитом способствует снижению экономических затрат на лечение этой группы пациентов.

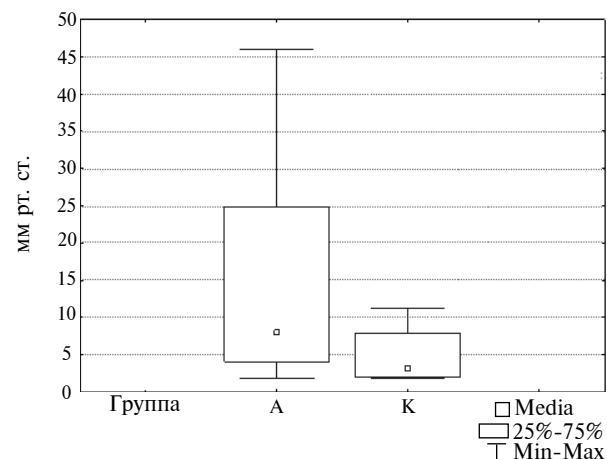


Рис. 4. Парциальное давление кислорода в контрольной и опытной группах

Таблица 1

Показатели общего анализа крови				
Показатель	Норма	Медиана		Уровень значимости
		Группа А	Группа К	
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	4,6-8,0	7,4	9,94	0,044183
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$)	4,5-5,0	4,56	3,92	0,059099
Гемоглобин (г/л)	120-160	138	121	0,152205
Гематокрит (%)	42,0-47,0	39,3	35,4	0,106309
Средний объем эритроцита (фл)	81,0-97,0	87,05	89,5	0,597123
Среднее содержание гемоглобина (пг)	27,0-31,2	31,4	32,15	0,743329
Средняя концентрация гемоглобина (г/л)	318,0-354,0	353	351	0,982575
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	150,0-400,0	164	181,5	0,406918
Лимфоциты (%)	20,0-37,0	22	22,1	0,729726
Моноциты (%)	3,0-11,0	3,5	4,9	0,344931
Нейтрофилы (%)	63,0-73,0	70,8	72,2	0,817494
Эозинофилы (%)	0-5,0	1,97	1,52	0,464703
Базофилы (%)	0-1,0	0,8	1,03	0,916815
Показатель гетерогенности эритроцитов (%)	11,6-14,8	13,55	15,2	0,644598
Средний объем тромбоцитов (фл)	8,0-12,0	5,95	7,1	0,166279
Показатель тромбогенности (%)	10,0-21,0	18,2	18,6	0,246836
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ед)	0,6-1,6	2,2001	3,1538	0,961297

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови						
Показатель	Норма	Группа А		Группа А		Уровень значимости
		N	Медиана	N	Медиана	
Общий билирубин (мкмоль/л)	3,0-20,5	13	13,8	14	13,2	0,4
Мочевина (ммоль/л)	1,7-8,33	12	5,6	14	4,3	0,1
Общий белок (г/л)	65-85	12	74,6	14	74,5	1,0
Глюкоза (ммоль/л)	3,5-6,2	13	6,2	11	6,7	1,0
АСТ (Е/л)	5-42	13	45,9	13	37,5	0,6
АЛТ (Е/л)	5-42	13	44,9	13	24,5	0,5
deRitis		13	1,4	13	1,6	0,2
К (ммоль/л)	3,5-5,4	13	4,1	14	4,2	0,9
Na (ммоль/л)	130-150	13	138,0	14	137,5	0,7
Cl (ммоль/л)	96-108	13	104,0	14	104,0	1,0
Амилаза (Е/л)	10-80	3	75,0	6	62,5	0,4

Выводы

1. Применение метода прямой оксиметрии позволяет контролировать состояние пациента и корректировать назначаемое лечение.

2. Применение цитофлавина в комплексной терапии острого панкреатита способствует восстановлению оксидантного статуса и снижению гипоксии ткани.

3. Применение цитофлавина сокращает длительность пребывания пациента в стационаре в 2 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лечение панкреонекроза / Ю. А. Нестеренко [и др.] // РМЖ. — 2002. — № 1. — С. 3-10.
2. Вашетко Р. В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы / Р. В. Вашетко, А. Д. Толстой, А. П. Курыгин. — СПб., 2000. — 309 с.
3. Изменения некоторых иммунологических показателей при панкреонекрозе и их коррекция / В. Л. Аверкиев [и др.] // Хирургия. — 2005. № 3. — С. 31-34.
4. O'Reilly D. A. Management of acute pancreatitis: Role of antibiotics remains controversial / D. A. O'Reilly, A. N. Kingsnorth // BMJ. — 2004. — Vol. 328. — P. 968-969.
5. Багненко С. Ф. Острый панкреатит — современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов // Альм. ин-та хирургии им. А. В. Вишневского. — 2008. — Т. 3, №

3. — С. 104-112.

6. Сирбу И. Ф. Диагностика и лечение острого панкреатита / И. Ф. Сирбу, А. В. Капшитар, В. А. Могильный // Хирургия. — 1993. — № 1. — С. 47-51.

7. Романчишен А. Ф. Экстракорпоральная гемокоррекция при остром панкреатите / А. Ф. Романчишен, В. В. Чаленко, С. Г. Дубченко // Вестн. хирургии. — 2000. — № 4. — С. 70-73.

8. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / Э. И. Гальперин [и др.] // Хирургия. — 2003. — № 3. — С. 55-59.

9. Возможности рентгеновской компьютерной томографии в диагностике и лечении гнойных осложнений острого панкреатита / Б. С. Брискин [и др.] // Вестн. хирургии. — 2002. — № 6. — С. 53-57.

10. Рудык Б. И. Влияние эмоксипина на состояние перекисного окисления липидов у больных с хронической сердечной недостаточностью / Б. И. Рудык, Р. А. Сабадышен // Кардиология. — 1991. — 11 (31). — С. 52-54.

11. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний / Г. А. Рябов. — М. : Медицина, 1988. — 288 с.

12. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями / Г. А. Ливанов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 2. — С. 51-54.

13. Использование метаболической терапии и методов гемокоррекции в интенсивной терапии острого панкреатита / Д. А. Минеев [и др.] // РМЖ. — 2009. — № 14. — С. 892-921.

14. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений / Д. А. Благовестов [и др.] // Хирургия.

— 2004. — № 5. — С. 68-75.

15. О влиянии антиоксидантов на течение экспериментального панкреатита / А. П. Власов [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. — 2007. — Т. 7, № 3. — С. 25-28.

16. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) / А. Д. Толстой [и др.] // Хирургия. — 2005. — № 7. — С. 19-24.

17. Третьяк С. И. Динамическая шкала оценки тяжести состояния у пациентов с острым панкреатитом: сборник / С. И. Третьяк, А. М. Федорук, Е. В. Баранов // Белорус.-пол. дни хирургии : сб. материалов. — Гродно, 2001. — С. 67-68.

18. Способ исследования массопереноса кислорода в биологических тканях : пат. РБ № 2813, SU 1803872A1, МПК G 01 N 33/483, 1993 / Э. П. Титовец, Л. П. Пархач. — № 95937 ; заявл. 20.10.95 ; опубл. 31.12.98.

Конфликт интересов отсутствует

Адрес для корреспонденции

220034, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Азгура, 4,
Белорусский государственный
медицинский университет,
военно-медицинский факультет,
кафедра военно-полевой хирургии,
тел.моб.: +375 29 377-96-67,
e-mail: kluiko@list.ru,
Клюйко Дмитрий Александрович

Сведения об авторах

Клюйко Д.А., майор медицинской службы, адъюнкт кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Корик В.Е., к.м.н., доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры военно-полевой хирур-

гии военно-медицинского факультета УО «Белорусский государственный медицинский университет». Жидков С.А., д.м.н., профессор, полковник медицинской службы, начальник военно-медицинского управления Министерства обороны Республики Беларусь.

Поступила 29.03.2012 г.