

70 кг – 0,4 мл в сутки, при массе больше 70 кг – 0,6 мл (или 0,3 мл×2 раза в день) подкожно, при массе более 120 кг – суточная доза 0,8 мл (или 0,4 мл×2 раза в день). Основным недостатком такой профилактики явился низкий комплайнс – неудобство для пациентов длительного использования инъекционных препаратов. Принимая во внимание это обстоятельство, с 2009 года мы перешли на новый алгоритм профилактики, который представляет третий этап эволюции.

Он характеризуется тем, что:

1. Мы стали использовать таблетированные препараты (непрямой ингибитор Ха фактора - ксарелто и прямой ингибитор тромбина - арикстра).

2. Курс профилактики любым из этих препаратов мы продолжаем в течение 30 дней после эндопротезирования суставов.

3. В ГБУ КОКБ был внедрен внутренний протокол «Клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, официально утверждающий данные меры профилактики».

Для проверки качества проводимой нами профилактики венозного тромбоэмболизма после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов был проведен ретроспективный анализ 285 истории болезни пациентов, которые находились на лечении в травматолого-ортопедическом отделении ГБУ КОКБ в период 2009 – 2011 гг. Всем пациентам в плановом порядке выполнялось эндопротезирование тазобедренного сустава. Критериями включения пациентов в клиническую группу служили: возраст (средний или пожилой на момент поступления), отсутствие признаков тромбоза глубоких вен при УЗИ исследовании.

С учетом варианта специфической профилактики венозного тромбоэмболизма все пациенты были разделены на 4 группы. Первая группа включала пациентов, получавших фраксипарин - 148 человек (52%). Во второй группе профилактика проводилась прадаксой - 60 человек (21%). В третьей группе использовалась арикстра - 32 пациента (11%). Непрямой ингибитор Ха фактора ксарелто был использован у 45 больных (16%) четвертой группы. Во всех случаях доза препарата соответствовала официальным рекомендациям производителя. Всем пациентам проводилась профилактика венозного тромбоэмболизма в течение 30 дней от момента операции. В послеоперационном периоде нахождения в стационаре у всех пациентов оценивались клинические признаки тромбоза глубоких вен. Если при объективном осмотре можно было заподозрить венозный тромбоз, больным выполнялось ультразвуковое исследование глубоких вен.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что частота симптоматических острых послеоперационных тромбозов глубоких вен после профилактики у 285 больных составила 7,58% (21 случай). Во всех выявленных случаях имел место дистальный тромбоз. В первой группе пациентов (фраксипарин) частота венозных тромбозов составила 7,6%; во второй (прадакса) – 6,2%; в третьей группе пациентов (арикстра) – 9,3% и в четвертой (ксарелто) – 7,2%. При сравнении частоты послеоперационного венозного тромбоза в разных группах установлено, что достоверных отличий выявлено не было ($p > 0,05$). Всего на 1035 операций эндопротезирования крупных суставов, выполненных в травматолого-ортопедическом отделении ГБУ КОКБ в период с 1999 по 2011 год частота тромбоза глубоких вен при таком подходе к их профилактике составила 6,2% (65 случаев). При этом ТЭЛА возникла у 2 пациентов (0,19%). Частота смертности от венозного тромбоэмболизма составила 0,19%.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Использование для специфической профилактики венозного тромбоэмболизма после эндопротезирования крупных суставов препаратов: фраксипарин, арикстра, прадакса, ксарелто снижает частоту этого осложнения до 6,2%, а смертность от него до 0,19%.

2. Не существует статистически значимых различий ($p > 0,05$) при использовании для профилактики послеоперационного венозного тромбоэмболизма после эндопротезирования крупных суставов низкомолекулярных гепаринов, прямых ингибиторов тромбина и непрямых ингибиторов Ха фактора.

3. Анализ эволюции профилактики венозного тромбоэмболизма в хирургии крупных суставов показывает, что использование новых средств профилактики обусловлено их высоким комплайнсом (95%), а не большей клинической эффективностью (по сравнению с используемыми препаратами).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Неймарк М.И., Зиновьева И.Е., Момот А.П.* Особенности профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий фраксипарином у больных, перенесших обширные ортопедические операции на нижних конечностях // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 4. – С. 27-31.
2. *Alikhan R. et al.* Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical ill-

- ness: analysis of the MEDENOX Study // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164, N 8. – P. 963-968.
3. Eriksson BI, Lassen MR. The PENTAsccharide in Hip-FRActure Surgery Plus (PENTIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled double-blind study. // Arch Intern Med. – 2003. – Vol. 163, N 1. – P. 1337–1342.
 4. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. // Chest. – 2001. – Vol 119, N 3. – P. 132–175.
 5. Hirsh J. Guidelines for prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. // London: BC decker Inc. Hamilton. – 2005. – P. 30.
 6. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1222–331.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ «ФЕРРОВИРА», «МЕКСИДОЛА» И «ФОСФОГЛИВА» НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ БИЛИАРНОМ И НЕБИЛИАРНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

© Локтионов А.Л., Лазаренко В.А., Долгарева С.А., Прокопенко Л.Г.

Кафедра хирургических болезней ФПО, кафедра хирургических болезней № 2, кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: ala-loc@yandex.ru

При остром билиарном панкреатите снижается прочность, деформируемость, микровязкость и проницаемость мембраны эритроцитов, их метаболическая активность, повышается содержание холестерина, его эфиров, общая сорбционная способность и емкость гликокаликса. При небилиарной форме изменения белкового спектра мембраны эритроцитов выражены еще в большей степени на фоне снижения уровня холестерина, его эфиров, повышения проницаемости мембраны, активности липолитических процессов. Установлена большая эффективность включения «Ферровира», «Мексидола» и «Фосфоглива» по сравнению с традиционным лечением в коррекции нарушений белково-липидного спектра мембраны эритроцитов больных с острым панкреатитом различной этиологии.

Ключевые слова: острый панкреатит билиарный и небилиарный, фармакотерапия, липиды и белки мембран, «Ферровир», «Мексидол», «Фосфоглив».

EFFECTS OF COMBINED USE OF «FERROVIR» + «MEXIDOL» + «PHOSPHOGLIV» ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES IN ACUTE BILIARY AND NONBILIARY PANCREATITIS

Loktionov A.L., Lazarenko V.A., Dolgareva S.A., Prokopenko L.G.

Department of Surgery FPE, Department of Surgery N 2, Biochemistry Department of the Kursk State Medical University, Kursk

In acute biliary pancreatitis the durability, deformability, microviscosity and permeability of erythrocytes membrane, their metabolic activity decrease, and the amount of cholesterol, its ethers, the general sorption ability and capacity of glycocalyx raise. In the nonbiliary form the changes of the albuminous spectrum of erythrocytes membrane are expressed in a greater degree, against the decrease in the level of cholesterol, its ethers, and increase in the membrane permeability, and activity of lipolytic processes. The great efficiency of using «Ferrovir», «Mexidol», «Phosphogliv» in comparison with the traditional treatment for correcting the disturbances of the erythrocytes membrane structure in patients with an acute pancreatitis of various etiology has been established.

Keywords: acute biliary and nonbiliary pancreatitis, pharmacological therapy, lipids and fibers of membranes, «Ferrovir», «Mexidol», «Phosphogliv».

В настоящее время объем и спектр препаратов, применяемых в комплексной фармакотерапии различных форм острого панкреатита (ОП), остается одним из наиболее дискуссионных вопросов. Это обусловлено множеством причин, среди которых наиболее значимыми являются отсутствие однозначного мнения в отношении патогенетических механизмов развития ОП в особенности с учетом этиологии заболевания, а также необходимости применения при этой патологии и различного рода осложнениях ряда лекарственных средств. Все это и создает основу для появления работ, подробно изучающих патогенетические особенности ОП различной этиологии, а также способов фармакологической коррекции нарушений, развивающихся в различных системах организма при этом заболевании [5, 11, 16].

Анализ литературных данных показывает, что интерес авторов привлекают нарушения липидного и белкового спектра цитоплазматических мем-

бран. При этом наиболее доступными для получения и изучения являются мембраны эритроцитов. Кроме того, модификации клеточных и органных функций, в основе которых лежат нарушения структурно-функциональной организации мембраны, в том числе и эритроцитов, определяют характер течения основного патологического процесса [2, 3, 8, 16]. Поэтому регуляция патологических явлений при ОП возможна путем применения фармакологических препаратов, способных позитивно влиять на модифицирующийся белковый и липидный компонент мембран клеток. Это позволит восстановить их морфофункциональное состояние, что внесет свой вклад в повышение эффективности лечения этого заболевания [4, 6, 7, 12].

Целью исследования явилось определение эффективности использования «Ферровира», «Фосфоглива» и «Мексидола» в коррекции структурно-функциональных свойств мембран эритро-

цитов у больных острым панкреатитом различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследований служила периферическая кровь 74 пациентов ОП (38 пациентов с острым билиарным (ОБП) и 36 больных с острым небилиарным панкреатитом (ОНБП)) хирургических отделений НУЗ «Отделенческая больница на ст. Курск» ОАО РЖД и МУЗ ГКБ № 4 г. Курска с 2007 по 2010 гг. Забор крови осуществлялся из кубитальной вены предплечья до и после проводимого лечения. Критериями включения в исследование были: возраст от 24 до 50 лет, верифицированный диагноз ОП, лица, поступающие в стационар впервые и не подвергавшиеся ранее оперативному вмешательству, общее состояние не выше тяжелого, наличие сопутствующей патологии в стадии ремиссии, письменное информированное согласие на участие в проводимых исследованиях, отсутствие нагноения очагов панкреатической деструкции. Рандомизация больных ОП проводилась по полу, возрасту, способу лечения, сопутствующей патологии, длительности и этиологии заболевания. Постановку диагноза ОП осуществляли на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного и лабораторного обследования, инструментальных данных: УЗИ, ФГДС и рентгенографии. Билиарная этиология ОП определялась по наличию желчнокаменной болезни, небилиарная – по ее отсутствию, но по наличию указаний в анамнезе на употребление алкоголя.

В качестве контроля исследовали периферическую кровь 21 здорового донора-добровольца того же возраста.

Все обследованные получали традиционное лечение (инфузионная терапия со спазмолитиками и анальгетиками; антиферментные препараты «Гордокс», «Контрикал»; антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, антисекреторная терапия). При этом 16 больных ОБП и 17 пациентов с ОНБП через 3-5 суток от начала заболевания, когда клинически, инструментально и лабораторно купируется фаза ферментной токсемии, дополнительно одновременно получали «Ферровир» (1,5% – 5,0 внутримышечно, через 12 часов, 10 дней), «Мексидол» (125 мг внутрь, через 8 часов, 15 дней) и «Фосфоглив» (по 1 капсуле внутрь, через 8 часов, 15 дней).

Динамику течения заболевания оценивали по клинической симптоматике, инструментальным методам, в первую очередь ультразвуковому и общепринятым лабораторным методикам оценки ОП (уровню лейкоцитоза в клиническом анализе

крови, активности панкреатической амилазы крови и мочи, содержанию глюкозы крови и т.д.).

Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler [17]. Определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) [14] и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [13]. О функциональном состоянии эритроцитов судили также по накоплению малонового диальдегида (МДА) [7].

Мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [18]. Электрофорез проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli [20]. Белки окрашивали кумаси голубым R-250 по модифицированной методике G. Fairbanks [19]. Липиды выделяли методом тонкослойной хроматографии [9].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, подсчитывая средние арифметические, стандартные ошибки и ошибки средних. Существенность различий средних величин оценивали по параметрическому критерию Стьюдента и непараметрическим критериям Вилкоксона-Манна и Уитни [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар у больных ОБП выявлено снижение представительности в мембране красных клеток крови подфракций спектрина (α и β), анкирина, анионтранспортного белка (АТБ), белка полосы 4.5 и повышение – белка полосы 4.1, паллидина, дематина, актина, тропмиозина, СЕГ, ССЭ и концентрации внутри клеток МДА (табл. 1).

У пациентов с ОНБП в отличие от предыдущей группы в 1,5-2 раза снижена представительность α - и β -спектрина, анкирина, АТБ, повышен уровень белка полосы 4.1, паллидина, дематина, актина и концентрация внутриклеточного МДА (табл. 1). При этом у пациентов с ОНБП по сравнению с предыдущей группой и со здоровыми донорами дополнительно снижалось содержание глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, ССЭ и СЕГ (табл. 1).

Таким образом, исходя из функций интегральных и периферических белков мембраны эритроцитов, можно заключить, что выявленные изменения у больных ОБП направлены на уменьшение прочности и деформируемости эритроцитарной мембраны, повышение общей сорбционной способности эритроцитов и их гликокаликса и снижение их метаболической активности, что ускоряет процессы старения красных клеток крови, тогда как у пациентов с ОНБП данные из-

Структурно-функциональные свойства мембраны эритроцитов у больных ОП на фоне традиционного лечения ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Больные ОП				
		Здоровые	ОБП	ОНБП	ОБП после ТЛ	ОНБП после ТЛ
α -спектрин	мг%	114,3 \pm 8,01	98,4 \pm 5,1*1	83,1 \pm 3,6*1,2	122,8 \pm 5,3*2	99,6 \pm 7,8*1,3
β -спектрин	мг%	106,6 \pm 7,62	81,9 \pm 4,8*1	68,8 \pm 3,6*1,2	92,3 \pm 6,9*1,2	70,6 \pm 12,7*1
Анкирин	мг%	113,3 \pm 8,92	92,7 \pm 3,8*1	30,6 \pm 5,5*1,2	113,3 \pm 3,7*2	39,9 \pm 5,1*1
Анионтранспортный белок	мг%	189,6 \pm 9,4	166,9 \pm 8,8*1	138,7 \pm 3,9*1,2	178,2 \pm 2,8*1,2	159,7 \pm 9,5*1,3
4.1	мг%	43,3 \pm 4,12	56,6 \pm 2,7*1	75,5 \pm 4,1*1,2	46,8 \pm 8,7*2	68,1 \pm 8,9*1
Паллидин	мг%	56,6 \pm 3,91	70,6 \pm 4,2*1	92,8 \pm 5,8*1,2	71,9 \pm 5,8*1	68,4 \pm 7,1*1,3
4.5	мг%	98,2 \pm 7,45	73,6 \pm 5,7*1	71,9 \pm 2,5*1	92,9 \pm 7,2*2	64,6 \pm 9,2*1
Дематин	мг%	20,1 \pm 2,12	45,6 \pm 2,1*1	64,9 \pm 3,1*1,2	35,8 \pm 3,7*1,2	72,9 \pm 7,3*1
Актин	мг%	102,1 \pm 8,94	124,5 \pm 7,8*1	168,2 \pm 6,1*1,2	129,1 \pm 10,4*1	159,0 \pm 17,1*1
Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа	мг%	37,8 \pm 2,61	36,1 \pm 2,8	22,6 \pm 1,1*1,2	34,9 \pm 7,3	27,8 \pm 3,2*1
Тропомиозин	мг%	68,8 \pm 4,63	88,9 \pm 4,1*1	92,7 \pm 5,1*1	78,1 \pm 5,9*1,2	73,8 \pm 12,5*2
Глутатион-S-трансфераза	мг%	49,3 \pm 4,12	50,5 \pm 2,9	41,5 \pm 1,8*1,2	59,1 \pm 6,3	42,6 \pm 3,0*1
СЕГ	10-12 г/эр.	1,42 \pm 0,11	1,57 \pm 0,11*1	1,25 \pm 0,05*1,2	1,38 \pm 0,15*2	1,44 \pm 0,13*3
ССЭ	%	32,8 \pm 1,23	48,4 \pm 3,89*1	20,5 \pm 1,01*1,2	39,9 \pm 2,7*1,2	19,7 \pm 1,9*1
МДА	нмоль * 106 эр.	3,54 \pm 0,15	5,2 \pm 0,28*1	6,5 \pm 0,38*1,2	3,35 \pm 0,44*2	5,67 \pm 0,48*1

менения более выражены, но при этом снижены сорбционные свойства мембраны эритроцитов [7, 12].

У пациентов с ОБП при поступлении в стационар выявлено повышение уровней свободного холестерина, свободных жирных кислот, триглицеридов, фосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилинозитола и снижение концентрации сфингомиелина и фосфатидилхолина в мембране эритроцитов. В то же время у пациентов с ОНБП наблюдалось снижение представительства моно- и диглицеридов, эфиров холестерина, сфингомиелинов по сравнению с больными ОБП и контрольной группой, а уровень холестерина, фосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилинозитола оставался нормальным (табл. 2).

Таким образом, у больных ОБП и ОНБП в мембране эритроцитов выявлены различные изменения в липидном спектре, что в свою очередь сказывается и на организации мембраны в целом. Так, повышенный уровень холестерина уменьшает подвижность жирных кислот, снижает латеральную диффузию липидов и белков, изменяет функцию последних, снижение сфингомиелина

обуславливает снижение микровязкости липидной фазы мембраны, тогда как низкий уровень фосфатидилхолина снижает проницаемость мембраны и уменьшает метаболизм холестерина [7, 12, 15].

Проведенное традиционное лечение у данной категории пациентов с ОП выявило следующие изменения в содержании белков и липидов мембран эритроцитов. У пациентов с ОБП использование комплексного лечения позволило нормализовать в мембране эритроцитов уровень анкирина, белка полосы 4.1, 4.5, СЕГ и концентрацию внутри клеток МДА, тогда как у пациентов с ОНБП нормализует достоверно меньшее количество показателей белкового спектра – уровень тропомиозина и СЕГ (рис. 1).

На фоне традиционного лечения у пациентов с ОБП в мембране красных клеток крови нормализуется количество фосфатидилэтаноламина и сфингомиелина и корректируется уровень холестерина, свободных жирных кислот и изученных фосфолипидов. У больных с ОНБП после проведенного лечения в мембране красных клеток крови нормализовался уровень свободных жирных кислот, моно- и диглицеридов (рис. 1).

Таблица 2

Липидный спектр мембран эритроцитов у больных ОП
на фоне традиционного лечения (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Больные ОП				
		Здоровые	ОБП	ОНБП	ОБП после ТЛ	ОНБП после ТЛ
Холестерин	мг%	47,8±1,4	58,2±1,1*1	50,9±0,33*1,2	49,8±0,35*1,2	48,7±0,15*3
Эфиры холестерина	мг%	46,2±1,62	47,0±0,4	35,4±0,63*1,2	47,6±0,31	34,7±0,38*1
Свободные жирные кислоты	мг%	2,98±0,17	3,46±0,17*1	3,44±0,19*1	2,28±0,19*1,2	2,86±0,2*3
Моно и диглицериды	мг%	9,6±0,49	9,04±0,2	7,64±0,42*1,2	10,3±0,51*2	8,83±0,4*3
Триглицериды	мг%	14,5±0,67	16,9±0,23*1	15,1±0,43*2	16,7±0,32*1	15,5±0,49
Фосфатидилхолин	мг%	23,0±0,7	12,4±0,1*1	11,5±0,23*1,2	16,7±0,52*1,2	11,4±0,36*1
Фосфатидилэтаноламин	мг%	23,5±0,67	26,0±0,17*1	24,6±0,13*1,2	24,0±0,6*2	23,8±0,2*3
Лизофосфатидилхолин	мг%	5,4±0,17	8,6±0,48*1	5,57±0,12*2	9,28±0,46*1	4,73±0,18*1,3
Фосфатидилинозитол	мг%	19,7±0,69	22,0±0,38*1	19,8±0,1*2	24,2±0,37*1,2	22,0±0,2*1,3
Сфингомиелин	мг%	11,0±0,52	9,6±0,22*1	8,97±0,1*1,2	10,6±0,11*2	9,1±0,46*1

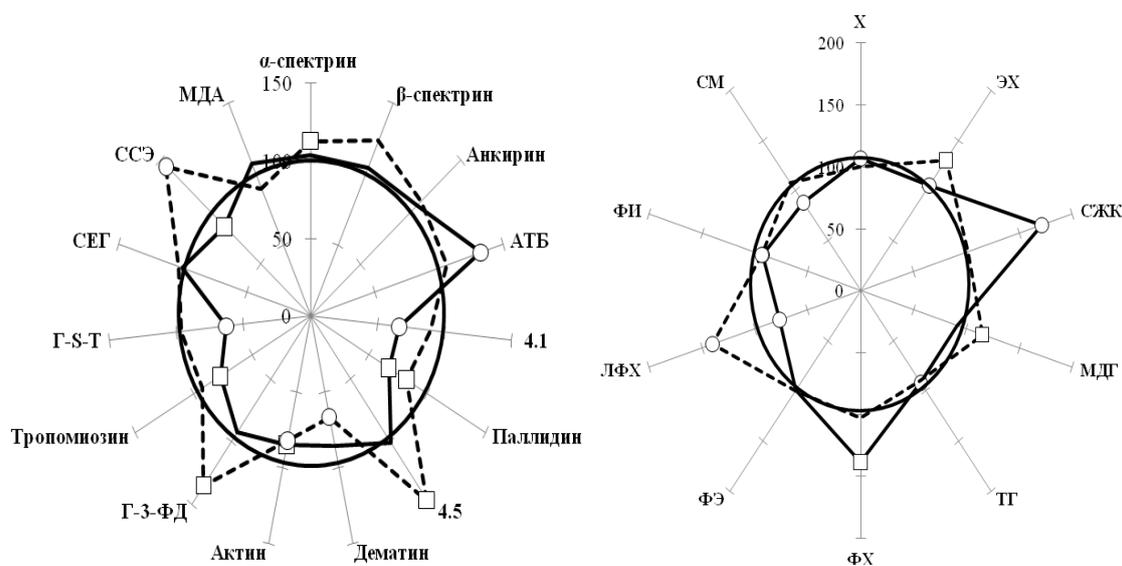


Рис. 1. Влияние традиционного лечения и комплекса препаратов «Ферровир» + «Мексидол» + «Фосфоглив» на структурно-функциональные свойства эритроцитарной мембраны у больных ОБП и ОНБП.

Примечания: 1 – радиус окружности – значение показателей у больных ОБП и ОНБ после ТЛ (1 группа); 2 – ———— – значения показателей у больных ОБП после ТЛ + «Ферровир» + «Мексидол» + «Фосфоглив» (2 группа); 3 – – значения показателей у больных ОНБП после ТЛ + «Ферровир» + «Мексидол» + «Фосфоглив» (3 группа); 4 – ○ – $p < 0,05$ по отношению к 1 группе; 5 – □ – $p > 0,05$ по отношению к группе здоровых доноров; X – холестерин, ЭХ – эфиры холестерина, СЖК – свободные жирные кислоты, МДГ – моно- и диглицериды, ТГ – триглицериды, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, ФИ – фосфатидилинозитол, СМ – сфингомиелин.