

© ПЕРВОВА О.В., ВИННИК Ю.С., ЧЕРДАНЦЕВ Д.В., ТИТОВА Н.М.

УДК 616.37-002-085

ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПОКСАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЦИТОФЛАВИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

О.В. Первова, Ю.С. Винник, Д.В. Черданцев, Н.М. Титова
Красноярский государственный медицинский университет им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов;
кафедра и клиника хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом
эндоскопии и эндохирургии ПО, зав. – д.м.н., проф. Д.В. Черданцев;
кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Винник.
Сибирский федеральный университет, ректор – д.б.н., акад. РАН Е.А. Ваганов;
кафедра медицинской генетики, зав. – д.б.н. Е.И. Шишацкая.

***Резюме.** Работа посвящена проблеме лечения системных и гнойных осложнений деструктивного панкреатита. Панкреонекроз сопровождается выраженными метаболическими изменениями, обусловленными гипоксией смешанного генеза. С патогенетической точки зрения обосновано включение в комплекс лечебных мероприятий антигипоксантной терапии, разработаны рекомендации коррекции метаболических нарушений путем внутрипортального введения цитофлавина при лечении деструктивных форм острого панкреатита.*

***Ключевые слова:** деструктивный панкреатит, гипоксия, окислительный стресс, антигипоксантная терапия, цитофлавин.*

Первова Ольга Владимировна – д.м.н., проф. каф. и клиники хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО КрасГМУ; e-mail: Olga-pervova@mail.ru.

Винник Юрий Семенович – д.м.н., проф., зав. каф. общей хирургии КрасГМУ; тел.: 2201909.

Черданцев Дмитрий Владимирович – д. м. н., проф., зав. каф. и клиникой хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО КрасГМУ; e-mail: Gs7@mail.ru.

Острый панкреатит (ОП) в течение нескольких лет стабильно занимает лидирующую позицию в структуре urgentных хирургических заболеваний [3, 4, 7]. Отличительной особенностью острого панкреатита является быстрый переход воспаления с локального на системный уровень. Продукты некроза поджелудочной железы, ферменты и медиаторы воспаления приводят к формированию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), определяющей тяжесть и прогноз острого панкреатита [9, 10]. Острый панкреатит сопровождается каскадной активацией кининов и цитокинов, повышением сосудистой проницаемости, увеличением вязкости крови и замедлением кровотока, что ведет к снижению оксигенации и гипоксии [8, 6]. Нарушение энергосинтезирующей функции приводит к прогрессированию прооксидантных процессов и несостоятельности антиоксидантной системы. В результате у больных панкреонекрозом формируется гипоксия смешанного генеза, которая запускает каскад патологических процессов, способствующих прогрессированию деструкции поджелудочной железы и системным нарушениям [2, 9, 10]. В этой ситуации обязательным условием восстановления метаболического гомеостаза является коррекция энергопродуцирующей функции клетки на субстратном уровне [4].

Материалы и методы

В работу вошли результаты исследования 68 больных деструктивным панкреатитом в возрасте от 26 до 76 лет. При поступлении у 51 больного (75%) были выявлены признаки синдрома системной воспалительной реакции по шкале признаков R. Bone (1991) [10], у 17 больных (25%) клинические проявления ССВР развились в хирургическом отделении. В зависимости от задач исследования, больные разделены на 3 группы (табл. 1). Группы были сопоставимы по половому и возрастному показателям, давности начала заболевания,

этиологии, клинико-морфологическим формам заболевания и тяжести состояния пациентов.

Таблица 1

Распределение больных по группам исследования

№ группы	Кол-во	Диагноз	Метод лечения
1.	22	Панкреонекроз	Оперативное лечение + традиционная терапия
2.	26	Панкреонекроз	Оперативное лечение + традиционная терапия + внутривенно цитофлавин
3.	20	Панкреонекроз	Оперативное лечение + традиционная терапия + внутрипортально цитофлавин
Всего 68 больных			

Сразу после поступления больных в хирургическое отделение проводили интенсивную консервативную терапию. Все больные с деструктивными формами панкреатита были подвергнуты хирургическому лечению. Сроки выполнения ранних операций колебались от 12 до 72 часов с момента поступления в стационар, поздние оперативные вмешательства производились на 10-14-е сутки. У всех больных в момент поступления и в динамике развития заболевания определяли температуру тела, частоту дыхательных движений, частоту сердечных сокращений, артериальное давление.

Клинический анализ крови выполняли по традиционной методике. Из числа рутинных биохимических показателей определяли уровень белка, мочевины, креатинина, билирубина, активность амилазы, аспартат- и аланинами-нотрансферазы, щелочной фосфатазы по общепринятым методикам [5]. Состояние энергетического метаболизма оценивали по активности ферментов глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), активность НАД-зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ), НАД-зависимой изоцитрат-дегидрогеназы (НАДИЦДГ). Активность указанных ферментов определяли в цельной крови биолюминесцентным методом. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по накоплению конечного продукта – малонового диальдегида (МДА) по методу Л.И. Андреева с соавт. 1988 г. [1]. Для проведения сравнительных анализов была определена активность ферментов энергетического метаболизма у здоровых доноров, средний возраст

которых составил $38,4 \pm 6,2$ года: Г6ФДГ – $0,07 \pm 0,005$ мкЕ./мкг; ЛДГ – $0,09 \pm 0,01$ мкЕ./мкг; НАДМДГ – $0,06 \pm 0,007$ мкЕ./мкг; НАДИЦДГ – $2,77 \pm 0,6$ мкЕ./мкг; МДА – 4-6 мкмоль/л.

Статистический анализ данных производился с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel-2007». Данные обработаны методом вариационной статистики с определением средней величины (М) и средней ошибки (m) для каждой группы с оценкой критерия достоверности (p) по Стьюденту при парных сравнениях (ДИ=95%). Проверку соответствия анализируемых параметров нормальному распределению проводили с помощью критерия Шапиро-Уилса. В случае отклонения от нормального распределения для сравнения данных использовали непараметрические критерии Вилкоксона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы активность НАДИЦДГ в 1 сутки наблюдения была значительно снижена. Уровень активности фермента НАДМДГ при поступлении в несколько раз превышал нормальные значения (табл. 2).

Таблица 2

Показатели активности НАДИЦДГ и НАДМДГ у больных 1 группы

Сроки регистрации	НАДИЦДГ (мкЕ/мкг) М±m	НАДМДГ (мкЕ/мкг) М±m
Исходно	$0,112 \pm 0,07^1$	$0,246 \pm 0,02^1$
2 сутки	$0,109 \pm 0,03^1$	$0,248 \pm 0,08^1$
3 сутки	$0,091 \pm 0,02^1$	$0,293 \pm 0,01^1$
5 сутки	$0,043 \pm 0,012^1$	$0,324 \pm 0,05^1$
7 сутки	$0,146 \pm 0,05^1$	$0,331 \pm 0,02^1$
10 сутки	$0,117 \pm 0,03^1$	$0,323 \pm 0,08^1$
14 сутки	$0,542 \pm 0,04^1$	$0,287 \pm 0,11^1$
18 сутки	$0,968 \pm 0,004^1$	$0,226 \pm 0,025^1$
28 сутки	$1,137 \pm 0,012^1$	$0,116 \pm 0,019$
38 сутки	$1,486 \pm 0,012^1$	$0,051 \pm 0,014$

Примечания: ¹ - достоверность различий в сравнении с нормальными величинами при $p < 0,05$.

Основным источником образования НАДФН₂ является первая реакция пентозофосфатного пути, катализируемая глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой. У больных 1-й группы значения этого показателя исходно были достоверно ниже

нормы и составляли $0,046 \pm 0,005$ мкЕ/мкг ($p < 0,05$). Нормализация показателя происходила на лишь 18-е сутки. Активность лактатдегидрогеназы, напротив, была в 2,5 раза выше нормы, и оставалась повышенной на протяжении всего периода наблюдения (рис. 1).

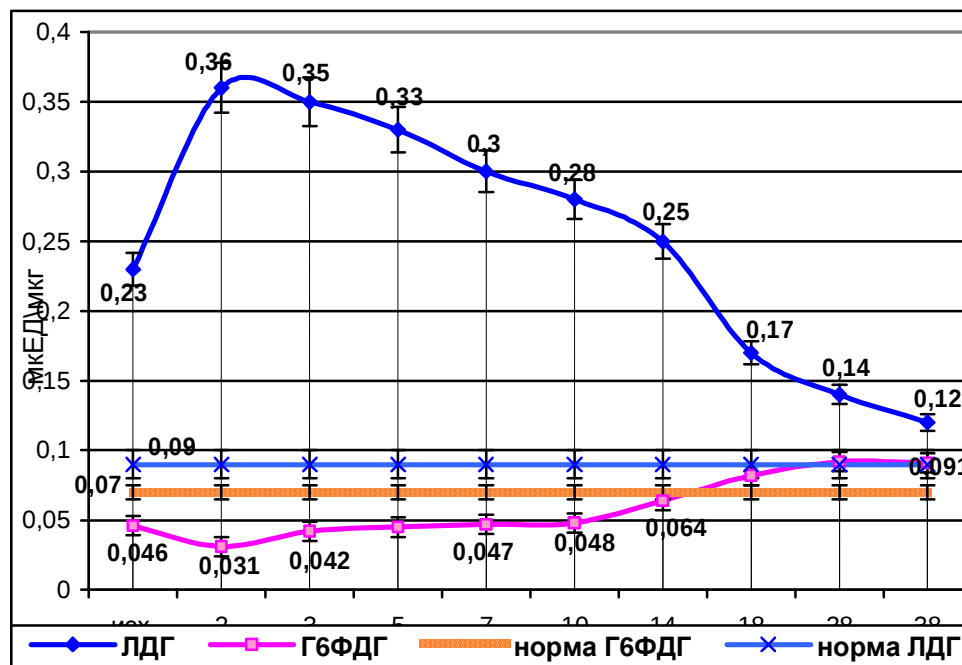


Рис. 1. Динамика активности ЛДГ и Г6ФДГ у больных 1-й группы (ДИ 95%).

Исследования показали, что у больных 1-й группы преобладают прооксидантные процессы – уровень малонового диальдегида при поступлении в 1,9 раза превышал норму ($10,2 \pm 0,5$ мкмоль/л при $p < 0,05$).

Антигипоксантную терапию цитофлавином больным 2-й и 3-й группы начинали сразу после поступления в дозе 10 мл препарата 2 раза в сутки. Пациентам 2-й группы цитофлавин вводили в периферическую или центральную вену. У больных 3-й группы катетеризировали пупочную вену и в дальнейшем проводили внутривенные инфузии цитофлавина с помощью инфузомата.

На фоне применения цитофлавина происходило достоверное изменение активности дегидрогеназ. Начиная с 3 суток активность НАДИЦДГ в обеих исследуемых группах возрастала и до конца наблюдения была достоверно выше показателей группы сравнения, а начиная с 5-х суток отмечено стабильное снижение исходно повышенной активности НАДМДГ (табл. 3).

Таблица 3

Показатели активности НАДИЦДГ и НАДМДГ у больных 1-3 групп

Сроки регистрации	НАДИЦДГ (мкЕ/мкг)			НАДМДГ (мкЕ/мкг)		
	1 группа М±m	2 группа М±m	3 группа М±m	1 группа М±m	2 группа М±m	3 группа М±m
Исходно	0,112±0,07 ¹	0,102±0,06 ¹	0,106±0,03 ¹	0,246±0,02 ¹	0,253±0,04 ¹	0,269±0,007 ¹
2 сутки	0,109±0,03 ¹	0,089±0,05 ¹	0,081±0,04 ¹	0,248±0,08 ^{1,2}	0,264±0,06 ¹	0,296±0,05 ¹
3 сутки	0,091±0,02 ^{1,2}	0,092±0,013 ^{1,2}	0,085±0,05 ^{1,2}	0,293±0,01 ^{1,2}	0,378±0,02 ¹	0,353±0,01 ¹
5 сутки	0,043±0,012 ^{1,2}	0,24±0,01 ¹	0,28±0,04 ^{1,2}	0,324±0,05 ^{1,2}	0,292±0,01 ¹	0,262±0,008 ^{1,2}
7 сутки	0,146±0,05 ^{1,2}	0,29±0,05 ^{1,2}	0,35±0,06 ^{1,2}	0,331±0,02 ^{1,2}	0,215±0,04 ^{1,2}	0,244±0,005 ¹
10 сутки	0,117±0,03 ^{1,2}	1,16±0,02 ^{1,2}	0,93±0,06 ^{1,2}	0,323±0,08 ^{1,2}	0,104±0,02 ^{1,2}	0,125±0,01 ^{1,2}
14 сутки	0,542±0,04 ¹	2,56±0,5 ²	1,97±0,12 ^{1,2}	0,287±0,11 ¹	0,066±0,02 ²	0,078±0,016 ²
18 сутки	0,968±0,004 ¹	2,46±0,14 ²	2,63±0,16 ²	0,226±0,025 ¹	0,057±0,03 ²	0,047±0,007 ²
28 сутки	1,137±0,012 ¹	2,66±0,22 ²	2,48±0,28 ²	0,116±0,019	0,074±0,04 ²	0,043±0,005 ²
38 сутки	1,486±0,012 ¹	2,58±0,11 ²	2,58±0,13 ²	0,051±0,014	0,068±0,03	0,045±0,005

Примечания: ¹ — достоверность различий в сравнении с нормальными величинами ($p<0,05$);
² - достоверность различий в сравнении с показателями больных 1 группы ($p<0,05$).

Включение в комплекс интенсивной терапии больных панкреонекрозом цитофлавина сопровождалось стабильным увеличением показателей активности Г6ФДГ уже с первых суток лечения, достигая нормальных значений на 7-е сутки наблюдения и достоверно отличаясь от группы сравнения (табл. 4).

Таблица 4

Динамика Г6ФДГ у больных 2-й и 3-й группы (мкЕ/мкг)

Сроки регистрации	2 группа М±m	3 группа М±m
Исходные	0,043±0,007 ¹	0,045±0,008
2 сутки	0,048±0,001 ¹	0,052±0,001 ^{1,2}
3 сутки	0,053±0,004 ¹	0,056±0,003 ¹
5 сутки	0,051±0,004 ¹	0,056±0,001 ¹
7 сутки	0,062±0,005 ^{1,2}	0,058±0,004 ^{1,2}
10 сутки	0,068±0,004 ²	0,064±0,001 ^{1,2}
14 сутки	0,104±0,004 ²	0,086±0,004 ²
18 сутки	0,093±0,007	0,082±0,003
28 сутки	0,085±0,005	0,076±0,007
38 сутки	0,082±0,007	0,078±0,006

Примечания: ¹ – достоверность различий по сравнению с нормальными величинами ($p<0,05$);
² - достоверность различий по сравнению с показателями больных 1 группы ($p<0,05$).

Включение в комплекс интенсивной терапии цитофлавина сопровождалось снижением уровня ЛДГ на 2-е сутки лечения, а на 14-16-е сутки активность этого фермента достигала нормальных величин, в то время как в группе

сравнения значения ЛДГ оставались повышенными до конца наблюдения (рис. 2).

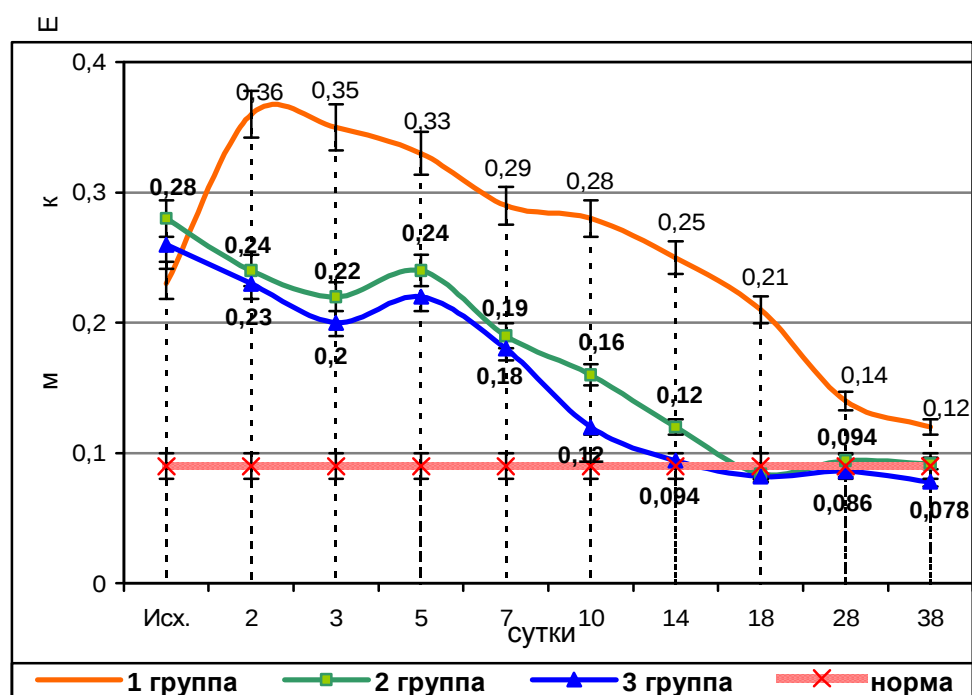


Рис. 2. Динамика активности ЛДГ у больных панкреонекрозом (ДИ-95%).

Исследование динамики активности процессов ПОЛ у больных 2 и 3 группы выявило уменьшение концентрации МДА уже на следующие сутки после начала антиоксидантной терапии, что также отражает положительное влияние цитофлавина на окислительно-восстановительный гомеостаз при панкреонекрозе. Тенденция к снижению концентрации МОА сохранялась в течение всего периода наблюдения, достоверных различий величины показателя между пациентами 2 и 3 группы не было (рис. 3).

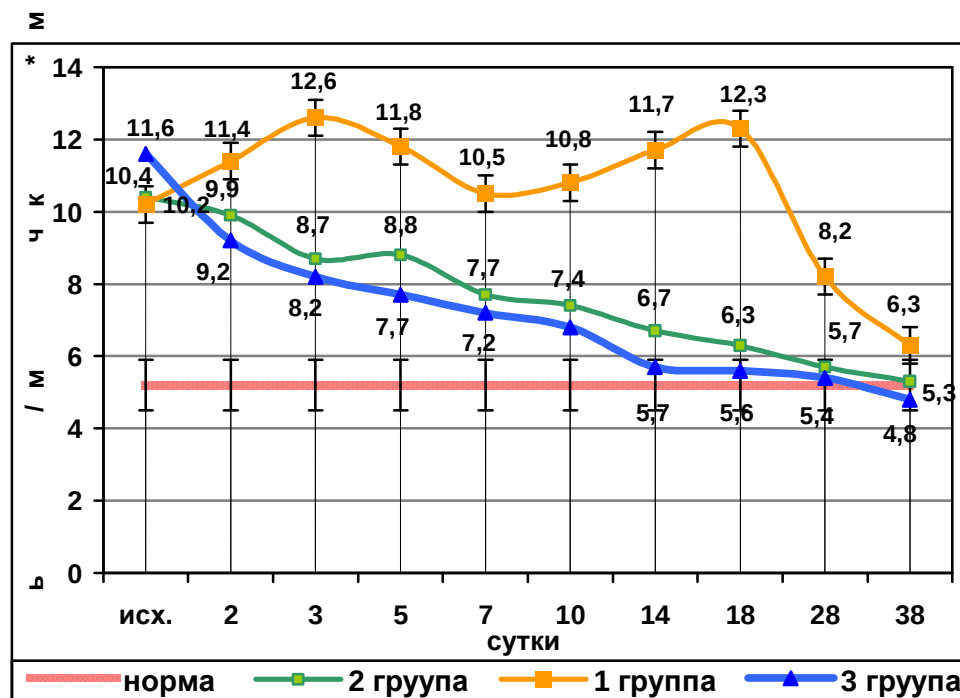


Рис. 3. Изменения концентрации МДА у больных 1-3 группы (ДИ-95%).

На фоне внутрипортальной антигипоксантной терапии в более ранние сроки, по сравнению с больными первых двух групп, происходило снижение АЛАТ (рис. 4).

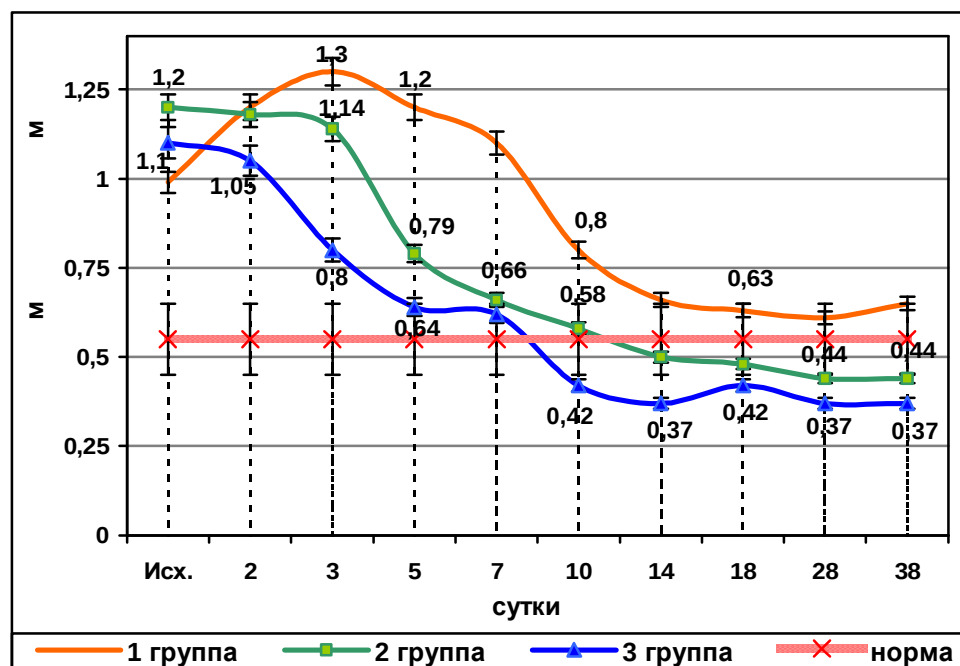


Рис. 4. Динамика изменения АЛАТ у больных панкреонекрозом (ДИ 95%).

На фоне внутрипортальной антигипоксантной терапии цитофлавином зафиксирована наиболее низкая летальность – 20%, что 11,8% ниже, чем в группе

сравнения, и на 6,9% меньше, чем у больных, получавших внутривенные инфузии препарата.

Таким образом, применение цитофлавина в комплексной терапии панкреонекроза, позволяет улучшить результаты лечения этой категории больных. Цитофлавин стимулирует аэробный метаболизм, повышает активность НАД-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса. Внутривенное введение цитофлавина оказывает прямое антигипоксантажное действие благодаря повышению активности дегидрогеназ цикла Кребса. Антиоксидантное влияние препарата связано с улучшением синтеза восстановленных субстратов, инактивирующих пероксидные соединения. Большая клиническая эффективность внутрипортальных инфузий цитофлавина обусловлена его гепатопротекторным воздействием.

THE FEATURES OF ANTIHYPOXANTH CYTOFLAVIN THERAPY IN THE TREATMENT OF DESTRUCTIVE PANCREATITIS

O.V. Pervova, Y.S. Vinnik, D.V. Cherdancev, N.M. Titova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Vojno-Yasenetsky

Abstract. The work is devoted to the treatment of systemic and purulent complications of destructive pancreatitis. Pancreatic necrosis is accompanied by severe metabolic changes caused by hypoxia of mixed origin. From a pathogenetic point of view, it is substantiated the inclusion antihypoxanth therapy to the complex of therapeutic measures, made recommendations in the correction of metabolic abnormalities by intraportal injection of cytoflavin at the treatment of destructive forms of acute pancreatitis.

Key words: destructive pancreatitis, hypoxia, oxidative stress, antihypoxanth therapy, cytoflavin.

Литература

1. Андреев Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Метод определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С.18-20.
2. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии / Пособие для врачей. – СПб.: Тактик-Студио, 2005. – 36 с.

3. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Гольцов В.Р. Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита на разных стадиях заболевания // Неотложная и специализированная хирургическая помощь: матер. 1 конгр. моск. хирургов. – М., 2005. – С. 84-85.
4. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Халидов О.Х. Панкреонекроз в свете современных представлений диагностики и лечения // XI Всерос. съезд хирургов: матер. съезда. – Волгоград, 2000. – С. 20.
5. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. – СПб.: Интермедика, 1999. – 655 с.
6. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Хирургический сепсис. Ч.1. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции // Вестн. хирургии. – 2002. - №3. – С. 101-107.
7. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы // Анналы хирургии. – 2003. – №1. – С. 12-19.
8. Чадаев А.П., Буткевич А.Ц., Свиридов С.В. и др. Белки плазмы крови у больных панкреонекрозом // Хирургия. – 2004. - №7. – С. 15-18.
9. Шабанов В.В., Сарбаева Н.Н., Милякова М.Н. К вопросу о роли свободнорадикального окисления в патогенезе острого панкреатита // Панкреатит острый и хронический: матер. междунар. конгр. хирургов. – Петрозаводск, 2002. – Т.1. – С. 238-239.
10. Bone, R.C. Sepsis, SIRS and CARS // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24. - P. 1125-1129.