

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АНТИГИПОКСАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

**Ю.С.ВИННИК, Д.В.ЧЕРДАНЦЕВ, О.В.ПЕРВОВА, Н.М.ТИТОВА,
А.Н.КОНОВАЛЕНКО, Д.П.ЕРЕМЕЕВ**

Кафедра общей хирургии Красноярской государственной медицинской академии

В статье приведены результаты комплексного лечения, включая антиоксидант реамберин, больных с панкреонекрозом. Выявлено, что ранняя антиоксидантная терапия с применением реамберина позволяет улучшить результаты лечения больных с панкреонекрозом.

Проблема фармакологической коррекции гипоксических состояний в настоящее время относится к числу приоритетных. Гипоксия характеризуется снижением доставки кислорода к тканям до уровня, недостаточного для поддержания функции, метаболизма и структуры клетки. Нарушение энергетического гомеостаза клетки, как ключевое звено формирования гипоксического синдрома, предполагает использование фармакологических средств, нормализующих энергетический обмен. По сути дела такой методологический подход можно назвать реанимацией на клеточном уровне. И его реализация возможна благодаря использованию нового класса препаратов – антигипоксантов. Антигипоксанты способны предотвратить, уменьшить или ликвидировать проявления гипоксии благодаря поддержанию энергетического обмена в режиме, достаточном для сохранения структуры и функциональной активности клетки хотя бы на уровне допустимого минимума [1, 4, 7].

В основе характерных для всех форм гипоксии нарушений лежит недостаточность ведущей клеточной энергопродуцирующей системы – митохондриального окислительного фосфорилирования. Непосредственной же причиной этой недостаточности при подавляющем большинстве критических состояний является снижение поступления кислорода в митохондрии. В результате развивается угнетение митохондриального окисления. В первую очередь подавляется активность НАД-зависимых оксидаз цикла Кребса при начальном сохранении активности ФАД-зависимой сукцинатдегидрогеназы, ингибирующейся при тяжелых формах гипоксии. Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и вызывает прогрессирующий дефицит АТФ [2, 5].

Все виды гипоксии сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов как неотъемлемого вторичного звена гипоксических расстройств. В результате повреждаются или модифицируются главные функции биологических мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Энергодефицит приводит к угнетению системы антиоксидантной защиты, так как для функционирования большинства ферментов антиоксидантной защиты, образования восстановленного глутатиона необходимо постоянное пополнение пула восстановленных динуклеотидов. Замыкается порочный круг: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует свободнорадикальное окисление, а активация свободнорадикальных процессов, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляют энергодефицит, что, в конечном итоге, может вызвать необратимые изменения и гибель клетки [1, 6].

Практическое использование в качестве антигипоксантов стали находить препараты, поддерживающие активность сукцинатаксидазного звена. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса, позднее угнетающееся при гипоксии в сравнении с НАД-зависимыми оксидазами, может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при наличии в митохондриях субстрата окисления в данном звене – сукцината (янтарной кислоты). Одним из представителей класса сукцинатсодержащих препаратов является реамберин. Реамберин оказывает прямое воздействие на клеточный метаболизм и влияет на транспорт свободного кислорода в ткани [3, 5, 8].

Наиболее важным метаболическим эффектом сукцината является его участие в синтезе восстановительных эквивалентов в клетке. Феномен быстрого окисления сукцината в цитоплазме клеток, сопровождающийся восстановлением пула динуклеотидов, получил название монополизации дыхательной цепи сукцинатом. Биологическое значение этого явления заключается в быстром ресинтезе клетками АТФ и, как следствие, повышении активности системы антиоксидантной защиты [1, 6, 8].

Эффективность применения реамберина была изучена у 26 больных панкреонекрозом (2 группа). Группу сравнения составили 32 пациента, у которых в схеме интенсивной терапии реамберин не применялся (1 группа).

Внутривенные инфузии реамберина начинали в течение первых двух часов от момента поступления больного в хирургическое отделение. Препарат вводили в кубитальную вену со скоростью 80-90 капель в минуту один раз в сутки в дозе 10 мл/кг. Во время операции катетеризировали левую желудочносальниковую вену и начинали внутриаортальные инфузии со скоростью 40-60 капель в минуту. Продолжительность курса лечения зависела от динамики нормализации основных клинико-лабораторных показателей и активности антиоксидантной системы. В среднем длительность курса составила 7 ± 2 суток.

Применяли комплексный методологический подход для оценки эффективности антигипоксантами терапии. Для изучения респираторного уровня использовали метод пульсоксиметрии, состояние «транспортного компонента» - системы микроциркуляции исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии, об интенсивности энергетических процессов в клетке судили на основании изменения активности одного из ключевых ферментов пентозофосфатного цикла - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, оценивали состояние системы окислительно-восстановительного гомеостаза и основные клинико-лабораторные параметры.

По данным пульсоксиметрии в момент поступления у больных деструктивным панкреатитом имела место гипоксемия. Сатурация артериальной крови кислородом составляла 91,5%. Такую величину показателя можно расценивать как признак умеренной артериальной гипоксемии. В первые двое суток у больных 2 группы отмечался умеренный рост показателя ($P > 0,05$). В группе сравнения, напротив, SaO_2 уменьшалась (рис. 1.). Нормализация насыщения артериальной крови кислородом у больных 2-й группы происходила на 6-е сутки. В группе сравнения - только на 10-е сутки. В дальнейшем различия величины параметра между группами были недостоверны. По данным Исакова В.А. с соавт. (2002), применение внутривенных инфузий реамберина нормализует вентиляционно-перфузионное соотношение, улучшает процессы диффузии и перфузии в легочной ткани, снижает долю легочного шунтирования и повышает парциальное напряжение кислорода в крови. Вероятно, именно этими механизмами можно объяснить значительное уменьшение гипоксемии у больных панкреонекрозом на фоне применения реамберина.

Еще одним доказательством положительного влияния препарата на функцию внешнего дыхания является более быстрая стабилизация дыхания у больных 2-й группы в послеоперационном периоде. Средняя продолжительность АИВЛ у пациентов 2-й группы в послеоперационном периоде составила $38,7 \pm 2,3$ часа, у больных 1-й группы показатель был выше на 81% ($P < 0,05$). Вследствие более быстрой стабилизации витальных функций больные 2-й группы меньшее количество времени находились на лечении в реаниматологическом отделении (рис. 2).

Нормализация энергетического статуса организма происходила и вследствие улучшения доставки кислорода к тканям. По данным лазерной доплеровской флоуметрии, на фоне применения реамберина происходило улучшение параметров микроциркуляции. Начиная с 4 суток, происходило достоверное, в сравнении с показателями больных 1 группы, увеличение перфузии тканей (рис. 3). Реамберин обладает антикоагулянтными свойствами, кроме того, инфузии реамберина позволяли быстрее стабилизировать параметры центральной гемодинамики, что приводило к улучшению перфузии тканей.

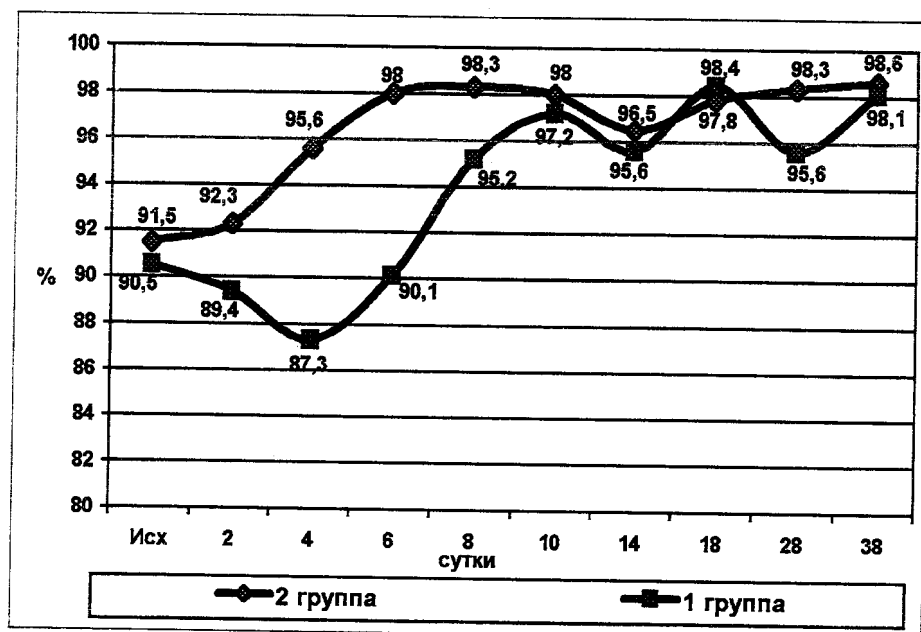


Рис. 1. Динамика изменения сатурации артериальной крови кислородом у больных 1-й и 2-й групп

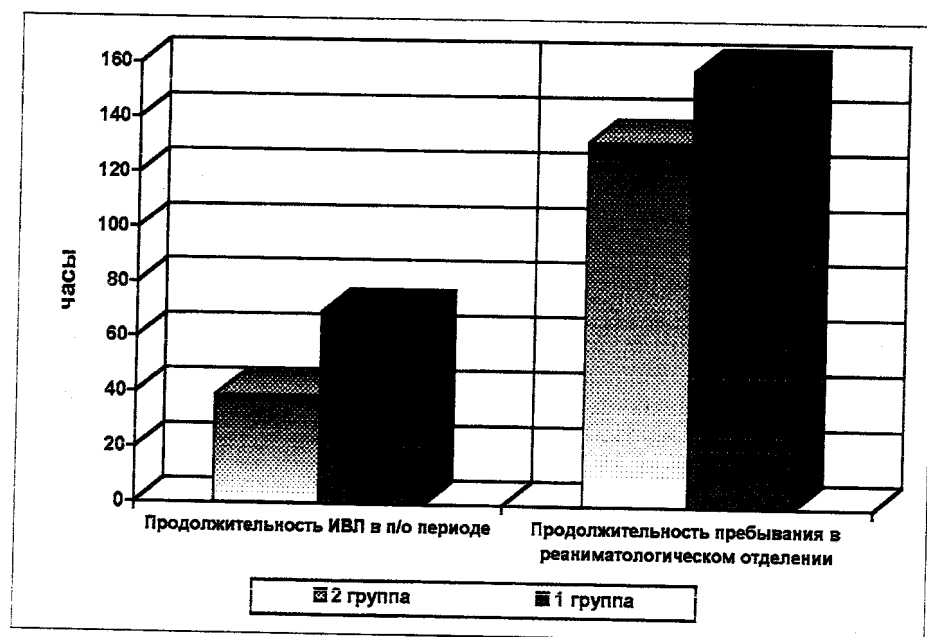


Рис. 2. Продолжительность ИВЛ и сроки пребывания в реаниматологическом отделении больных 1-й и 2-й групп

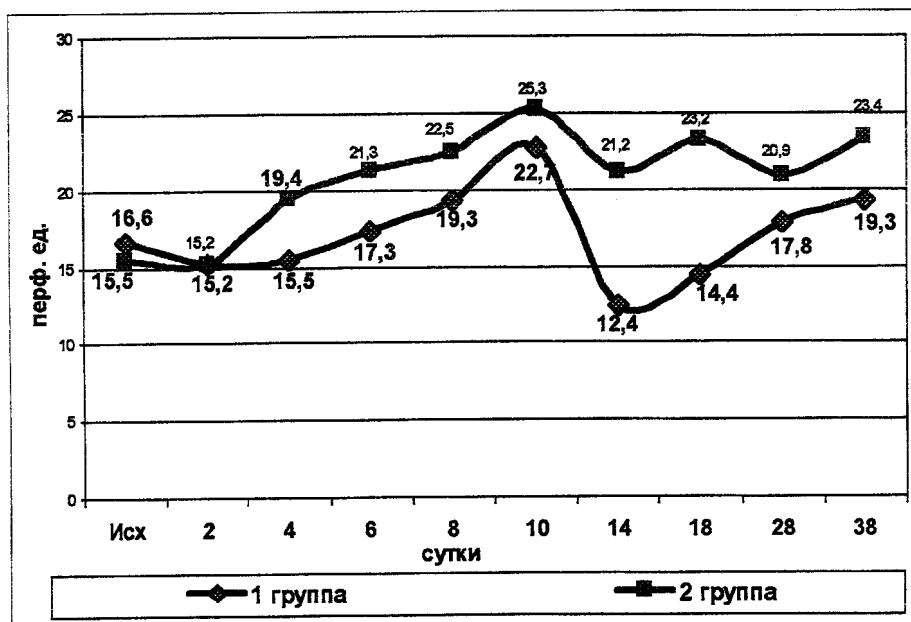


Рис. 3. Перфузия кожи верхней конечности у больных 1-й и 2-й групп

Изучение динамики изменения активности Г6ФДГ эритроцитов у больных панкреонекрозом на фоне лечения реамберином позволило сделать вывод, что препарат обладает прямым энергизирующим воздействием на клетку. Первоначально активность фермента была значительно снижена (рис. 4.). У больных группы сравнения отмечалось дальнейшее уменьшение показателя на 2-е сутки наблюдения, что, вероятно, связано с усугублением гипоксии вследствие операционной травмы. У пациентов 2-й группы в эти сроки уменьшения активности фермента не происходило, напротив показатель увеличился и достигал нормальных значений на 6-е сутки наблюдения. В группе сравнения нормализации активности Г6ФДГ не происходило.

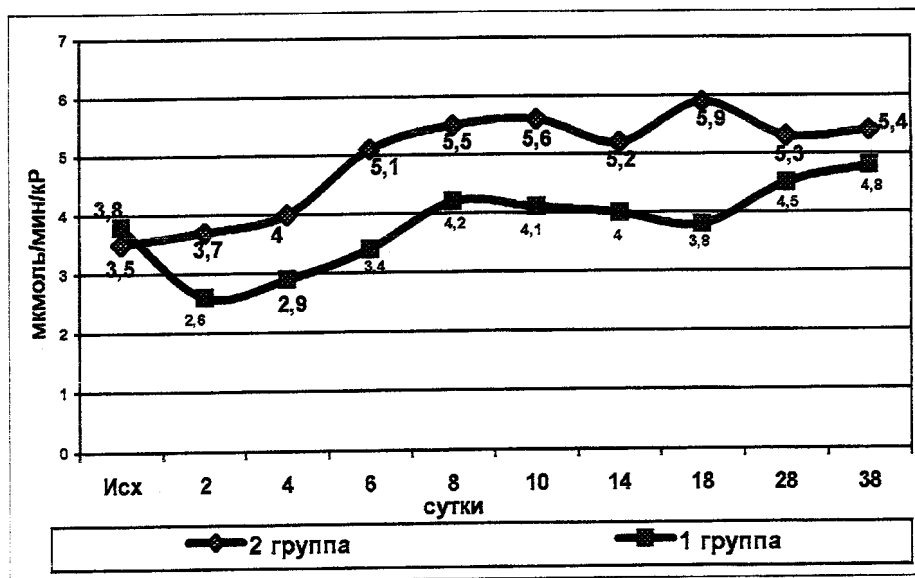


Рис. 4. Динамика изменение активности Г6ФДГ у больных 1-й и 2-й групп

Повышение активности фермента и нормализация процессов утилизации глюкозы связана с увеличением продукции восстановленных динуклеотидов, которые играют ключевую роль во многих метаболических процессах.

Таблица 1

Показатели системы окислительно-восстановительного гомеостаза у больных 2-й группы

Показатели	исход- ные (n=26)	Сроки регистрации (сутки)							
		2 (n=26)	4 (n=25)	6 (n=25)	10 (n=25)	14 (n=24)	18 (n=23)	28 (n=22)	38 (n=22)
ГSH (мкмоль/гНв)	3,5± 0,6 ¹	3,4± 0,8 ¹	3,8± 0,5 ¹³	6,3± 1,2 ¹²³	7,2± 1,3 ²	8,5± 1,3 ²³	8,4± 1,1 ²³	8,3± 0,9 ²	8,5± 0,8 ²
ГП ₂ (мкмоль/мин/гНв)	84,7± 5,3 ¹	80,1± 3,6 ¹	65,3± 6,4 ¹	68,6± 5,4 ¹	62,6± 3,8 ¹	61,9± 3,6 ¹	59,8± 5,3 ²	60,3± 4,3 ²	62,5± 3,2 ²
Цп (г/л)	0,32± 0,06	0,43± 0,07 ¹	0,35± 0,06	0,31± 0,09	0,29± 0,06	0,25± 0,08	0,31± 0,06	0,31± 0,05	0,33± 0,06
ГП ₂ (мкмоль/мин/л)	6,4± 0,4 ¹	6,2± 0,3 ¹	5,8± 0,3 ¹	5,5± 0,4	5,2± 0,3 ²	5,0± 0,4 ²	5,2± 0,3 ²	5,1± 0,2 ²	4,6± 0,3 ²
GST ₂ (ммоль/мин/л)	110,5± 11,3	100,5± 5,6	95,7± 2,6 ²³	90,5± 5,6 ²³	91,5± 5,8 ²³	89,6± 4,6 ²³	92,3± 5,3 ²	91,4± 5,6 ²	92,6± 6,3 ²
МДА (мкмоль/л)	11,6± 0,9 ¹	8,9± 1,2 ¹²	7,6± 0,8 ¹²³	7,2± 0,6 ²³	7,5± 0,5 ²³	6,9± 0,6 ²³	5,3± 0,4 ²³	5,5± 0,6 ²³	5,1± 0,3 ²
Оксид азота (мкг/мл)	0,65± 0,9 ¹	0,61± 0,8 ¹³	0,58± 0,5 ¹	0,35± 0,07 ²³	0,21± 0,09 ²³	0,22± 0,06 ²³	0,25± 0,09 ²³	0,26± 0,05 ²³	0,21± 0,03 ²

Примечание: ¹ означает достоверность различий в сравнении с нормальными величинами;

² означает достоверность различий в сравнении с исходными данными;

³ означает достоверность различий в сравнении с данными 3-й группы.

Пополнение пула восстановительных эквивалентов улучшает функциональную активность системы антиоксидантной защиты (табл. 1.).

Через 6 суток с момента начала инфузий реамберина в эритроцитах больных исследуемой группы отмечалось достоверное повышение содержания восстановленного глутатиона, при отсутствии увеличения показателя в этот период у больных группы сравнения (рис. 5.). На 10-е сутки у больных 2-й группы величина параметра достигала нормы, и в более позднем периоде происходили недостоверные колебания показателя. В группе сравнения содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах оставалось сниженным до конца наблюдения. Учитывая, что сукцинат не может утилизироваться непосредственно эритроцитами, не обладающими собственной системой митохондрий, повышение уровня ГSH в этих клетках объясняется восстановлением кислород-зависимого тканевого дыхания и накоплением макроэргических соединений, необходимых для синтеза ГSH в тканях печени, почек, головного мозга и его дальнейшим переносом в эритроциты.

Применение реамберина в комплексной терапии острого панкреатита приводило к полному или частичному восстановлению активности ферментов антиоксидантной защиты. В момент поступления активность глутатионпероксидазы эритроцитов была умеренно повышена, что свидетельствует об адекватной реакции системы АОЗ на окислительный стресс (рис. 6.). Величина показателя достоверно отличалась от нормальных значений в течение двух недель. Спустя 14 суток активность фермента снижалась до физиологических значений.

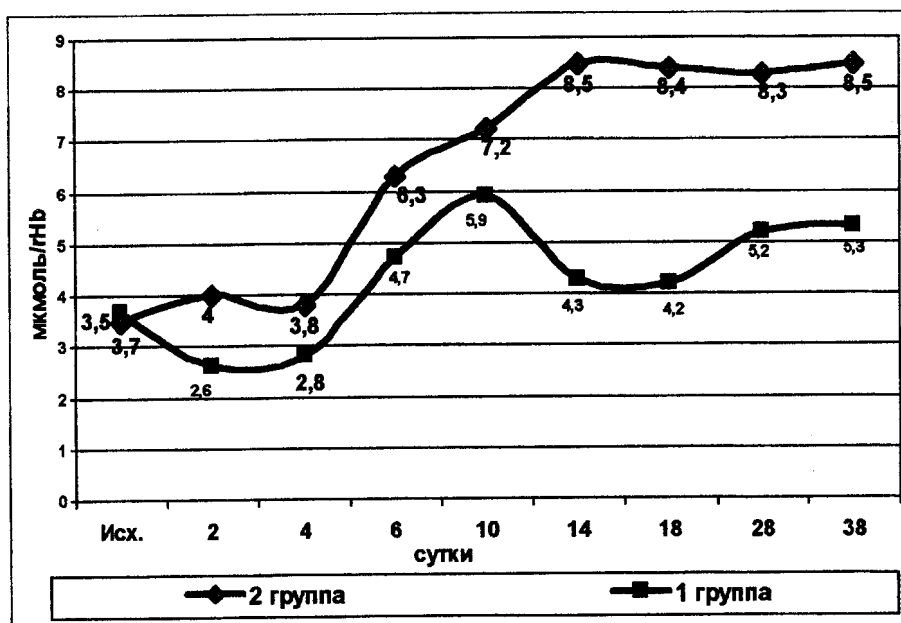


Рис. 5. Динамика изменений содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах у больных 1-й и 2-й групп

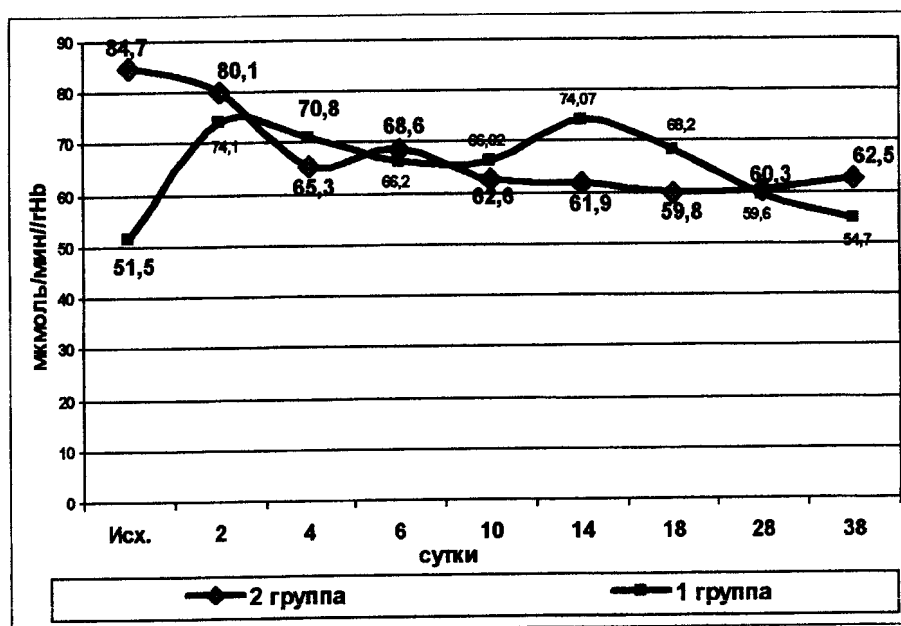


Рис. 6. Динамика изменений активности глутатионпероксидазы эритроцитов у больных 1-й и 2-й групп

Примечательно, что у пациентов, получавших реамберин, не было повторного пика увеличения активности фермента с 14-х по 18-е сутки, который отмечался у больных группы сравнения, что свидетельствует о более благоприятном течении позднего периода заболевания у больных 2-й группы. Механизм восстановления активности глутатион-

пероксидазы можно объяснить как результат увеличения количества субстрата глутатионпероксидазной реакции - восстановленного глутатиона и восстановления селеноцистеина, входящего в активный центр глутатионпероксидазы.

Реамберин оказывал положительное влияние на концентрацию церулоплазмينا в плазме крови и активность экстрацеллюлярных ферментов антиоксидантной защиты. Для плазменных компонентов можно отметить общую тенденцию - повышение активности в ранние сроки развития заболевания с последующей нормализацией на 6-10-е сутки наблюдения (табл. 1.).

О выраженном антиоксидантном эффекте реамберина свидетельствует динамика изменений концентрации малонового диальдегида. На 6-е сутки происходила нормализация показателя, и далее изменения концентрации МДА не выходили за пределы физиологических величин, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов окислительной модификации липидов. Это связано с восстановлением пула водорастворимых антиоксидантов (ГSH) и стабилизацией активности ферментов антиоксидантной защиты.

Комплексная терапия с применением реамберина влияла на концентрацию оксида азота в крови у больных острым панкреатитом. Исходно уровень оксида азота был повышен более чем в 2 раза (рис. 7.). В отличие от динамики изменения показателя в группе сравнения у больных, получавших антигипоксантную метаболическую терапию, происходило уменьшение концентрации оксида азота со вторых суток заболевания. Нормализация показателя происходила на 6-е сутки, а у пациентов группы сравнения лишь на 28-е сутки наблюдения.

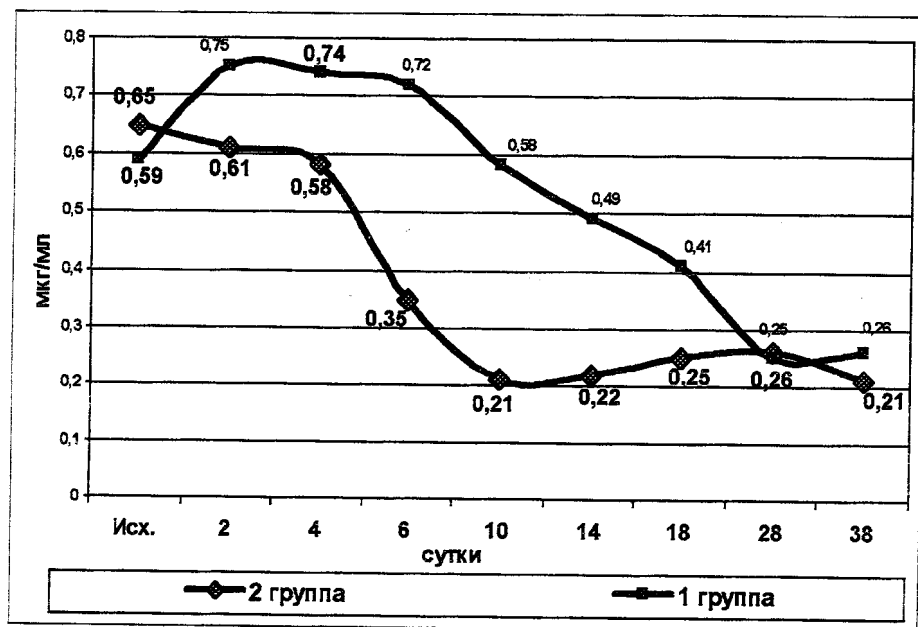


Рис. 7. Изменение концентрации оксида азота у больных 1-й и 2-й групп

Столь быстрое уменьшение токсической концентрации одного из главных медиаторов синдрома системной воспалительной реакции можно объяснить тем, что в результате антигипоксантного воздействия реамберина происходит снижение активности индуцибельной NO-синтазы, которая является основным продуцентом оксида азота в условиях синдрома системной воспалительной реакции.

Стабилизация клеточной энергетики, снижение активности свободнорадикальных процессов обеспечивают структурную и функциональную состоятельность клеток, тканей и органов. Применение реамберина позволяет повысить резистентность организма к

гипоксии, что чрезвычайно важно для профилактики полиорганной недостаточности у больных острым панкреатитом.

У больных 2 группы была зарегистрирована минимальная ранняя летальность – 3,8%, поздняя летальность составила 11,5% и общая 15,4%. В группе сравнения ранняя летальность составила 20%, поздняя – 15%.

Вероятно, раннее афферентное воздействие с применением реамберина позволяет значительно снизить степень гипоксии, проявления синдрома системной воспалительной реакции, что сказывается на количестве ранних и поздних осложнений острого панкреатита и летальности.

Таким образом, ранняя антигипоксанта́ная терапия с применением реамберина оказывает влияние на респираторный, транспортный, метаболический уровень формирования гипоксического состояния. Стабилизация энергопродуцирующих систем организма приводит к активации антиоксидантной защиты, реабилитации естественных механизмов детоксикации, что позволяет восстановить гомеостаз и улучшить результаты лечения у больных острым панкреатитом.

Литература

1. Багненко С.Ф., Ружяда Н.В., Толстой А.Д. и др. Лечение острого панкреатита на ранней стадии заболевания: НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – СПб, 2002. – 24 с.
2. Базилевич Ф.В., Малайчук В.И., Габоян А.С. Комплексное лечение панкреонекроза // Хирургия органов гепатопанкреатобилиарной зоны: Матер. междунар. конф. хирургов, посвящ. 80-летию В.В.Виноградова. – М., 2000. – С.72-73.
3. Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л. и др. Реамберин в терапии критических состояний: Рук-во для врачей. – СПб: СП Минимакс, 2001. – 16 с.
4. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – №2. – С.50-55.
5. Смирнов А.В., Криворучко Б.И., Зарубина И.В. и др. Антигипоксанта́ные эффекты амтизола и триметазидина // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1999. – №5. – С.59-62.
6. Толстой А.Д., Краснорогов В.Б., Гольцов В.Р. и др. Концепция «обрыва» панкреонекроза – ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита // Вестн. хирургии. – 2001. – 160. – №6. – С.26-30.
7. Birk D., Schoenberg M.N., Eisele S. et al. The role of oxygen radicals in acute pancreatitis. Clinical and experimental results of therapy with free radicals scavenger // Med. Klin. – 1995. – №1. – S.32-35.
8. Schulz H.U., Niederau C., Klonowski-Stumpe H. Oxidative stress in acute pancreatitis // Hepatogastroenterology. – 1999. – 46. – №29. – P. 2736-2750.

POSSIBILITIES OF METABOLIC ANTIOXIDANT THERAPY IN PATUENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**YU.S. VINNIK, D.V. CHERDANTSEV, O.V. PERVOVA, N.M. TITOVA,
A.N. KONOVALENKO, D.P. EREMEEV**

Department of General Surgery, Krasnoyarsk State Medical Academy

We studied the results of complex treatment including antioxidant reamberin in patients with pancreonecrosis. It turned out that early antioxidant therapy with use of reamberin improves treatment results in case of pancreonecrosis.