

УДК 616.37-002.1-008.6-089

Куделич О.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Kudelich O.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Синдром эндогенной интоксикации и возможность его коррекции при тяжелом остром панкреатите

The syndrome of endogenous intoxication and the possibility  
of its correction in severe acute pancreatitis

---

### Резюме

---

Проанализировано лечение 53 пациентов с тяжелым острым панкреатитом. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на 2 группы: контрольная (26 пациентов, получавших традиционное комплексное лечение) и основная (27 пациентов, дополнительно получавших лекарственное средство «Реогемин»).

Изучено влияние полиионного раствора, содержащего янтарную кислоту, – Реогемина – на динамику показателей свободнорадикального окисления, активности ферментов антиоксидантной системы, окислительной модификации белков, эндогенной интоксикации (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6), ферментов цитолиза – АЛТ, АСАТ и ЛДГ у пациентов с тяжелым острым панкреатитом.

Применение препарата «Реогемин» в комплексном лечении больных острым панкреатитом способствует снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления и ликвидации эндогенной интоксикации. Разработанный способ лечения тяжелого острого панкреатита приводит к уменьшению количества гнойно-септических осложнений на 11,7%, снижению летальности на 7,8%, сокращению продолжительности пребывания в стационаре на  $2,42 \pm 0,35$  койко-дня.

**Ключевые слова:** тяжелый острый панкреатит, эндогенная интоксикация, окислительная модификация белков.

---

### Resume

---

The treatment analysis of 53 patients with severe acute pancreatitis has been carried out. Depending on treatment the patients were divided into two groups. The control group (n=26) received a conventional complex treatment and the main group (n=27) received additionally the drug Reogemin.

Influence of Reogemin, the polyionic solution, containing succinic acid, on the levels of free-radical oxidation, activity of antioxidant enzymes, oxidative modification of proteins, endogenous intoxication (TNF- $\alpha$ , IL-6), cytolytic enzymes – ALT, AST and LDH in the blood serum of patients with severe acute pancreatitis has been studied.

Application of the preparation Reogemin in the complex treatment of severe acute pancreatitis promotes a decreased intensity of free-radical processes and liquidation of endogenous intoxication in patients with severe acute pancreatitis.

The developed method of treatment of severe acute pancreatitis leads to decreased number of purulent septic complications by 11.7%, and reduction of fatality by 7.8%. It also became possible to shorten the period of the patient's stay in hospital for  $2,42 \pm 0,35$  days.

**Keywords:** severe acute pancreatitis, endogenous intoxication, oxidative modification of proteins.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее сложных проблем неотложной абдоминальной хирургии по-прежнему остается лечение острого панкреатита (ОП). Летальность при его тяжелых формах сохраняется в пределах 30% [17, 19].

Обсуждая развитие острого панкреатита с позиции клиницистов следует отметить, что большинство пациентов (75–85%) независимо от этиологии страдают отечной формой, которая не представляет серьезной проблемы ни в диагностическом, ни в лечебном отношении [20]. Отечная форма острого панкреатита характеризуется abortивным течением и разрешается на протяжении 48–72 ч под воздействием комплексной консервативной терапии. При этой форме уже с первых суток развивается клиника выраженной эндогенной интоксикации, средствами прижизненной визуализации выявляется дезорганизация структуры поджелудочной железы, а лавинообразное освобождение пула провоспалительных цитокинов проявляется синдромом системного воспалительного ответа с последующей дисфункцией различных органов и полиорганной недостаточностью уже в ближайшие сутки от начала заболевания [6, 8].

С патогенетической точки зрения синдром полиорганной недостаточности (СПОН) обусловлен тяжелой эндогенной интоксикацией, связанной с цитокинемией, накоплением промежуточных и конечных продуктов протеолиза, окислительной модификации белков, а также токсических метаболитов перекисного окисления липидов и гиперферментемией. Эти токсические субстраты способны оказывать прямое повреждающее действие на клеточные мембраны, разрушая клетки и ткани различных органов. Генерализованные расстройства микроциркуляции – причина местной тканевой гипоксии, которая, в свою очередь, ведет к накоплению высокотоксичных продуктов неполного окисления [3]. Важная роль тканевой гипоксии в развитии острого панкреатита подтверждена также клиническими и экспериментальными исследованиями с помощью прижизненной прямой оксиметрии [2]. J. Peter и D. Van Slyke еще в 1932 г. описали тканевую (гистотоксическую) гипоксию, которая считалась результатом токсического разобщения клеточного метаболизма из-за блокады ряда ферментов дыхательной цепи. В таких случаях недостаточное обеспечение тканей кислородом связано с невозможностью утилизации его в клеточном метаболическом цикле вследствие ингибирования I комплекса дыхательной цепи митохондрий, который более 90% кислорода использует для синтеза АТФ [1]. Возникающий вследствие гипоксии энергетический дефицит клеток различных органов логично расценивать как еще один и, воз-

В 15–20% наблюдений развитие острого панкреатита в самом начале отличается своей тяжестью и носит деструктивный характер [16, 24].

можно, главный механизм формирования СПОН при тяжелом остром панкреатите. Этот новый аргумент, объясняющий высокую частоту развития СПОН в качестве непосредственной причины смерти при данной патологии, может стать ключевым, поскольку он раскрывает направление поиска рациональной формы компенсации (и/или предотвращения) критического состояния. Достаточно вспомнить, что в подобных условиях биоэнергетика клетки поддерживается независимым от гипоксии II комплексом дыхательной цепи (сукцинат: хинон-оксиредуктаза) на внутренней мембране митохондрий. Процесс превращения янтарной в фумаровую кислоту становится основным источником электронов для формирования разности трансмембранного потенциала и последующего синтеза АТФ [1, 5].

Применение современных средств экстракорпоральной детоксикации при остром панкреатите не всегда предотвращает полиорганную дисфункцию и неблагоприятный исход. Поэтому для снижения повреждающих эффектов эндогенной интоксикации важно не только устранять источник и циркулирующие токсины, но и увеличивать компенсаторные возможности органов-мишеней. Это обосновывает смысл и полезность включения энергопротекторных средств для их целенаправленной защиты, устранению клеточного энергодефицита и предупреждению СПОН.

Впервые целенаправленно исследовано влияние нового энерготропного инфузионного средства отечественного производства Реогемин на различные компоненты эндогенной интоксикации при ОП. Этот новый полиионный раствор, разработанный белорусскими учеными, недавно разрешен к применению в клинической практике и начал выпускаться на ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов» (Беларусь). Регистрационный номер № 12/12/2047. Его основное действующее вещество – универсальный энерготропный интермедиат цикла Кребса – натрия сукцинат (в виде натрия сукцината 6-водного-3,00 г). Кроме того, в состав Реогемина входят натрия хлорид – 1,60 г, калия дигидрофосфат – 0,56 г, магний хлористый (в виде магния хлористого 6-водного) – 0,04 г, глюкоза (в виде глюкозы моногидрата или безводной) – 2,00 г, вода для инъекций – до 400 мл. Качественное отличие нового средства от подобных других заключается в том, что инфузионный раствор содержит калия дигидрофосфат, ионы калия присутствуют в виде однозамещенного фосфата, что обеспечивает наличие субстрата (фосфата) для наработки АТФ и 2, 3-дифосфороглицериновой кислоты, обеспечивающих поддержание кислородно-транспортной функции эритроцитов и отдачу кислорода тканям. Кроме того, наличие фосфатионов придает кровезамещающему раствору буферные свойства.

Реогемин уже начал применяться в клинической практике в качестве антигипоксического средства при острых интоксикациях различной этиологии. Однако эффективность его действия при остром тяжелом панкреатите ранее доказана не была.

## ■ ЦЕЛЬ

Определить влияние энергопротекторного средства Реогемин на состояние свободнорадикального окисления и на уровень эндогенной интоксикации при тяжелом остром панкреатите.

Мощность системы энергопродукции, использующей сукцинат, в сотни раз превосходит все ее другие биоэнергетические системы.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов комплексного лечения 53 пациентов с тяжелым острым панкреатитом, находившихся на лечении в 1-м хирургическом отделении и отделении интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации 10-й городской клинической больницы г. Минска. Исследование было проспективным и носило рандомизированный характер. Рандомизация проводилась по принципу «четный – нечетный»: госпитализированные пациенты с острым панкреатитом по четным числам месяца получали лечение по стандартной методике, а по нечетным – комплексное лечение острого панкреатита дополнялось внутривенными инфузиями раствора Реогемина по разработанной нами и утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции на метод (№ 112-1013 от 29.11.2013).

В исследуемой когорте мужчин было 27, женщин – 26, соотношение мужчин и женщин составило 1,04:1. Средний возраст ( $M \pm m$ ) пациентов –  $55,7 \pm 2,7$  года (95% ДИ: 50,4–61,1; min 25 лет, max 86 лет). Пациентов трудоспособного возраста было 30 (56,6%). Больные с острым панкреатитом поступали в стационар поздно, только 17 (32,1%) человек поступили в срок до 12 ч от начала заболевания. Первый приступ острого панкреатита выявлен у большинства пациентов – 40 (75,5%). Средняя длительность ( $M \pm m$ ) лечения в стационаре составила  $18,9 \pm 1,7$  суток (95% ДИ: 15,6–22,3 min 2, max 54).

Этиология острого панкреатита была следующей. Алкогольный панкреатит встретился в 19 наблюдениях (35,8%), билиарный – в 23 (43,4%), этиология острого панкреатита была не определена у 11 пациентов (20,8%). Анализ этиологических факторов при распределении больных по полу выявил четкое преобладание алкогольного генеза острого панкреатита среди мужчин – 59,3%, у женщин он составил 11,5%. Болезни желчного пузыря и желчных путей в качестве этиологических факторов ОП преобладали среди женщин – 61,5%, у мужчин они составили 25,9%.

Сопутствующая патология выявлена у 41 (77,4%) пациента. Характеристика сопутствующей патологии у пациентов с тяжелым острым панкреатитом представлена в табл. 1.

**Таблица 1**  
**Характеристика структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с тяжелым острым панкреатитом**

Сопутствующее заболевание	Количество наблюдений	Частота, %
Артериальная гипертензия	29	54,7
Ишемическая болезнь сердца	26	49,1
Гепатит	8	15,1
Сахарный диабет	7	13,2
Последствие ОНМК	3	5,7
Болезни органов дыхания	3	5,7
Мочекаменная болезнь	2	3,8
Ожирение	1	1,9
Миокардиодистрофия	1	1,9
Нет	12	22,6

Кроме того, у 27 (65,9%) пациентов имело место сочетание 2 и более сопутствующих заболеваний.

Тяжесть панкреатита оценивали по критериям шкалы Imrie – Glasgow, считая, что наличие 3 баллов и более характерно для тяжелого панкреатита с явлениями панкреонекроза. Учитывалась и прогностическая значимость этой шкалы, свидетельствующая о том, что дальнейшее увеличение числа баллов сопровождается развитием системных и внутрибрюшных осложнений [13, 18, 23]. По 3 балла по шкале Imrie было у 25, 4–5 баллов – у 22, 6 баллов – у 6 пациентов.

При наличии клинических признаков тяжелого острого панкреатита выполнялась компьютерная томография с контрастным усилением и оценкой по модифицированной шкале тяжести [10, 12]. Среднее значение ( $M \pm m$ ) КТ-индекса тяжести составило  $7,3 \pm 0,24$  (95% ДИ: 6,8–7,9; min 6, max 9). Пациенты с признаками тяжелого острого панкреатита согласно критериям Glasgow – Imrie и/или баллам Balthazar, а также пациенты с СПОН госпитализировались в отделение интенсивной терапии и реанимации.

На момент поступления и в динамике на 1-е, 3-и и 7-е сутки учитывали концентрацию амилазы, АСАТ, АЛАТ и ЛДГ в сыворотке крови. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню накопления вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Содержание МДА в гемолизатах крови проводили по методу T. Asakava и S. Matshita [11], состояние антиоксидантной системы (АОС) – по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД в гемолизатах крови определяли методом M. Nishikimi и соавт. [21] в модификации В.Н. Чумакова и Л.Ф. Осинской [9], активность каталазы – методом Н.С. Мамонтова и соавт. [7].

Для оценки выраженности окислительной модификации белков (ОМБ) в сыворотке крови определяли содержание битирозина. Флуоресценцию битирозина измеряли при  $\lambda_{\text{возб}} = 325$  нм,  $\lambda_{\text{исп}} = 416$  нм [14, 15, 22]. Интенсивность флуоресценции выражали в условных единицах. Измерения выполнены на спектрофлуориметре CM 2203 (ЗАО «Солар», Беларусь) на базе на базе НИЧ УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Для оценки эндогенной интоксикации и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф–Калифа [4], а также определяли концентрацию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Для определения провоспалительных цитокинов использовались тест-наборы на основе «сэндвич»-метода твердофазного иммуноферментного анализа с моноклональными антителами.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов производилась с помощью программы Statistica 10.0 «StatSoft Inc.» (USA) с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее выборочное,  $m$  – ошибка среднего. Для количественных нормально распределенных признаков оценку статистической достоверности проводили при помощи критерия Стьюдента ( $t$ ). Для сравнения двух групп по каче-

ственным бинарному признаку использовали  $\chi^2$  Пирсона. При отличном от нормального распределении признаков использовали непараметрические критерии. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 5% ( $p < 0,05$ ).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с задачами исследования были сформированы контрольная и основная группы. Контрольную группу составили 26 пациентов с острым панкреатитом, которым проводили комплексное лечение согласно принятым стандартам, основную группу – 27 пациентов, комплексное лечение которых было дополнено внутривенным введением раствора Реогемина согласно разработанной нами схеме (со скоростью до 90 капель в мин. в дозе 400 мл 2 раза в сут.). Распределение пациентов по полу, возрасту, длительностью заболевания, тяжести по шкале Imrie – Glasgow и модифицированной шкале тяжести Balthazar представлено в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам от начала заболевания до госпитализации, тяжести по шкале Imrie – Glasgow и модифицированной шкале тяжести Balthazar, что позволяло научно обоснованно сравнивать результаты их лечения при различных способах терапии.

У всех пациентов с острым панкреатитом тяжелого течения при поступлении наблюдался выраженный дисбаланс процессов свободнорадикального окисления (табл. 3). При поступлении содержание МДА в обеих группах было достоверно выше нормы (Mann – Whitney U-Test;  $p < 0,001$ ) и на протяжении всего периода лечения уровень этого показателя повышался. Однако у пациентов основной группы эта динамика была менее выраженной, и на 7-е сут. содержание МДА было меньше, чем в контрольной группе ( $1,48 \pm 0,14$  Мкмоль/мгHb versus  $1,67 \pm 0,14$  Мкмоль/мгHb, Mann – Whitney U-Test;  $p = 0,563$ ).

**Таблица 2**  
Распределение пациентов с острым панкреатитом по полу, возрасту, длительности заболевания, тяжести по шкале Imrie – Glasgow и модифицированной шкале тяжести Balthazar

Характеристика пациентов		Контрольная группа (n=26)	Основная группа (n=27)	P	Всего больных (n=53)
Возраст, лет	Среднее (min–max)	58,9 (27–86)	52,7 (25–86)	U=287 p=0,255	55,7 (25–86)
	медиана	61	50		56
Пол	Мужчины	11 (42,3%)	16 (59,3%)	$\chi^2=1,52$ p=0,217	27 (50,9%)
	Женщины	15 (57,7%)	11 (40,7%)		26 (49,1%)
Срок поступления, часы	Среднее (min–max)	37,2 (2–120)	52,2 (2–168)	U=292 p=0,291	44,8 (2–168)
	медиана	24	48		28
Тяжесть заболевания по шкале Imrie – Glasgow, баллы	Среднее (min–max)	4,2 (3–6)	3,6 (3–6)	U=254 p=0,065	3,9 (3–6)
	медиана	4	3		4
Модифицированный КТ-индекс тяжести Balthazar, баллы	Среднее (min–max)	7,56 (6–9)	7 (6–8)	U=28 p=0,250	7,28 (6–9)
	медиана	8	7		7

Таблица 3

Динамика показателей ПОЛ, ОМБ у пациентов с острым панкреатитом тяжелого течения при различных способах лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Клинические группы	При поступлении	1-е сут.	3-е сут.	7-е сут.
МДА, Мкмоль/мгНб	Норма	0,43±0,03	–	–	–
	Контрольная	1,37±0,07	1,50±0,09	1,41±0,06	1,67±0,14
	Основная	1,30±0,12	1,35±0,14	1,49±0,11	1,48±0,14
		U=0,0; p<0,001 U=0,0; p <sub>1</sub> <0,001 U=28,5; p <sub>2</sub> =0,470	U=21,0; p <sub>2</sub> =0,149	U=31,0; p <sub>2</sub> =0,630	U=30,0; p <sub>2</sub> =0,563
СОД, Ед/мг Нб	Норма	6,58±0,29	–	–	–
	Контрольная	5,37±0,46	5,31±0,31	4,97±0,35	4,80±0,47
	Основная	4,81±0,45	4,82±0,61	4,65±0,28	4,99±0,29
		U=33,0; p=0,039 U=22,0; p <sub>1</sub> =0,007 U=28,5; p <sub>2</sub> =0,289	U=37,5; p <sub>2</sub> =0,138	U=28,0; p <sub>2</sub> =0,441	U=15,0; p <sub>2</sub> =0,684
Каталаза, Мкмоль/ НО Мклхмин	Норма	9,99±0,06	–	–	–
	Контрольная	7,90±0,07	8,90±0,17	9,1±0,16	8,15±0,33
	Основная	8,17±0,41	8,37±0,23	7,36±0,14	7,30±0,45
		U=0,0; p<0,001 U=10,0; p <sub>1</sub> <0,001 U=23,5; p <sub>2</sub> =0,227	U=20,5; p <sub>2</sub> =0,081	U=0,0; p <sub>2</sub> =0,001	U=16,5; p <sub>2</sub> =0,182
Битирозин, усл. ед.	Норма	1,10 ± 0,05	–	–	–
	Контрольная	2,79±0,08	5,45±1,43	4,62±0,19	3,78±0,92
	Основная	2,56±0,26	4,58±0,54	3,73±1,23	3,29±1,99
		U=0,0; p=0,001 U=1,0; p <sub>1</sub> =0,001 U=25,0; p <sub>2</sub> =0,728	U=32,0; p <sub>2</sub> =1,0	U=9,0; p <sub>2</sub> =0,028	U=13,5; p <sub>2</sub> =0,175

Примечания:

p – достоверность различий между контрольной группой и нормальными значениями (Mann – Whitney U-Test);

p<sub>1</sub> – достоверность различий между основной группой и нормальными значениями (Mann – Whitney U-Test);

p<sub>2</sub> – достоверность различий между основной группой и аналогичными сутками контрольной группы (Mann – Whitney U-Test).

О выраженном проявлении оксидативного стресса при тяжелом остром панкреатите свидетельствовала и низкая активность составляющих антиоксидантной системы – СОД и каталазы. При поступлении содержание СОД в обеих группах было ниже нормальных значений (Mann – Whitney U-Test; p<0,05). На 1-е сут. от начала лечения в контрольной группе отмечалось дальнейшее снижение активности этого фермента, и на протяжении всего периода лечения активность СОД в этой группе оставалась сниженной. В основной группе на 1-е сут. снижения уровня СОД не наблюдалось. На 3-е сут. от начала лечения в этой группе отмечалось незначительное снижение активности фермента с 4,82±0,61 Ед/мгНб до 4,65±0,28 Ед/мгНб (критерий Wilcoxon, p>0,05), которое в дальнейшем сменялось ее ростом, и на 7-е сут. лечения активность СОД в основной группе была выше, чем в контрольной (4,80±0,48 Ед/мгНб versus 4,99±0,29 Ед/мгНб, Mann – Whitney U-Test; p=0,684).

Из табл. 3 следует, что в обеих группах активность каталазы при поступлении была достоверно ниже нормальных значений (Mann –

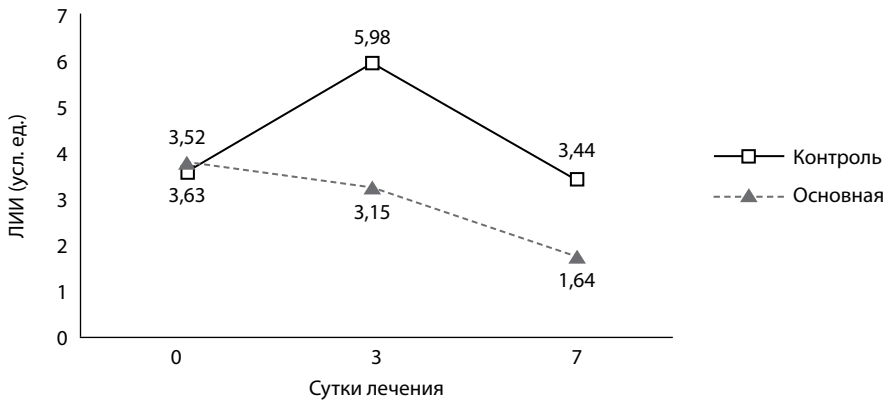
Whitney U-Test;  $p < 0,001$ ). В контрольной группе на протяжении трех суток от начала лечения наблюдалось повышение активности каталазы с  $7,90 \pm 0,07$  Мкмоль/НОМкл $\times$ мин до  $9,1 \pm 0,16$  Мкмоль/НОМкл $\times$ мин (критерий Wilcoxon,  $p = 0,012$ ). В дальнейшем в этой группе отмечалась отрицательная динамика со снижением активности фермента на 7-е сут. до  $8,15 \pm 0,33$  Мкмоль/НОМкл $\times$ мин. В основной группе повышение активности СОД наблюдалось только на 1-е сут. (с  $8,17 \pm 0,41$  Мкмоль/НОМкл $\times$ мин до  $8,37 \pm 0,23$  Мкмоль/НОМкл $\times$ мин; критерий Wilcoxon,  $p = 0,610$ ), и далее на протяжении всего периода лечения активность этого показателя незначительно снижалась. На 7-е сут. от начала лечения активность каталазы была достоверно ниже контрольных значений (Mann – Whitney U-Test;  $p < 0,001$ ), без существенной разницы между группами (Mann – Whitney U-Test;  $p = 0,182$ ).

Функциональная активность белковых структур – один из важнейших факторов, участвующих в регуляции клеточной активности. Измененные вследствие окислительной модификации белки легче подвергаются протеолизу с образованием пептидов средней молекулярной массы, которые являются одним из компонентов эндогенной интоксикации. Повышение уровня битирозина принято считать наиболее надежным маркером ОМБ. Как следует из табл. 3, при поступлении у всех пациентов с тяжелым течением острого панкреатита содержание битирозина было достоверно выше нормальных значений (Mann – Whitney U-Test;  $p = 0,001$ ). В обеих группах на 1-е сут. от начала лечения наблюдалось накопление битирозина, однако в контрольной группе эта отрицательная динамика была более выражена, чем в группе пациентов, которым комплексное лечение было дополнено внутривенными инфузиями Реогемина ( $5,45 \pm 1,43$  усл. ед. versus  $4,58 \pm 0,54$  усл. ед.; Mann – Whitney U-Test;  $p = 1,0$ ). На 3-е сут. в обеих группах наметилась тенденция к снижению накопления этого показателя ОМБ. К концу 7-х сут. от начала лечения содержание битирозина в основной группе было меньше, чем в контрольной ( $3,29 \pm 1,99$  усл. ед. versus  $3,78 \pm 0,92$  усл. ед. Mann – Whitney U-Test;  $p = 0,175$ ), но все же достоверно превышало нормальные значения (Mann – Whitney U-Test;  $p < 0,001$ ).

Одним из достоверных признаков синдрома эндогенной интоксикации при тяжелом остром панкреатите в обеих группах при поступлении явилось повышение ЛИИ в 2,4 раза выше нормальных значений (норма  $0,3–1,5$  усл. ед.). Динамика этого показателя представлена на рис. 1. У пациентов контрольной группы на 3-е сут. стандартный способ лечения не препятствовал прогрессированию эндогенной интоксикации, о чем свидетельствовало повышение ЛИИ с  $3,52 \pm 0,55$  усл. ед. до  $5,98 \pm 0,53$  усл. ед. (критерий Wilcoxon,  $p = 0,01$ ). В основной группе в этот же период наблюдалась обратная динамика процесса, на фоне лечения Реогеминном уровень ЛИИ снизился с  $3,63 \pm 0,25$  усл. ед. до  $3,15 \pm 0,23$  усл. ед. (критерий Wilcoxon,  $p = 0,121$ ).

Из графика на рис. 1 следует, что на 7-е сут. в контрольной группе наблюдалось снижение ЛИИ, тем не менее он все еще оставался выше нормальных значений. В основной группе в этот же период лечения ЛИИ был достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $1,64 \pm 0,29$  усл. ед. versus  $3,44 \pm 0,27$  усл. ед.; Mann – Whitney U-Test;  $p = 0,042$ ) и не отличался от нормы.

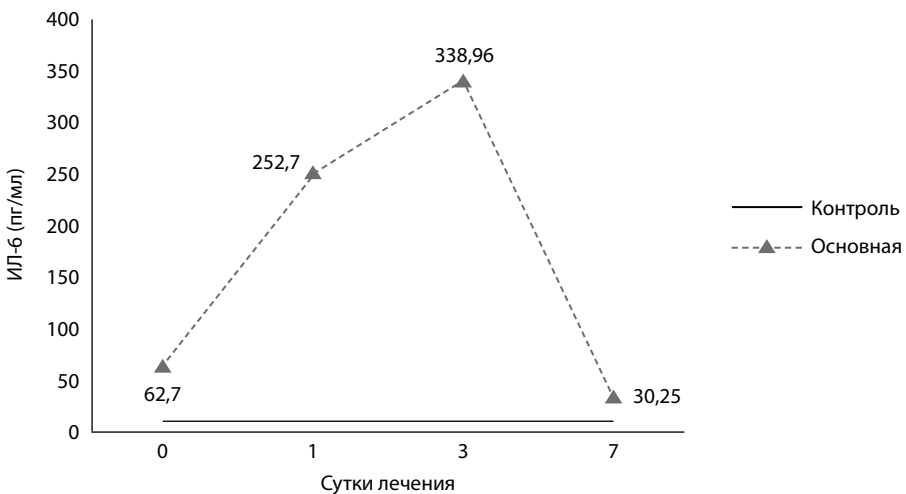




**Рис. 1. Динамика ЛПИИ в группах сравнения на 0,3 и 7-е сут. от начала лечения**

О ССВО и выраженном синдроме эндогенной интоксикации при тяжелом остром панкреатите свидетельствовало и высокое содержание провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в плазме пациентов основной группы при поступлении. Как представлено на рис. 2, уровень ИЛ-6 при поступлении превышал нормальные значения в 5,7 раза ( $62,7 \pm 9,09$  пг/мл versus  $11,19 \pm 4,68$  пг/мл; Mann – Whitney U-Test;  $p=0,004$ ). В дальнейшем, несмотря на проводимое комплексное лечение, отмечалось накопление этого цитокина, содержание которого на 3-е сут. достигло  $338,96 \pm 23,68$  пг/мл. С конца 3-х сут. от начала лечения Реогемином наблюдалось резкое снижение ИЛ-6 и на 7-е сут. его уровень составил  $30,25 \pm 7,58$  пг/мл (критерий Wilcoxon,  $p=0,003$ ), но тем не менее он оставался повышенным по сравнению с нормой (Mann – Whitney U-Test;  $p=0,0086$ ).

Динамика накопления ФНО- $\alpha$  в этой группе была менее выражена по сравнению с ИЛ-6 (рис. 3). При поступлении содержание ФНО- $\alpha$



**Рис. 2. Динамика ИЛ-6 в основной группе на 0, 1, 3 и 7 сут. от начала лечения**

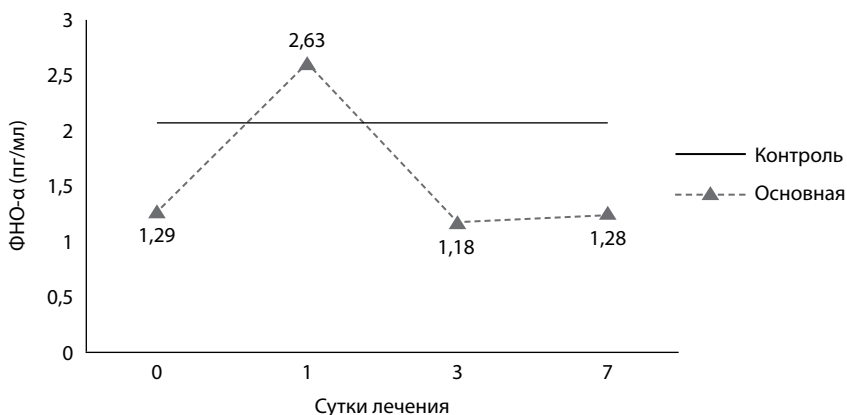


Рис. 3. Динамика ФНО-α в основной группе на 0, 1, 3 и 7-е сут. от начала лечения

было ниже нормальных значений (Mann – Whitney U-Test;  $p=0,079$ ). Однако уже на 1-е сут. отмечалось повышение этого маркера эндогенной интоксикации с  $1,29 \pm 0,39$  пг/мл до  $2,63 \pm 7,65$  пг/мл (критерий Wilcoxon,  $p=0,075$ ). К 3-м сут. от начала лечения уровень ФНО-α снизился до нормальных значений и на протяжении всего лечения его повышения не наблюдалось.

Одним из клинико-лабораторных признаков острого панкреатита в обеих группах явилось повышение уровня α-амилазы в 4,3–5 раза выше нормальных значений (табл. 4). В обеих группах на фоне проводимого лечения отмечалось достоверное снижение этого показателя (критерий Wilcoxon,  $p<0,05$ ), и на 7-е сут. активность амилазы не отличалась от контрольных значений.

Формирование синдрома эндогенной интоксикации сопровождалось нарушением функционально-метаболических параметров печени, что проявилось накоплением в крови «печеночных» ферментов цитолиза – АЛАТ, АСАТ и ЛДГ. Как следует из табл. 4, при поступлении у всех пациентов с тяжелым острым панкреатитом отмечалось увеличение содержания АЛАТ в сыворотке крови по сравнению с нормальными значениями. В обеих группах на фоне проводимого лечения наблюдалось снижение этого фермента. В основной группе уже к 3-м сут. уровень АЛАТ снизился с  $119,37 \pm 29,15$  Ед/л до  $58,23 \pm 13,73$  Ед/л (критерий Wilcoxon,  $p=0,006$ ). В контрольной группе достоверное снижение активности фермента произошло только к 7-м сут. ( $127,59 \pm 36,06$  Ед/л и  $58,79 \pm 12,77$  Ед/л, критерий Wilcoxon,  $p=0,035$ ). В основной группе на 7-е сут. уровень АСАТ был ниже, чем в контрольной группе ( $35,59 \pm 4,61$  ед/л. versus  $58,79 \pm 12,77$  Ед/л; Mann – Whitney U-Test;  $p=0,464$ ) и не отличался от нормальных значений.

Снижение активности АСАТ в основной группе происходило интенсивнее, и уже на 3-и сут. уровень этого фермента был достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $49,23 \pm 6,66$  Ед/л. versus  $101,09 \pm 9,43$  Ед/л; Mann – Whitney U-Test;  $p=0,039$ ) и не отличался от нормы.

Как следует из данных, представленных в табл. 4, содержание еще одного маркера цитолиза гепатоцитов – ЛДГ – при поступлении в обеих группах превышало нормальные значения в 3,7 раза. В кон-

Таблица 4

**Динамика активности амилазы, АСАТ, АЛАТ и ЛДГ в плазме крови пациентов с острым панкреатитом тяжелого течения при различных способах лечения (M±m)**

Показатель	Клинические группы	При поступлении	3-е сут.	7-е сут.
Амилаза, Ед/л	Норма	5–220		
	Контрольная	954,35±156,78	290,39±93,83	76,13±14,77
	Основная	1099,37±153,64	455,19±103,28	191,27±43,69
		U=30,5; p=0,413	U=22,1; p=0,012	U=14,3; p=0,118
АЛАТ, Ед/л	Норма	5–42	–	–
	Контрольная	127,59±36,06	74,95±18,01	58,79±12,77
	Основная	119,37±29,15	58,23±13,73	35,59±4,61
		U=27,4; p=0,651	U=19,1; p=0,310	U=18,1; p=0,464
АСАТ, Ед/л	Норма	5–37	–	–
	Контрольная	138,50±25,68	101,09±9,43	65,14±2,31
	Основная	141,67±34,19	49,23±6,66	35,95±2,59
		U=32,5; p=0,650	U=24,0; p=0,039	U=21,5; p=0,079
ЛДГ, Ед/л	Норма	0–248	–	–
	Контрольная	906,91±126,96	1074,00±170,20	700,80±127,53
	Основная	881,25±76,77	846,25±142,16	594,00±90,62
		U=20,0; p=0,851	U=35,0; p=0,492	U=17,0; p=0,463

Примечание: p – достоверность различий между основной группой и аналогичными сутками контрольной группы (Mann – Whitney U-Test).

трольной группе, несмотря на проводимое лечение, на протяжении трех сут. отмечался рост этого показателя с 906,91±126,96 Ед/л до 1074,00±170,20 Ед/л (критерий Wilcoxon, p=0,401) и лишь на 7-е сут. он снизился до 700,80±127,53 Ед/л. У пациентов основной группы на 3-и сут. от начала лечения дальнейшего повышения содержания ЛДГ по сравнению с уровнем его, отмеченным при поступлении, не выявлялось. В дальнейшем, на протяжении всего периода лечения, наблюдалась положительная динамика, и к 7-м сут. уровень ЛДГ достиг 594,00±90,62 Ед/л.

Общие результаты лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом выглядели следующим образом. Из 53 пациентов, включенных в исследование, оперативное вмешательство потребовалось выполнить у 16 пациентов (дренирование под УЗ- контролем, лапароскопия, дренирование брюшной полости и сальниковой сумки). Оперативная активность в основной группе с применением Реогемина составила 25,9%, в группе контроля этот показатель оказался выше – 34,6%. Гнойно-септические осложнения в основной группе развились у 1 (3,7%) пациента, а в контрольной – у 4 пациентов (15,4%). Данные осложнения потребовали выполнения традиционных открытых вмешательств: некрсеквестрэктомии, дренирования сальниковой сумки и брюшной полости. Летальность в контрольной группе составила 11,5%, а в основной – 3,7%. Применение Реогемина при тяжелом остром панкреатите позволило сократить длительность пребывания в стационаре на 2,42±0,35 койко-дня (20,12±2,48 койко-дня в контрольной группе и 17,70±2,13 койко-дня в основной группе; Mann – Whitney U-Test; p=0,521).

## ■ ВЫВОДЫ

1. Включение Реогемина в комплексное лечение больных острым панкреатитом способствует уменьшению проявлений эндогенной интоксикации за счет более раннего снижения содержания продуктов свободнорадикального окисления, восстановления активности ферментативного звена антиоксидантной системы и устранения цитотоксических эффектов.
2. Разработанный и внедренный способ лечения тяжелого острого панкреатита способствует уменьшению количества гнойно-септических осложнений на 11,7%, снижению летальности на 7,8%, сокращению продолжительности пребывания в стационаре на  $2,42 \pm 0,35$  койко-дня при данном заболевании.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев, В.В. Клиническая фармакология Реамберина / В.В. Афанасьев. – СПб., 2005. – 44 с.
2. Жидков, А.В. Возможности применения прямой оксиметрии для оценки состояния поджелудочной железы при остром панкреатите в эксперименте / А.В. Жидков // Новости хирургии. – 2010. – Вып. 3 (18) – С. 9–16.
3. Зайко, Н.Н. Патологическая физиология / Н.Н. Зайко [и др.]. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006. – 635 с.
4. Калиф, Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическом значении / Я.Я. Каль-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–33.
5. Косинец, В.А. Влияние препарата «Реамберин», содержащего янтарную кислоту, на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец // Новости хирургии. – 2007. – Вып. 4 (15). – С. 8–15.
6. Куделич, О.А. Характер и особенности осложнений тяжелого острого панкреатита по результатам патоморфологических исследований / О.А. Куделич, Г.Г. Кондратенко, А.Ф. Пучков // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 296–305.
7. Мамонтова, Н.С. Активность каталазы при хроническом алкоголизме / Н.С. Мамонтова, Э.Н. Белобородова, Л.Н. Тюкалова // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1994. – Вып. 1. – С. 27–28.
8. Толстой, А.Д. Шок при остром панкреатите / А.Д. Толстой. – СПб.: Изд-во «Скиф», 2004. – 64 с.
9. Чумаков, В.Н. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В.Н. Чумаков, Л.Ф. Осинская // Вопросы медицинской химии. – 1977. – Т. 27, № 5. – С. 712–715.
10. Mortelet, K.J. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome / K.J. Mortelet [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2004. – № 183. – P. 1261–1265.
11. Asakava, T. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakava, S. Matsushita // Lipids. – 1980. – Vol. 15, No. 3. – P. 137–140.
12. Balthazar, E.J. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis / E.J. Balthazar [et al.] // Radiology. – 1990. – No. 174. – P. 331–336.
13. Barreto, S. Comparison of Apache II and Imrie scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis / S. Barreto, J. Rodrigues // World J. Emerg Surg. – 2007. – Vol. 2, No. 33.
14. Davies, K.J. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects / K.J. Davies // J. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 262, No. 19. – P. 9895–9901.
15. Dean, R.T. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation / R.T. Dean // J. Biochem. – 1997. – Vol. 1, No.354. – P. 1–18.

16. Ellis, M. Acute pancreatitis and the influence of socioeconomic deprivation / M. Ellis, J. French, RM. Charnley // *Br. J. Surg.*, 2009. – Vol. 96. – P. 74–80.
17. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / *Pancreatology*, 2013. – Vol. 13. – P. 1–15.
18. Imrie, C.W. A single centre double blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis / C.W. Imrie [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 1978. – Vol. 65, № 2. – P. 337–341.
19. Gomatos, I. Prognostic markers in acute pancreatitis / I. Gomatos // *Expert Rev. Mol Diagn.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 333–346.
20. Julia Mayerle, Verena Hlouschek, Markus M Lerch. Current management of acute pancreatitis. *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology*. – 2005. – Vol. 2, No. 10. – P. 473–483.
21. Nishikimi, M.N. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen / M.N. Nishikimi, R. Appaji, K. Yagi // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* – 1971. – Vol. 46, No. 2. – P. 849–854.
22. Stepuro, I. Bioorganicheskaya khimiya / I. Stepuro // *Bioorganic Chemistry*. – 1975. – Vol. 6. – P. 821–827.
23. Taylor, S. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis / S. Taylor [et al.] // *Am J. Surg.* – 2005. – Vol. 189. – P. 219–222.
24. Yadav, D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A.B. Lowenfels // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. – P. 1252–1261.

---

Поступила в редакцию 19.06.2014

Контакты

e-mail: kudelichsurg@gmail.com

(Куделич Олег Аркадьевич – аспирант 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета)