

Ремаксол в коррекции функциональных расстройств печени при остром билиарном панкреатите

А. П. ВЛАСОВ¹, Т. А. МУРАТОВА¹, О. Ю. РУБЦОВ¹, П. А. ВЛАСОВ¹,
И. В. ПОТЯНОВА², С. А. ТУРЫГИНА², С. В. ТИНГАЕВ¹

¹ Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Remaxol in Correction of Functional Hepatic Failure in Patients with Acute Biliary Pancreatitis

A. P. VLASOV, T. A. MURATOVA, O. YU. RUBTSOV, P. A. VLASOV, I. V. POTYANOVA, S. A. TURYGINA, S. V. TINGAEV

N. P. Ogarev Mordovian State University, Saransk

N. I. Pirogov Russia National Research Medical University, Moscow

Проведено клиничко-лабораторное исследование эффективности Ремаксолола у больных острым билиарным панкреатитом. Оценка проводилась в соответствии с рекомендованными показателями, а также по маркерам эндогенной интоксикации, интенсивности перекисного окисления липидов, активности ряда ферментов и по показателям гипоксии. Применение Ремаксолола в терапии острого билиарного панкреатита показало высокую результативность в коррекции (предупреждении прогрессирования) нарушений функционального состояния печени и расстройств гомеостаза в целом. Доказано, что в основе гепатопротекторного действия препарата лежит его способность уменьшать явления оксидативного стресса, подавлять избыточную фосфолипазную активность и уменьшать явления общей гипоксии.

Ключевые слова: билиарный панкреатит, печень, Ремаксол, липиды, гипоксия.

The efficacy of Remaxol was studied in the treatment of patients with acute biliary pancreatitis under clinical and laboratory conditions by the recommended indices, as well as by the markers of endogenous intoxication, the intensity of lipid peroxidation, activity of some enzymes and indicators of hypoxia. The use of Remaxol in the treatment of acute biliary pancreatitis was highly resultant in correction (prevention of progression) of the functional hepatic failure and homeostatic disorders as a whole. It was demonstrated that the hepatoprotective effect of the drug was based on its ability to reduce oxidative stress, to inhibit excessive phospholipase activity and to alleviate the signs of general hypoxia.

Key words: biliary pancreatitis, liver, Remaxol, lipids, hypoxia.

Введение

Проблема лечения острого панкреатита в медицине сохраняет свою актуальность. Количество больных этой тяжёлой патологией в отделениях неотложной абдоминальной хирургии составляет до 30% [1, 2]. Особо трудными представляются случаи лечения сочетанных поражений билиарного тракта (билиарный панкреатит) [3, 4]. В основе развития билиарного панкреатита лежит тесная топографо-анатомическая и функциональная связь между общим жёлчным протоком и главным протоком поджелудочной железы. Как следствие, в патологический процесс включается печень, что вносит негативный вклад в патогенез заболевания [5–7], вызывая или потенцируя различные гомеостатические расстройства [8, 9]. В связи с этим большое значение в лечении билиарного панкреатита приобретает включение

в схемы терапии препаратов, направленных на оптимизацию функционального состояния печени, таких как Ремаксол (ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), который обладает доказанной гепатотропной активностью [10].

Цель работы: оценить эффективность включения в схему терапии острого билиарного панкреатита препарата Ремаксол.

Материал и методы

В исследование были включены 50 больных билиарным панкреатитом, находившиеся на лечении в Клинике факультетской хирургии Республиканской клинической больницы № 3 г. Саранска в период с 2001 по 2005 год.

Критерии отбора пациентов для исследования:

- наличие заключения клинических, лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих достоверно диагностировать острый билиарный панкреатит;
- длительность заболевания не более 48 ч на момент поступления.

Критерии исключения:

- возраст моложе 20 лет и старше 70 лет;
- длительность заболевания более 48 ч;
- проведение хирургической операции по экстренным или срочным показаниям;

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 430005, Саранск, ул. Большевикская, д. 68. Мордовский государственный университет

Таблица 1. Показатели функциональной активности печени при остром билиарном панкреатите на фоне применения Ремаксолола

Показатель	Группа	Норма	При поступлении	Сроки наблюдения, сутки				
				1-е	2-е	4-е	6-е	10-е
АлТ, МЕ/л	I	17,87±1,23	23,73±2,47	31,32±5,63	41,32±2,53*	42,95±3,14*	32,94±1,72*	20,72±2,14
	II		25,57±2,71	28,63±4,10	26,87±3,72	22,65±4,45	19,93±1,10	15,57±0,69
АсТ, МЕ/л	I	22,59±1,63	33,01±3,55	35,67±6,91	48,64±2,22*	55,16±4,58*	47,97±4,40*	29,56±3,37
	II		32,97±4,43	32,68±5,71	28,80±3,18	26,65±4,14	25,23±3,24	21,66±1,58
Коэффициент де Ритиса	I	1,28±0,05	0,82±0,02	1,08±0,05	1,21±0,03	1,28±0,03	1,52±0,07*	1,43±0,02
	II		0,73±0,01	1,09±0,03	1,06±0,04	1,27±0,06	1,37±0,02	1,25±0,03
Мочевина, ммоль/л	I	5,92±0,24	7,01±0,45	7,60±0,37	7,27±0,04	7,89±0,28	7,47±0,06	6,77±0,16
	II		6,66±0,29	6,97±0,35	6,44±0,03	5,85±0,02	6,80±0,06	5,07±0,05
Креатинин, ммоль/л	I	76,63±4,24	83,85±4,55	92,65±3,36	118,09±2,74*	161,60±5,73*	117,44±6,06*	97,45±5,00
	II		100,97±5,59	89,74±2,69	98,92±2,62	90,42±4,88	79,62±1,72	77,46±3,52
Общий билирубин, мкмоль/л	I	17,14±0,62	19,21±0,78	22,17±2,31	32,75±0,75*	33,43±1,12*	26,42±0,98*	18,29±0,52
	II		19,76±0,25	19,02±1,65	20,92±0,86	18,00±0,64	15,04±0,49	14,67±0,38

Примечание. Здесь и далее: * — значения достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, жирный шрифт — достоверность по отношению к контролю.

— наличие тяжёлой сочетанной патологии.

Пациенты были информированы о целях, дизайне и ожидаемых результатах исследования и дали письменное согласие на участие в нём.

Пациенты группы сравнения (I) ($n=25$) согласно стандартам лечения данной патологии получали традиционную комплексную терапию, которая включала антибактериальный, инфузионный, спазмолитический, обезболивающий, десенсибилизирующий компоненты, а также ингибиторы ферментов.

Пациенты основной группы ($n=25$) (II) дополнительно к основной схеме терапии получали инфузии Ремаксолола (ежедневно, внутривенно капельно в суточной дозе 400,0 мл).

В контрольную группу вошло 40 здоровых лиц (добровольцев) обоего пола в возрасте от 20 до 60 лет (определение показателей нормы).

При поступлении в хирургическую клинику у пациентов проводили рутинные клинические, лабораторные и инструментальные исследования (УЗИ печени, жёлчного пузыря, поджелудочной железы и селезёнки, рентгенография брюшной полости, ЭКГ).

Дополнительно были изучены: показатели содержания продуктов эндогенной интоксикации, выраженности перекисного окисления липидов, активности ряда ферментов и содержания маркёров гипоксии. Контрольные этапы наблюдения: 1-, 2-, 4-, 6- и 10-е сутки.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия «t» Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую выборочной совокупности (M), ошибку средней арифметической (m). Определяли достоверность различия по отношению к исходному или контрольному значению (p), корреляционные связи между различными показателями по коэффициенту корреляции.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у пациентов, получивших стандартную схему лечения, определялись признаки развития значительной патологической трансформации гомеостаза, сопровождающиеся возникновением синдрома эндогенной интоксикации, нарушениями липидного метаболизма в виде активизации свободно-радикальных процессов окисления липидов и резкого повышения активности фосфолипаз, а также развитием общей гипоксии. В то же время у пациентов, получивших Ремаксолол, не было отме-

чено статистически значимых патологических изменений функции печени в течение всего срока наблюдения (табл. 1).

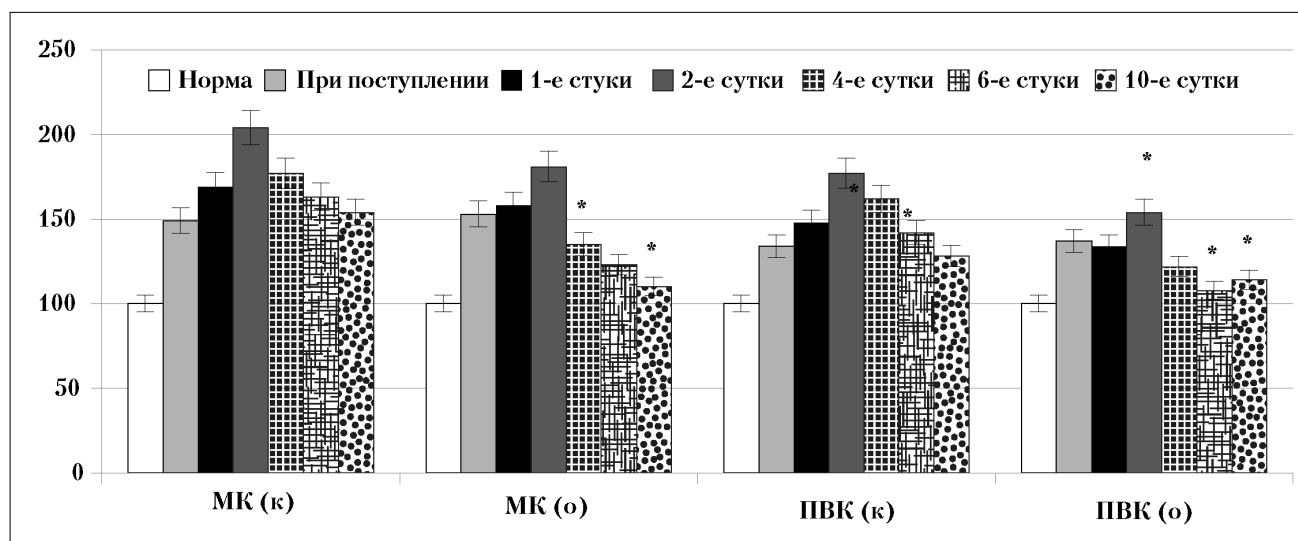
Одним из важнейших компонентов расстройств гомеостаза является депрессия функциональной активности печени. В силу того что при остром билиарном панкреатите расстройство функционального состояния печени во многом связано с избыточной активностью процессов-эффекторов — липопероксидацией и гипоксией, то становится очевидной целесообразность использования Ремаксолола, обладающего способностью уменьшать интенсивность этих процессов.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов, получивших стандартную схему лечения, определялись признаки развития значительной патологической трансформации гомеостаза, сопровождающиеся возникновением синдрома эндогенной интоксикации, нарушениями липидного метаболизма в виде активизации свободно-радикальных процессов окисления липидов и резкого повышения активности фосфолипаз, а также развитием общей гипоксии. В то же время у пациентов, получивших Ремаксолол, не было отмечено статистически значимых патологических изменений функции печени в течение всего срока наблюдения (табл. 1).

Следует отметить, что в пределах нормы были показатели, характеризующие как эффективность пигментного и азотистого обмена, так и активность трансаминаз. Исследование синдрома эндогенной интоксикации при остром билиарном панкреатите на фоне применения Ремаксолола показало, что включение препарата в комплексное лечение высокоэффективно в коррекции выраженности интоксикационного синдрома. Достоверные положительные изменения исследуемых показателей регистрировались со вторых-четвертых суток терапии. Так, уровень молекул средней массы (МСМ) — $\lambda=254$ нм —

Таблица 2. Показатели эндогенной интоксикации при использовании Ремаксолола в комплексной терапии острого билиарного панкреатита ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Норма	При поступлении	Сроки наблюдения, сутки				
				1-е	2-е	4-е	6-е	10-е
МСМ ($\lambda=254$ нм), усл. ед.	I	246,92±9,65	421,65±7,18*	408,01±11,01*	384,04±13,82*	341,45±11,19*	319,05±12,17*	290,94±11,55*
	II		417,80±12,27*	407,80±13,73*	348,13±11,36*	280,33±13,43*	282,43±11,89*	254,92±10,26
МСМ ($\lambda=280$ нм), усл. ед.	I	327,25±10,46	496,36±12,03*	475,07±10,98*	413,77±12,98*	423,29±17,92*	365,27±15,41	338,64±12,37
	II		501,45±9,66*	461,00±12,12*	397,79±15,30*	343,69±12,02	336,44±15,62	339,10±13,65
ОКА, г/л	I	52,58±0,63	48,64±0,55*	40,17±1,01*	35,34±0,71*	37,96±0,62*	43,67±0,77*	47,08±0,23*
	II		45,42±0,55*	38,73±0,61*	37,99±0,54*	41,38±0,79*	47,25±0,44*	50,27±2,35
ЭКА, г/л	I	48,36±0,50	32,49±0,56*	26,34±0,54*	24,50±0,68*	26,83±0,87*	33,30±0,38*	36,91±0,33*
	II		32,58±0,50*	25,97±0,79*	28,04±0,57*	31,11±0,59*	38,29±0,46*	42,97±2,32*
РСА, усл. ед.	I	0,910±0,010	0,700±0,012*	0,700±0,009*	0,680±0,013*	0,700±0,019*	0,710±0,013*	0,729±0,005*
	II		0,710±0,014*	0,640±0,018*	0,700±0,015*	0,780±0,017*	0,801±0,010*	0,853±0,004*
ИТ, усл. ед.	I	0,090±0,020	0,470±0,030*	0,490±0,022*	0,460±0,021*	0,390±0,019*	0,360±0,015*	0,361±0,013*
	II		0,500±0,027*	0,540±0,032*	0,360±0,014*	0,330±0,010*	0,290±0,018*	0,176±0,004*



Показатели гипоксии в плазме крови при остром билиарном панкреатите на фоне раннего применения Ремаксолола.

* — достоверность относительно контроля при $p < 0,05$.

был ниже контрольного на 11,5—17,9% ($p < 0,05$), МСМ ($\lambda=280$ нм) — на 7,9—18,8% ($p < 0,05$). Индекс токсичности плазмы (ИТ) снижался относительно контроля на 15,4—51,2% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) и резерв его связывания (РСА) возрастали по сравнению с контрольной группой на 14,4—16,4 и 11,4—17,0% ($p < 0,05$) соответственно. Повышалась и общая концентрация альбумина (ОКА). На конечном этапе динамического наблюдения в отличие от контроля ряд показателей достигал нормальных значений. Полученные результаты могут свидетельствовать не только о снижении поступления токсинов в кровоток, но и о повышении эффективности их утилизации, косвенно указывая, в частности, на адекватную функциональную активность печени.

Использование Ремаксолола в терапии острого билиарного панкреатита показало высокую эффективность в сравнении с контролем в коррек-

ции выраженности патологических нарушений липидного метаболизма, что проявилось в снижении выраженности процессов перекисного окисления липидов в виде уменьшения содержания диеновых и триеновых конъюгатов в плазме крови на 16,8—28,4 и 16,0—32,4% ($p < 0,05$) соответственно, а также уровня ТБК-активных продуктов — на 17,6—32,1% ($p < 0,05$).

Нами установлен фосфолипазодепрессивный эффект препарата, который является весьма значимым в лечении острого билиарного панкреатита. Так, зарегистрировано существенное снижение активности фосфолипазы A_2 на 37,0—63,6% ($p < 0,05$). Способность Ремаксолола корректировать нарушения липидного обмена, безусловно, играла важную роль в снижении выраженности интоксикационного синдрома и феномена системной мембранодеструкции, предупреждая мембранные клеточные повреждения органов, в том числе печени.

Отметим, что на фоне применения Ремаксолола регистрировали снижение в плазме крови содержания молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот на 23,6—28,4 и 11,1—24,6% ($p < 0,05$) соответственно и уменьшение индекса гипоксии — на 8,7—11,0% ($p < 0,05$), что свидетельствовало о быстрой и эффективной коррекции гипоксии на фоне применения Ремаксолола (рисунок).

Заключение

Таким образом, применение Ремаксолола в терапии острого билиарного панкреатита показало

высокую результативность в коррекции (предупреждении прогрессирования) нарушений функционального состояния печени и расстройств гомеостаза в целом. Доказано, что в основе гепатопротекторного действия препарата лежит его способность уменьшать явления оксидативного стресса, подавлять избыточную фосфолипазную активность, уменьшать явления общей гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Багненко С.Ф., Курьгин А.А., Синенченко Г.И.* Хирургическая панкреатология. СПб.: Речь, 2009. / Vagnenko S.F., Kurygin A.A., Sinenchenko G.I. Hirurgicheskaja pankreatologija. SPb.: Rech', 2009. [in Russian]
2. *Кукош М.В., Власов А.П.* Острый холецистит. М.: Наука, 2009. / Kukosh M.V., Vlasov A.P. Ostryj holecistit. M.: Nauka, 2009. [in Russian]
3. *Гальперин Э.И., Ветшев П.С.* Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар, 2009. / Gal'perin Je.I., Vetshev P.S. Rukovodstvo po hirurgii zhelchnyh putej. M.: Vidar, 2009. [in Russian]
4. *Чарышкин А.Л., Мидленко О.В., Мидленко И.И., Шеголев В.Ю., Смолькина А.В.* Малоинвазивное хирургическое лечение острого холецистопанкреатита у пациентов старше 60 лет. Саратовский науч.-мед. журн 2008; 3: 118—120. / Charyshkin A.L., Midlenko O.V., Midlenko I.I., Shhegolev V.Ju., Smol'kina A.V. Maloinvazivnoe hirurgicheskoe lechenie ostrogo holecistopankreatita u pacientov starshe 60 let. Saratovskij nauch.-med zhurn 2008; 3: 118—120. [in Russian]
5. *Генинг Т.П., Белозёрова Л.А.* Система перекисного окисления липидов — антиоксидантная система эритроцитов и тканей печени в условиях хронического токсического гепатита и их коррекция аскорбиновой кислотой. Вест нов мед технол 2005, 2: XII: 56—58. / Gening T.P., Belozorova L.A. Sistema perekisnogo okislenija lipidov — antioksidantnaja sistema jeritroцитов i tkaney pecheni v uslovijah hronicheskogo toksicheskogo gepatita i ih korrekcija askorbinovoj kislotoj. Vest nov med tehnol 2005, 2: XII: 56—58. [in Russian]
6. *Ковальская И. А.* Функциональная недостаточность печени при остром панкреатите. Вісник морської мед 2001; 2: 22—25.
7. *Batra H.S., Kumar A., Saha T.K.* Comparative study of serum amylase and lipase in acute pancreatitis patients. Indian J Clin Biochem 2015; 30: Iss 2: 230—233.
8. *Koh Y.Y., Jeon W.K., Cho Y.K. et al.* The effect of intestinal permeability and endotoxemia on the prognosis of acute pancreatitis. Gut Liver 2012; 6: Iss 4: 505—511.
9. *Rau B., Bothe A., Beger H.D.* Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patients characteristics and outcome in a 19-year single center series. Surg 2005; 138: 28—39.
10. *Коваленко Л.А., Петров А.Ю., Суханов Д.С., Саватеева, Т. Н., Романицов, М. Г.* Ремаксол — препарат для восстановления системы антиоксидантной защиты при поражении печени циклофосфаном в эксперименте. Экспер клин фармакол 2011; 1: 74: 32—35. / Kovalenko L.A., Petrov A.Ju., Suhanov D.S., Savateeva, T. N., Romancov, M. G., Remaksol — preparat dlja vosstanovlenija sistemy antioksidantnoj zashhity pri porazhenii pecheni ciklofosfanom v jeksperimente. Jeksper klin farmakol 2011; 1: 74: 32—35. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Власов Алексей Петрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

Муратова Татьяна Александровна — к. м. н. ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

Рубцов Олег Юрьевич — д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

Власов Павел Алексеевич — к. м. н. ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

Потянова Ирина Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Турыгина Светлана Анатольевна — к. б. н., доцент кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Тингаев Сергей Викторович — аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»