КВАНТОВО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ НА РАННИХ СТАДИЯХ

Власов А.П.¹, Морозова М.М.¹, Аль-Кубайси Ш.С.¹, Васильев В.В.¹, Шейранов Н.С.¹, Худайберенова Г.Д.¹, Мохаммед Д.С.¹

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Проведено клиническое исследование 47 больных острым панкреатитом тяжелой степени, разделенных на 4 группы: I группа (n=19) – больные острым панкреатитом тяжелой формы на фоне традиционной терапии при продолжительности менее 2 суток; II группа (n=16) – аналогична I группе, но при продолжительности патологии более 2 суток; III группа (n=17) – аналогична I, но дополнительно в общее лечение включена квантово-метаболическая терапия, IV группа (n=15) – аналогична III группе, но продолжительность заболевания составляла более 2 суток. Для сравнения с нормой обследованы здоровые индивидуумы (n=15) обоих полов в возрасте от 25 до 60 лет. Оценены функциональное состояние (активность аланинаминотрансферазы, мочевины), интенсивность процессов перекисного окисления мембранных липидов (диеновые конъюгаты, продукты тиобарбитуровых кислот) и состояние системы гемостаза (реакционное время и коагуляционный индекс) в плазме крови. Установлено, что острый панкреатит тяжелой формы сопровождается синдромом печеночной дисфункции, активацией процессов перекисного окисления липидов, гемостатическими расстройствами (гиперкоагуляция и гипофибринолиз) на ранних сроках, которые сопряжены с продолжительностью патологии. Данные изменения зарегистрированы выше при давности патологии более 2 суток. Включение в лечение лазерной терапии и ремаксола приводит к восстановлению функционального статуса печени, угнетению перекисного окисления липидов и уменьшению гемостатических нарушений.

Ключевые слова: панкреатит, гемостаз, перекисное окисление липидов, квантовая терапия, ремаксол.

QUANTUM-METABOLIC THERAPY IN THE CORRECTION OF DISORDERS OF HOMEOSTASIS IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS AT EARLY STAGES

Vlasov A.P.¹, Morozova M.M.¹, Al-Kubaysi S.S.¹, Vasilev V.V.¹, Sheyranov N.S.¹, Khudayberanova G.D.¹, Mokhammed D.S.¹

¹National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

A clinical study of 47 patients with acute severe pancreatitis was conducted, whom were divided into 4 groups: group I (n = 19) - patients were on the background of traditional therapy with a duration of pathology less than 2 days; group II (n = 16) is similar to the first group, but the pathology duration was more than 2 days; Group III (n = 17) is similar to the first, but the general treatment included quantum metabolic therapy (laser therapy and Remaxol), group IV (n = 15) is similar to the third, but the duration of the disease was more than 2 days. For comparison with the norm, healthy individuals (n = 15) of both sexes and age from 25 to 60 years were examined. The functional status (aspartate aminotransferase activity, urea), the intensity of membrane lipid peroxidation processes (diene conjugates, thiobarbituric acid products), and the state of the hemostasis system (reaction time and coagulation index) in blood plasma were evaluated. It has been established that acute severe pancreatitis is accompanied by hepatic dysfunction syndrome, activation of lipid peroxidation processes, hemostatic disorders (hypercoagulation and hypofibrinolysis) in the early stages associated with the duration of the pathology. These changes were recorded above when the pathology was more than 2 days. Inclusion of laser therapy and Remaxol in the treatment leads to the restoration of the functional status of the liver, inhibition of lipid peroxidation and reduction of hemostatic disorders.

Keywords: pancreatitis, hemostasis, lipid peroxidation, Quantum therapy, Remaxol

В последние десятилетия одной из актуальных патологий органов брюшной полости в структуре неотложной хирургии является острый панкреатит (ОП) [1]. Это связано со многими причинами, в том числе с сохранением существенной частоты (3,9–21%) деструктивных форм данной патологии, высокой (20–30%) летальностью при них [2].

В патогенезе ОП участвует ряд факторов, таких как активация панкреатических энзимов, патологическое инициирование процессов перекисного окисления липидов, развитие эндогенной интоксикации и иных, которые ведут к поражению различных органов и вызывают их недостаточность необратимого характера и развитие фатальных осложнений [3].

Важным механизмом возникновения синдрома системного воспаления и развития полиорганной недостаточности при остром панкреатите являются гемостатические расстройства [4]. Установлено, что избыточный выброс провоспалительных медиаторов, продукция токсических субстанций, печеночная недостаточность вызывают активацию системы свертывания крови и ингибирование фибринолиза [5].

В настоящее время наблюдается активный поиск новых способов метаболической терапии острого панкреатита, особенно его тяжелых форм, с целью предотвращения прогрессирования заболевания и уменьшения развития осложнений [6].

Цель исследования. Оценить эффективность квантово-метаболической терапии в коррекции расстройств гомеостаза при остром панкреатите тяжелой формы в зависимости от его продолжительности.

Материал и методы исследования. Исследованы 67 больных острым панкреатитом тяжелой формы соответственно международным этическим ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice). Пациенты разделены на 4 группы: I (n=19) – давность острого панкреатита до 2 суток на фоне традиционной терапии; II группа (n=16) – продолжительность заболевания более 2 суток; III группа (n=17) – срок болезни меньше 2 суток на фоне комбинированного лечения с включением квантово-метаболической терапии; IV группа (n=15) – аналогична III группе, но с давностью болезни больше 2 суток.

Обследованию подлежали и здоровые индивидуумы (n=15) обоих полов в возрасте от 25 до 60 лет.

Больные рандомизированы с учетом возраста, пола, клинико-лабораторно-инструментальных методов и иных критериев. Интегральную оценку тяжести пациентов производили по шкале АРАСН II, сумма баллов которой составляла $14,2 \pm 2,36$ соответственно данным литературы, при количестве баллов 9 и больше состояние больных характеризуется как тяжелой степени [7].

Возраст больных составил $53,8 \pm 4,42$ года, мужчин было 41 (61,1%), женщин – 26 (38,9%). Пациентам I и II групп проводилось стандартное лечение, включающее инфузионный, антиферментный, обезболивающий, антибактериальный, спазмолитический компоненты. В III и IV группе больным, кроме указанного лечения, включали инфузии ремаксолола (ежедневно внутривенно капельно 400,0 мл) и лазеротерапию (в проекции

кубитальной вены по 15 минут аппаратом «Матрикс»).

Критерии включения в исследование: информированное согласие на участие в исследовании, наличие клинико-лабораторно-инструментальных данных, позволяющих верифицировать диагноз «острый панкреатит тяжелой степени»; возраст от 25 до 60 лет. Критерии исключения: возраст старше 61 лет и моложе 25 лет; наличие тяжелых сопутствующих патологий; применение каких-либо препаратов, влияющих на состояние гемостаза.

Контрольные сроки наблюдения – 1-е, 3-и, 5-е сутки.

В исследовании были применены следующие методы.

Оценку функционального состояния печени проводили по рутинным показателям, в частности по активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), мочевины в плазме крови.

Интенсивность процессов перекисного окисления мембранных липидов (ПОЛ) определена по уровню диеновых конъюгатов (ДК), ТБК-активных продуктов в плазме крови.

Состояние гемостаза оценено по значениям реактивного времени (РВ, R), коагуляционного индекса (КИ, CI) при помощи тромбэластографа TEG® 5000 Thrombelastograph® (USA).

Для статистической обработки полученных результатов исследования использовали программу Statistica 12,0 и Microsoft Excel 2013.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показало, что острый панкреатит тяжелой формы сопровождается выраженной печеночной дисфункцией, избыточной активностью перекисного окисления липидов и существенными нарушениями системы свертывания крови (табл. 1, 2, 3).

Выявлено, что на ранних сроках независимо от продолжительности патологии при традиционной терапии острого панкреатита тяжелой степени отмечаются выраженные нарушения функции печени. Это проявлялось в активизации цитолитических явлений, о чем свидетельствовало повышение активности аланинаминотрансферазы на всем протяжении наблюдения как в I, так и во II группе на 81,3–42,9% и 136,2–94,1% ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Показатели функционального состояния печени у больных острым панкреатитом тяжелой степени ($M \pm m$)

Показатель	Норма (n=15)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки		
			1-е	3-е	5-е
АЛТ, ед/л	36,18 $\pm 1,94$	I (n=19)	65,62 $\pm$ 2,74	51,71 $\pm$ 1,68	43,95 $\pm$ 0,61
		II (n=16)	85,46 $\pm$ 3,91 ¹	70,25 $\pm$ 3,06 ¹	54,37 $\pm$ 2,21 ¹
		III (n=17)	61,42 $\pm$ 2,77 ^{1,2}	45,34 $\pm$ 1,85 ^{1,2}	37,54 $\pm$ 1,82 ^{1,2}
		IV (n=15)	86,05 $\pm$ 3,68 ^{1,2,3}	59,42 $\pm$ 2,94 ^{1,2,3}	39,39 $\pm$ 1,25 ^{1,2,3}

Показатель	Норма (n=15)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки		
			1-е	3-е	5-е
Мочевина, ммоль/л	3,53 ±0,19	I (n=19)	13,69±2,69	9,65±1,26	6,25±0,29
		II (n=16)	16,83±2,97¹	13,92±1,45¹	9,22±0,43¹
		III (n=17)	13,78±2,45^{1,2}	7,34±1,27^{1,2}	4,08±0,19 ^{1,2}
		IV (n=15)	17,06±2,93^{1,2,3}	10,08±1,48^{1,2,3}	5,05±0,56 ^{1,2,3}

Примечание здесь и далее: жирный шрифт – достоверность отличия от значения нормы при $p<0,05$. ¹ – достоверность изменений показателей по отношению к данным I группы при $p<0,05$. ² – достоверность изменений показателей по отношению к данным II группы при $p<0,05$. ³ – достоверность изменений показателей по отношению к данным III группы при $p<0,05$.

Под влиянием стандартного лечения у больных острым панкреатитом тяжелой степени, давность заболевания которых составила менее 2 суток, уровень мочевины превышал нормальное значение на 1–5-е сутки на 287,8–173,3% ($p<0,05$). Во II группе пациентов, у которых продолжительность болезни была более 2 суток, содержание мочевины в плазме крови повышалось на 376,7–294,3% ($p<0,05$). Таким образом, исследованиями установлено, что при остром тяжелом панкреатите возникает функциональная недостаточность печени, которая оказалась значимее (на 44,0%) при давности патологии более 2 суток.

При включении в лечение лазеротерапии и ремаксоло в раннем периоде (первые 3 суток) больных острым тяжелым панкреатитом при продолжительности заболевания менее 2 суток наблюдалась положительная динамика изменения печеночных показателей. Активность АЛТ у пациентов ОП тяжелой степени при продолжительности менее 2 суток превосходила нормальную величину в первые трое суток на 65,5% ($p<0,05$). Однако уровень мочевины был повышенным на 107,9% ($p<0,05$) (рис.).

Отличия данных функционального состояния печени у больных III и IV групп от данных нормы, I и II групп. Обозначения: 3 гр/норм – отличие данных III группы от нормы; 3 гр/1 гр – отличие данных III группы от данных I группы; 3 гр/2 гр – отличие данных III группы от данных II группы; 4 гр/норм – отличие данных IV группы от нормы; 4 гр/1 гр – отличие данных IV группы от данных I группы; 4 гр/2 гр – отличие данных IV группы от данных II группы; 4 гр/3 гр – отличие данных IV группы от данных III группы

Следует отметить, что у пациентов IV группы, поступивших в клинику после 2 суток, на фоне комбинированной терапии значения АЛТ и мочевины были повышенными на 3-и сутки на 25,3 и 185,5% ($p<0,05$) соответственно, а к 5-м суткам приходили в норму.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность квантово-метаболической терапии при тяжелых формах острого панкреатита в коррекции печеночной дисфункции регистрировалась на ранних сроках вне зависимости от продолжительности патологии. Об этом свидетельствуют отличия значений АЛТ и мочевины в III и IV группах, которые были ниже значений I группы (на 18,1 и 23,9% ($p<0,05$) соответственно) и II группы (30,8 и 47,2% ($p<0,05$) соответственно) (рис.).

При изучении процессов перекисного окисления липидов у больных тяжелым острым панкреатитом в раннем периоде наблюдалось их усиление через 24 часа, что свидетельствует об их важной роли в патогенезе заболевания. Установлено, что динамика показатели ПОЛ (ДК и ТБК-активные продукты) у больных I группы на фоне применения стандартного лечения через сутки наблюдения была выше нормального значения на 137,8 и 153,8% ($p<0,05$) соответственно. На 3-и и 5-е сутки появлялась тенденция к снижению данных показателей, однако они по-прежнему превышали норму на 72,7 и 108,9% и на 20,9 и 24,0% ($p<0,05$) соответственно.

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов плазмы крови у больных острым панкреатитом тяжелой степени ($M\pm m$)

Показатель	Норма (n=15)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки		
			1-е	3-е	5-е
ДК, усл. ед./мг липидов	238,16 $\pm 12,32$	I (n=19)	566,41$\pm 11,03$	411,46$\pm 6,97$	286,72$\pm 3,54$
		II (n=16)	745,65$\pm 9,19^1$	679,54$\pm 8,46^1$	332,06$\pm 4,97^1$
		III (n=17)	584,61$\pm 10,55^{1,2}$	312,11$\pm 5,22^{1,2}$	241,34 $\pm 3,75^{1,2}$
		IV (n=15)	799,63$\pm 10,82^{1,2,3}$	514,36$\pm 7,24^{1,2,3}$	256,51 $\pm 4,12^{1,2,3}$
ТБК-активные продукты, нмоль/г белка	2,45 $\pm 0,11$	I (n=19)	6,22$\pm 0,65$	5,12$\pm 0,47$	3,04 $\pm 0,22$
		II (n=16)	8,06$\pm 0,94^1$	7,52$\pm 0,53^1$	3,89$\pm 0,61^1$
		III (n=17)	6,48$\pm 0,53^{1,2}$	4,05$\pm 0,48^{1,2}$	2,67 $\pm 0,32^{1,2}$
		IV (n=15)	8,12$\pm 0,72^{1,2,3}$	5,79$\pm 0,51^{1,2,3}$	2,85 $\pm 0,38^{1,2,3}$

В группе больных острым панкреатитом тяжелой степени на фоне стандартного лечения, госпитализированных при давности более 2 суток, отмечен существенный рост содержания как диеновых конъюгатов, так и ТБК-активных продуктов в плазме крови на всех этапах наблюдения более чем на 206,9 и 58,7% ($p<0,05$) соответственно.

При продолжительности болезни более 2 суток значения ДК и ТБК-активных продуктов на фоне традиционной терапии были больше на 65,1 и 46,8% ($p<0,05$) соответственно (табл. 2).

Превентивное применение комбинированной терапии при тяжелых формах острого панкреатита снижало выраженность перекисного окисления липидов в плазме крови при продолжительности патологии менее 2 суток (табл. 2). Так, через 72 часа у больных III группы содержание вторичных продуктов процессов ПОЛ (ДК и ТБК-активных продуктов) в плазме крови превышало нормальный уровень на 31,0 и 65,3% ($p<0,05$) соответственно. В то же время значения данных показателей в III группе увеличивались на 115,9 и 136,3% ($p<0,05$) соответственно. К 5-му этапу уровень диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов на фоне комплексного лечения нормализовался в III и IV группах. Следовательно, лечебный эффект данной терапии приводил к ингибированию ПОЛ и восстановлению печеночной дисфункции уже на ранних сроках.

При проведении анализа тромбоэластографии у больных острым тяжелым панкреатитом при поступлении в клинику выявлены существенные гемостатические расстройства в виде повышения коагулянтного и снижения фибринолитического компонентов системы гемостаза (табл. 3).

Таблица 3

Показатели системы гемостаза крови у больных острым панкреатитом тяжелой степени
($M\pm m$)

Показатель	Норма (n=15)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки		
			1-е	3-е	5-е
R, мин	6,12 $\pm 0,19$	I (n=19)	3,16$\pm 0,27$	3,89$\pm 0,34$	5,11$\pm 1,19$
		II (n=16)	2,28$\pm 0,11^1$	2,71$\pm 0,23^1$	4,07$\pm 0,69^1$
		III (n=17)	3,36$\pm 0,23^{1,2}$	5,12$\pm 0,33^{1,2}$	6,09 $\pm 1,48^{1,2}$
		IV (n=15)	2,34$\pm 0,22^{1,2,3}$	4,01$\pm 0,36^{1,2,3}$	5,35 $\pm 0,56^{1,2,3}$
CI, %	1,33 $\pm 0,16$	I (n=19)	3,79$\pm 0,41$	2,88$\pm 0,54$	1,89$\pm 0,61$
		II (n=16)	5,05$\pm 1,11^1$	4,13$\pm 0,96^1$	2,36$\pm 0,4^1$
		III (n=17)	3,86$\pm 0,36^{1,2}$	2,03$\pm 0,24^{1,2}$	1,47 $\pm 0,12^{1,2}$
		IV (n=15)	4,92$\pm 1,05^{1,2,3}$	3,27$\pm 0,71^{1,2,3}$	2,01 $\pm 0,11^{1,2,3}$

На фоне применения стандартного лечения реактивное время – определяющее время свертывания крови, оно характеризует первую и вторую фазы свертывания – как в I, так и во II группах на всех этапах наблюдения оно было укорочено на 48,3 и 62,7% ($p<0,05$), однако

значение данного параметра был меньше при давности патологии более 2 суток на 34,2% ($p<0,05$). В тех же группах коагуляционный индекс, отражающий уровень фибриногена в плазме крови, увеличивался на всех сроках на 184,9–42,1% и 279,6–210,5% ($p<0,05$) соответственно.

Включение лазерной терапии и ремаксолола в комбинированное лечение у больных острым панкреатитом тяжелой степени позволило скорректировать возникающие патологические изменения в системе гемостаза вне зависимости от срока болезни. Терапевтическое воздействие комплексного лечения проявляется по-разному. Так, реакционное время уменьшалось не только на 3-й (на 16,3% ($p<0,05$)), но и на 4-й (на 34,4% ($p<0,05$)) день после госпитализации пациентов. Значение КИ было увеличено у больных при давности патологии менее 2 суток на 52,6% ($p<0,05$), более 2 суток – на 133,8% ($p<0,05$).

Клинико-лабораторные результаты доказывают, что развитие печеночной дисфункции и усиление процессов ПОЛ у больных тяжелым острым панкреатитом приводит к выраженным нарушениям в системе гемостаза, которые проявляются в 1-е сутки и сохраняются в течение 6 суток на фоне проведения традиционной терапии, что свидетельствует о недостаточности данного вида лечения в устранении этих выявленных нарушений. В то же время включение в комплексное лечение лазерной терапии и ремаксолола позволяет с 4-х суток полноценно восстанавливать нарушения в системе свертывания крови у этой категории больных.

Выводы. Острый панкреатит тяжелой степени на ранних сроках сопровождается существенными гомеостатическими расстройствами на фоне печеночной дисфункции, активации перекисного окисления липидов, нарушений в системе гемостаза в виде гиперкоагуляции и гипофибринолиза.

Изменения гомеостаза и нарушения функционального статуса печени коррелируют с продолжительностью болезни: при длительности острого панкреатита более 2 суток указанные расстройства более выражены ($\chi^2=4,77$, $p=0,024$).

При комбинированном применении лазеро- и ремаксолотерапии при остром панкреатите тяжелой степени в ранние сроки возникает существенная коррекция расстройств гомеостаза, в саногенезе которых важную роль играют восстановление функционального статуса печени, угнетение процессов перекисного окисления липидов и устранение гемостатических нарушений.

Список литературы

1. Каприн И.А., Эльдарова З.Э., Глабай В.П. Хирургическое лечение и осложнения

- операций при остром панкреатите тяжелого течения // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 4. С. 72-81.
2. Власов А.П., Власова Т.И., Муратова Т.А., Аль-Кубайси Ш.С., Болотских В.А., Кирдяшкина О.В. Системные маркеры тяжести острого панкреатита в асептическую фазу // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017. № 1 (41). С. 5-17.
3. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Деулина В.В. Прогноз развития гнойно-деструктивных осложнений во II фазе тяжелого острого панкреатита // Московский хирургический журнал. 2018. № 4 (62). С. 14-19.
4. Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Анашкин С.Г., Малахова О.С., Морозова М.М., Муратова Т.А., Васильев В.В., Власова Т.И., Кузьмин А.Н. Факторы прогрессирования острого панкреатита // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045> (дата обращения: 16.02.2019).
5. Мешкова Н.В., Буточникова М.В., Буточников С.С., Буточникова С.В. Современная комплексная терапия острого панкреатита // Многопрофильный стационар. 2018. Т. 5. № 2. С. 120-123.
6. Григорьева Т.И. Роль липидмодифицирующегося компонента биомембран в противопанкреатическом эффекте препаратов метаболического типа действия // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008. № 3. С. 52-56.
7. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. № 2 (2). С. 5-18.