

МОЖЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЩОДО ОБМЕЖЕННЯ ОРГАННИХ ПОРУШЕНЬ У РАННІЙ ФАЗІ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

В. В. Петрушенко, О. В. Столярчук, К. М. Паньків, О. М. Білик
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

POSSIBILITIES OF ANTIOXIDANT THERAPY, DIRECTED ON RESTRICTION OF THE ORGANS DISORDERS IN EARLY PHASE OF AN ACUTE NECROTIC PANCREATITIS

V. V. Petrushenko, O. V. Stolyarchuk, K. M. Pankiv, O. M. Bilyk
Vinnytsya National Medical University named after M. I. Pyrogov

Реферат

У дослідження включені 49 хворих, у яких діагностований гострий некротичний панкреатит (ГП). У 26 пацієнтів (група порівняння) антиоксидантну терапію не проводили, у 23 (основна група) в комплексі інтенсивної терапії ранньої фази ГП застосовували мексидол. Досліджували стан оксидантної системи у хворих на 7-му добу від початку захворювання, показники синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), частоту органних порушень. Використання мексидолу сприяло зменшенню тяжкості ССЗВ, що корелювало з зменшенням інтенсивності перекисного окиснення білків (ПОБ, $r=0,441$, $p=0,035$) та ліпідів (ПОЛ, $r=0,564$, $p=0,005$), вираженості депресії функціонального стану глутатіонзалежної системи антиоксидантного захисту (АОЗ) ($p < 0,05$). Включення мексидолу в комплекс інтенсивної терапії хворих з приводу некротичного ГП сприяло зменшенню частоти органних порушень у ранній фазі захворювання на 32,9% порівняно з такою в контролі ($p = 0,022$), зокрема, дихальної системи – на 23,7% ($p = 0,028$), серцево-судинної – на 27,7% ($p = 0,014$), печінки на 31,3% ($p = 0,012$).

Ключові слова: гострий панкреатит; органні порушення; антиоксидантна терапія.

Abstract

In the investigation 49 persons were included, in whom an acute necrotic pancreatitis was diagnosed. In 26 patients (control group) antioxidant therapy was not conducted, in 23 (the main group) mexidol was applied in the intensive therapy complex for an acute pancreatitis early phase. There were investigated the oxidant system state in the patients on the 7th day from the disease beginning, the indices of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), the organs disorders rate. Mexidol application have promoted the SIRS severity reduction, what have correlated with the intensity reduction in the proteins peroxidal oxidation (PPO, $r=0.441$, $p=0.035$) and the lipids peroxidal oxidation (LPO, $r=0.564$, $p=0.005$), as well as the severity depression in functional state of the glutathione-dependent system of antioxidant defense ($p < 0.05$). Inclusion of mexidol in the intensive therapy complex in patients, suffering necrotic acute pancreatitis, have promoted reduction of the organ disorders rate in early phase of the disease by 32.9%, comparing with such in a control ($p = 0.022$), including, respiratory system – by 23.7% ($p = 0.028$), cardio-vascular – by 27.7% ($p = 0.014$), hepatic – by 31.3% ($p = 0.012$).

Keywords: acute pancreatitis; the organ disorders; antioxidant therapy.

Гострий панкреатит (ГП) є однією з найбільш частих причин захворюваності та смертності. В Україні захворюваність на ГП становить 5,2 – 6,9 на 10 тис населення [1]. Летальність, незважаючи на застосування сучасних методів консервативного та оперативного лікування, висока: загальна – 7 – 15%, за деструктивних форм – 40 – 70% [2, 3].

У теперішній час встановлені основні механізми пошкодження підшлункової залози (ПЗ) та основні фактори ризику, проте, вичерпний протокол лікування хворих не створений. З іншого боку, за недостатнього за змістом та обсягом лікування можливе швидке прогресування процесу. Базовими принципами початкового лікування ГП вважають ранню та адекватну корек-

цію гіповолемії та порушень балансу електролітів, забезпечення відповідного моніторингу, особливу увагу приділяють профілактиці місцевих ускладнень та органних порушень.

Доведено, що провідну роль у патогенезі ГП, зокрема, формуванні ССЗВ і поліорганної недостатності відіграє оксидантний стрес, а саме, активація вільнорадикальних процесів в умовах гострої локальної гіпоксії [4, 5].

Гіпоксія та ішемія зумовлюють недостатність енергопродукуючих систем, подальшу активацію процесів ПОЛ, глибоке виснаження системи АОЗ [6]. Ці зміни корелюють з тяжкістю стану хворого та активністю ферментів системи АОЗ – глутатіонпероксидази (ГПО) та глутатіонредуктази (ГР) [7]. У зв'язку з цим

корекція порушень та профілактика декомпенсації системи АОЗ організму може бути одним з способів збільшення ефективності терапії ГП. Проте, питання використання антиоксидантів суперечливе, оскільки ефективність препаратів цієї групи в рандомізованих проспективних дослідженнях не доведена. Водночас, поглиблене вивчення ролі оксидантного стресу в пошкодженні ПЗ, виникненні та прогресуванні ССЗВ дозволяє вважати його усунення ключовим напрямком інтенсивної терапії ГП у ранніх стадіях.

За результатами досліджень, використання препаратів групи похідних 3-оксипіридину в комплексі лікувальних заходів при ГП дозволяє уповільнити перебіг деструктивних процесів у ПЗ, сприяє більш швидко-

му відмежуванню запального процесу, прискорює усунення ферментної токсемії та гіперглікемії [8]. Проте, можливості антиоксидантної терапії в обмеженні об'єму органних порушень у ранній фазі некротичного ГП невідомі.

Мета дослідження: вивчення впливу сукцинатвмісного препарату мексидолу як компоненту інтенсивної терапії некротичного ГП на вираженість ССЗВ та частоту органної/поліорганної дисфункції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У проспективне рандомізоване дослідження включені 49 хворих (34 чоловіка, 15 жінок) у ранній фазі некротичного ГП. Діагноз верифікували за даними комп'ютерної томографії (СТП/І «Generalelectric», США). Вік хворих від 21 до 75 років, у середньому $(43,11 \pm 10,18)$ року. Дослідження проведене на підставі положень Гельсінської Декларації (1983). Всі хворі дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Хворі розподілені на дві групи. У 26 хворих (група порівняння), антиоксидантні препарати не застосовували, у 23 (основна група) в комплексі інтенсивної терапії з метою модуляції оксидантного стресу призначали сукцинатвмісний препарат мексидол. Мексидол (внутрішньовенно крапельно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду у добовій дозі 9 мг/кг з інтервалом 8 год) використовували з 1-ї доби після госпіталізації хворих протягом усього періоду дослідження.

Групи зіставні за віком хворих – відповідно $(42,31 \pm 12,01)$ та $(49,74 \pm 14,59)$ року, статтю, тяжкість ССЗВ – $(2,0 \pm 1,23)$ та $(1,69 \pm 1,06)$ ознаки, оцінкою за шкалою Marshall – $(1,0 \pm 1,55)$ та $(0,91 \pm 1,24)$ бала.

Комплексне обстеження хворих включало оцінку показників, оксидантного стресу: активність ГПО та ГР – за методом Г. А. Кругликова (1976), супероксиддисмутази (СОД) – за методом В. А. Костюка (1990), вмісту малонового діальдегіду (МДА) – за методикою Ю. А. Владимірова та співавт. (1976), білків карбонільних груп (БКГ) – за способом С. В. Шевчука та співавторів (пат. України 58110).

Статистична обробка даних проведена у пакеті SPSS20 (©SPSS Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В групі порівняння відзначені вірогідні відмінності у 1-шу та 7-му добу лікування концентрації у сироватці крові БКГ – відповідно $(2,49 \pm 0,71)$ та $(1,7 \pm 0,75)$ мкмоль/г білка ($p < 0,001$), активності ГПО – $(25,1 \pm 8,81)$ та $(16,86 \pm 2,75)$ мкмоль НАДФН₂ год/мг білка ($p < 0,001$) та ГР – $(8,26 \pm 1,19)$ та $(6,85 \pm 0,98)$ мкмоль НАДФН₂ год/мг білка ($p = 0,012$). Водночас, значущі зміни вмісту МДА до кінця ферментної фази не спостерігали, він становив відповідно $(8,99 \pm 1,78)$ та $(8,13 \pm 1,4)$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Високу інтенсивність ПОЛ на тлі пригнічення системи АОЗ, ймовірно, слід вважати чинником, асоційованим з тяжкістю ГП, що свідчить

про важливу роль ПОЛ та ПОБ у патогенезі некротичного ГП. Крім того, відзначено декомпенсацію ферментної ланки, активності СОД.

Найбільш значуще покращення показників ССЗВ відзначене щодо частоти скорочень серця (ЧСС) ($p = 0,009$), частоти дихання (ЧД) ($p = 0,002$), кількості лейкоцитів у крові та їх незрілих форм. Ці зміни виявилися визначальними для достовірного зменшення тяжкості ССЗВ за кількістю ознак ($p = 0,003$), тоді як змін тяжкості органної дисфункції за шкалою SOFA не було, хоча спостерігали певну тенденцію до зменшення цього показника ($p = 0,059$).

При порівнянні кінцевого і вихідного рівня маркерів оксидантного стресу у хворих обох груп виявлені значущі відмінності динаміки рівня МДА та активності ГПО у сироватці крові, зміни концентрації БКГ, активності ГР та СОД незначущі ($p > 0,05$) (табл. 1).

Отже, використання антиоксиданту мексидолу з полікомпонентним спектром фармакологічних ефектів у хворих за некротичного ГП сприяло зменшенню інтенсивності утворення продуктів ПОЛ (МДА) та ПОБ (БКГ) та депресії активності системи АОЗ.

Спостерігали істотні відмінності динаміки показників ССЗВ: в основ-

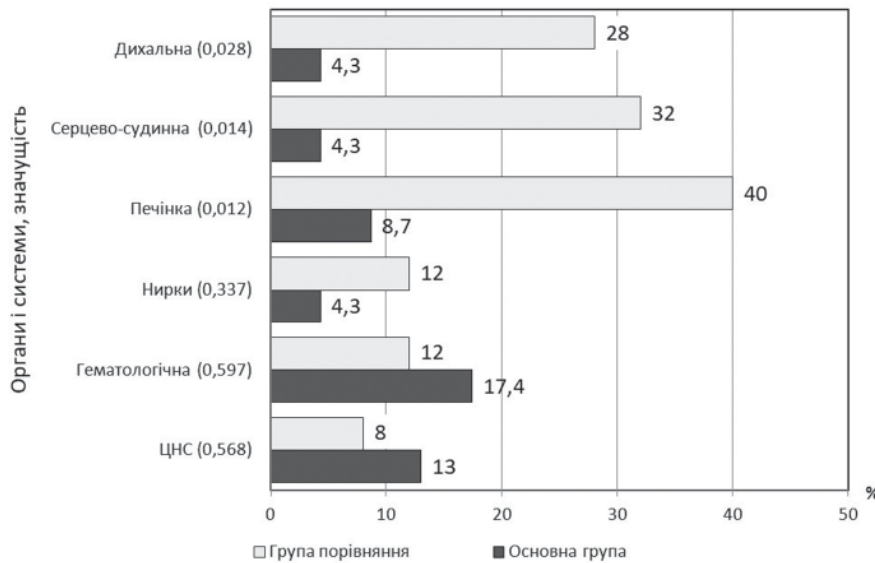
Таблиця 1. Динаміка показників оксидантного стресу та системи АОЗ у хворих при некротичному ГП

Показник	Величина показника в групах ($\bar{x} \pm m$)		
	порівняння (n = 26)	основній (n = 23)	t _{ст}
БКГ, мкмоль/г білка	-0,79 ± 0,14	-1,08 ± 0,14	1,452
МДА, мкмоль/л	-0,86 ± 0,45	-5,24 ± 0,48*	2,981
ГПО, мкмоль НАДФН ₂ год/мг білка	-8,24 ± 1,73	-2,72 ± 0,73*	3,371
ГР, мкмоль НАДФН ₂ год/мг білка	-1,41 ± 0,23	-1,4 ± 0,54	1,175
СОД, % гальм\окисл\кврцт	0,13 ± 2,69	0,16 ± 1,72	-1,268

Примітка. * - різниця показників вірогідна відносно таких в групі порівняння ($p < 0,001$). Те ж у табл. 2.

Таблиця 2. Зміни показників ССЗВ у хворих при некротичному ГП

Показник	Величина показника в групах ($\bar{x} \pm m$)					
	порівняння		основній			
	вихідне	на 3-тю добу	на 7-му добу	вихідне	на 3-тю добу	на 7-му добу
Температура тіла, °C	37,7 ± 0,84	37,45 ± 0,55	37,61 ± 0,62	37,6 ± 0,58	37,5 ± 0,82	37,03 ± 0,72*
ЧСС, за 1 хв	90,04 ± 13,17	87,19 ± 9,77	89,61 ± 10,01	93,09 ± 14,3	85,65 ± 12,51	80,96 ± 9,28*
ЧД, за 1 хв	20,23 ± 4,24	17,96 ± 3,7	16,48 ± 2,77	18,78 ± 2,54	20,48 ± 3,99*	18,04 ± 3,42
Кількість лейкоцитів, × 10 ⁹ в 1 л	12,9 ± 3,29	10,99 ± 4,42	11,46 ± 4,36	12,08 ± 5,49	10,24 ± 4,05	9,16 ± 3,15*
Кількість незрілих форм лейкоцитів, %	16,85 ± 11,13	12,62 ± 9,72	13,54 ± 11,8	20,0 ± 11,46	13,65 ± 6,91	7,14 ± 3,75



Частота виникнення ранніх органних порушень у хворих на 7-му добу лікування.

ній групі до 7-ї доби лікування кількість лейкоцитів у крові та кількість їх незрілих форм була відповідно на 20,1 та 47,3% менше, ніж у групі порівняння (табл. 2). Таким чином, включення мексидолу в комплекс інтенсивної терапії пацієнтів за некротичної форми ГП забезпечило зменшення вираженості ССЗВ, що корелювало з зменшенням інтенсивності ПОБ ($r = 0,441$, $p = 0,035$) та ПОЛ ($r = 0,564$, $p = 0,005$), а також підвищенням активності ферменту системи АОЗ–СОД ($r = -0,480$; $p = 0,020$).

Істотні відмінності також встановлені щодо частоти виникнення органних порушень, зокрема, дихальної ($p = 0,028$), серцево-судинної ($p = 0,014$) систем, печінки ($p = 0,012$) (див. рисунок).

Протягом першого тижня захворювання (рання летальність) померли 2 (7,7%) хворих групи порівняння внаслідок ендотоксичного шоку з прогресуючою поліорганною недостатністю.

При оцінці результатів лікування виявлені достовірні відмінності в

групах хворих: тривалість лікування в групі порівняння становила 31,23 дня, в основній групі – 22,17 дня ($p = 0,05$), летальність в групі порівняння 7,7% ($p = 0,175$), розбіжності недостовірні, частота органних порушень до 7-ї доби лікування – відповідно 72 та 39,1% ($p = 0,022$) – була визначальною для показників виживання хворих в ранній фазі некротичного ГП.

ВИСНОВКИ

1. При некротичній формі ГП відзначали накопичення продуктів ПОЛ та ПОБ в периферійній крові на тлі вираженої депресії ферментної ланки системи АОЗ, вміст БКГ збільшувався на 48,8%, МДА – на 30,9%.

2. У хворих при некротичному ГП використання мексидолу сприяло зменшенню вираженості ССЗВ, що корелювало з зменшенням інтенсивності ПОБ ($r = 0,441$, $p = 0,035$) та ПОЛ ($r = 0,564$, $p = 0,005$), а також депресії функціонального стану глутатіонзалежної системи АОЗ ($p < 0,05$).

3. Включення мексидолу в комплекс інтенсивної терапії хворих з приводу некротичного ГП сприяло зменшенню частоти органних порушень в ранній фазі захворювання на 32,9% ($p = 0,022$), зокрема, дихальної – на 23,7% ($p = 0,028$), серцево-судинної – на 27,7% ($p = 0,014$), печінки – на 31,3% ($p = 0,012$).

REFERENCES

- Bidiuk DM, Lysiuk YuS, Andriushchenko VP. Hostryi pankreatyt: suchasni aspekty khirurgichnoi taktyky. Halytskyi likarskyi visnyk. 2013;19(3):9–10. [In Ukrainian].
- Kozachenko AV. Ostryy pankreatit. Vestnik kluba pankreatologov. 2012;(15):11–5. [In Russian].
- Boone B, Zureikat A, Hughes SJ, et al. Abdominal compartment syndrome is an early, lethal complication of acute pancreatitis. Am Surg. 2013;79(6):601–7.
- Regueira T, Djafarzadeh S, Brandt S, et al. Oxygen transport and mitochondrial function in septic shock, cardiogenic shock and hypoxemia. Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56(7):846–59.
- Motoyama T, Okamoto K, Kukita I. Possible role of increase oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2003;31(4):1048–52.
- Koekkoek WA, van Zanten A. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. Nutr Clin Pract. 2016;31(4):457–74.
- Tymchenko Mle. Prohnozuvannya rozvytku khirurgichnykh uskladnen pry operatyvnykh vtruchanniakh. Kharkivska khirurgichna shkola. 2014;3(66):80–4. [In Ukrainian].
- Malgina NV. Primenenie meksidola v kompleksnom lechenii ostrogo pankreatita. Khirurgiya. 2006;(10):42–50. [In Russian].