

На правах рукописи

КОРМИШКИН

Александр Евгеньевич

**ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ СХЕМ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА РАННИХ
СТАДИЯХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

14.01.17 – хирургия

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Власов Алексей Петрович**

Официальные оппоненты:

Кукош Михаил Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Смолькина Антонина Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2017 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

М.А. Бутов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В современной экстренной абдоминальной хирургии нет одновременно такой широко изучаемой и в то же время сложной проблемы, как острый панкреатит (Савельев В.С. и др., 2004; Горский В.А. и др., 2015; Tcholakov O. et al., 2000). Это обусловлено ростом заболеваемости и развитием тяжелых осложнений, а также высокой летальностью, которая в целом составляет 4,3–5,5%, а при деструктивных формах достигает 28–80% (Багненко С.Ф. и др., 2014; Федосеев А.В. и др., 2015; Feng Y.C. et al., 2014).

В патогенезе острого панкреатита многие авторы выделяют трипсиновую аутоагрессию. Согласно данной теории активация ферментов поджелудочной железы может приводить к повреждению кровеносных сосудов, нарушениям в системе гемостаза (Михайлуков С.В., 2011). Известно, что одним из триггерных механизмов гемостатических расстройств являются и изменения липидного метаболизма (Скипетров В.П. и др., 2011). При остром панкреатите на фоне выраженного эндотоксикоза наблюдаются снижение скорости кровотока в капиллярах, ухудшение реологических свойств крови и формирование циркуляторно-метаболической гипоксии с активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что изменяет функциональный статус и основного органа, участвующего в регуляции системы гемостаза, – печени (Федосеева Т.А., 2010).

В связи с тем что расстройства в системе гемостаза являются неотъемлемым компонентом патогенеза острого панкреатита уже на ранних его стадиях, а в последующем – и развития тромбогеморрагических осложнений, наиболее грозным из которых является аррозивное кровотечение (Хмара М.Б. и др., 2013; Кубышкин В.А. и др., 2015). Вполне актуальным становится вопрос о включении в комплексную терапию препаратов с антикоагулянтной направленностью (Скипетров В.П. и др., 2011). Между тем ряд исследований показывает, что применение не только антикоагулянтов, но и мембраностабилизирующей терапии на начальных этапах различных

заболеваний способно модулировать состояние системы гемостаза, внося определенный вклад и в течение основного заболевания (Малышев В.Г. и др., 2008). Однако до настоящего времени хирурги не располагают сведениями об эффективности такого рода терапии при остром панкреатите, чему и посвящена настоящая работа.

Цель исследования. Дать экспериментально-клиническую оценку новых схем предупреждения тромбгеморрагических осложнений при остром панкреатите на основе антиоксидантной терапии.

Основные задачи.

1. В эксперименте при остром панкреатите установить изменения в гуморальном и тканевом (печень) компонентах системы гемостаза.

2. Дать оценку влияния антиоксидантной или антикоагулянтной терапии на состояние гуморального и тканевого компонентов в системе гемостаза на ранних стадиях развития острого панкреатита.

3. В клинике у больных на ранних стадиях острого потенциально тяжелого панкреатита изучить состояние гуморального компонента системы гемостаза и определить их динамику в зависимости от функционального состояния печени.

4. Установить эффективность антиоксидантной терапии на состояние свертывающей системы крови, в том числе у больных с быстрым нарушением функции печени.

Научная новизна. При остром экспериментальном деструктивном панкреатите дана оценка состояния гуморального и тканевого (печень) компонентов системы гемостаза. Установлено, что на начальных этапах развития острого панкреатита в тканевых структурах печени на фоне активизации перекисного окисления мембранных липидов возникают гемостатические нарушения гиперкоагулемического характера и угнетения фибринолиза.

Определена эффективность антиоксидантной терапии в предупреждении сдвигов в коагуляционно-литической системе печени и крови в зависимости от сроков применения препарата. Показана высокая, по сравнению с антикоагулянтом, ее эффективность по отношению к тканевой коагуляционно-литической системе печени.

У больных на ранних стадиях острого потенциально тяжелого панкреатита оценено состояние гуморального компонента системы гемостаза. Выявлены гиперкоагулемические и фибринолиздепрессивные явления, сопряженные с изменением функциональной активности печени.

У больных панкреатитом установлены эффекты влияния антиоксидантной терапии на состояние коагуляционно-литической системы крови.

Определены особенности гемостатической реакции у больных панкреатитом с быстрым нарушением функции печени.

Практическая ценность работы. Доказана эффективность своевременного (в первые двое суток) применения антиоксидантной терапии у больных острым потенциально тяжелым панкреатитом в коррекции (предупреждении прогрессирования) гемостатических расстройств. Влияние на этот важнейший патогенетический компонент во многом происходит за счет восстановления функционального состояния печени.

Своевременное применение ремаксола у больных острым панкреатитом особенно показано при скоротечном нарушении функции печени, у которых большая вероятность быстрой существенной трансформации системы гемостаза от гиперкоагулемического до гипокоагулемического состояния.

Внедрение в практику. Результаты исследований внедрены в учебный и лечебный процесс в клинике факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарева».

Положения, выносимые на защиту:

1. На начальных этапах экспериментального деструктивного панкреатита в тканевых структурах печени на фоне активизации перекисного окисления мембранных липидов возникают гемостатические нарушения гиперкоагулемического характера и угнетения фибринолиза, которые коррелируют с изменениями в гуморальном компоненте системы гемостаза крови.

2. Своевременное (в течение первых 2 суток) применение антиоксидантной терапии при экспериментальном панкреатите предупреждает возникновение нарушений в коагуляционно-литической системе печени и крови.

3. У больных на ранних стадиях острого тяжелого панкреатита возникают изменения гуморального компонента системы гемостаза, сопряженные с изменениями функционального состояния печени и перекисным окислением липидов плазмы крови.

4. Антиоксидантная терапия больных острым панкреатитом предупреждает прогрессирование коагуляционно-литических нарушений крови, особенно у больных с быстрым нарушением функции печени.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на XV научной конференции молодых ученых Медицинского института Мордовского государственного университета (Саранск, 2011), XXVII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2012), 87-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2013), Пленуме правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Тюмень, 2014), межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию кафедры патофизиологии (Чебоксары, 2014), XLII Огаревских чтениях (Саранск, 2014), Национальном конгрессе с международным участием «Тромбозы, гемостаз и патология сосудов: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2014), XII съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 32 научных работы, 5 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 172 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 286 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 31 таблицу, 76 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследования выполнялись в клинике и научно-исследовательской лаборатории кафедры факультетской хирургии, одобрены локальным этическим комитетом.

Экспериментальный раздел. Опыты выполнялись с соблюдением этических требований, необходимых при работе с экспериментальными животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г. и Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г.). Опыты поставлены на 48 взрослых беспородных собаках. Острый панкреатит моделировали способом В.М. Буянова и др. (1989) путем введения аутожелчи в паренхиму поджелудочной железы. Группы: первая – контрольная (n=12), использовалась инфузионная (дезинтоксикационная) терапия (ИТ); вторая – опытная (n=12) ИТ + фраксипарин из расчета 47,5 МЕ Ха-фактора на 1 кг массы; третья – опытная (n=12) ИТ + ремаксол (ежедневно внутривенно со скоростью 40–60 капель (2–3 мл) в минуту) в объеме 15 мл/кг); четвертая – опытная (n=12) ИТ + ремаксол в том же объеме, но после 2 суток от момента моделирования панкреонекроза. Операции на животных проводились на фоне внутривенного введения тиопентал-натрия из расчета 0,04 г/кг.

Клинический раздел. Клинико-лабораторные исследования проведены 43 больным. В первой группе (n=18) пациенты получали стандартизированное

лечение острого панкреатита, которое включало инфузионную, антибиотикотерапию, антисекреторную, десенсибилизирующую, обезболивающую терапию по показаниям и другие виды терапии. Во второй группе (n=25) в лечение дополнительно включали инфузии ремаксолола (ежедневно внутривенно капельно однократно в объеме 400,0 мл). При этом общий объем инфузий не увеличивали. Обследование проводили на 1, 2, 4 и 6 сутки. Для получения данных нормы проводили аналогичные исследования у 26 здоровых лиц (добровольцев) обоего пола в возрасте от 20 до 60 лет. Критерии исключения составляли больные в возрасте моложе 20 лет и старше 70 лет, длительность заболевания более 72 ч, сопутствующие заболевания в стадии обострения или декомпенсации. Обследования велись на принципах информированного согласия больного в соответствии с Международными этическими запросами ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским осмотрам с участием человека (Женева, 1993).

Методы исследования. Пациентам при поступлении выполнялось ультразвуковое исследование поджелудочной железы, печени, желчных путей и эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Выполняли исследование общих и биохимических показателей крови, и мочи, в том числе активности α -амилазы, трансаминаз, содержания билирубина, его фракций. При изучении состояния свертывающей системы крови определялась её общая коагуляционная способность и отдельные звенья. Определялись время спонтанного свертывания крови по R.J. Lee и P.D. White (1913), время рекальцификации плазмы крови по U. Bergerhof и L. Roka (1954), толерантность плазмы крови к гепарину по L. Poller в модификации В.П. Балуды (1954), каолиновое время по P.G.J. Hattersley (1966), протромбиновое время крови по A.J. Quick (1966), тромбиновое время крови по R.M. Biggs и R.G. Macfarlane (1962), концентрация антитромбина III по A. Hensen, E.A. Loeliger в модификации К.М. Бишевского (1963), продукты деградации фибриногена и фибрина по Nanniga Guest (1967), фибринолитическая

активность крови по Н. Kowarzyk, L. Vuluck (1954). Коагуляционно-литическое состояние тканевых структур печени в эксперименте оценивалось указанными тестами при добавлении в реагирующую смесь экстракта печени, который получали способом В.П. Скипетрова (1969).

Молекулярные продукты ПОЛ определялись спектрофотометрически. Активность фосфолипазы A_2 устанавливали титрометрическим методом (Трофимов В.А., 1999). Оценивали активность каталазы и супероксиддисмутазы (Гуревич В.С. и др., 1990; Досон Р. и др., 1991). Эффективную и общую концентрацию альбумина в сыворотке крови находили флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд» (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994), содержание молекул средней массы – спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994).

Данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента. Вычисления и построения диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, производили с помощью программы Microsoft Excel XP. Использован текстовый процессор Microsoft Word XP.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные исследования. Модель панкреатита оказалась адекватной для решения поставленных задач. У животных развивался очаговый панкреонекроз с характерными морфологическими изменениями. Активность α -амилазы была достоверно повышена в 1,5–2,14 раза.

У животных возникали существенные расстройства в системе гемостаза. Диагностировано достоверное укорочение времени свертывания крови в первые и третьи сутки соответственно на 13,3 и 22,3%, времени рекальцификации плазмы – на 11,2 и 22,3%, каолинового времени – на 11,1 и 20,3%, толерантности плазмы к гепарину – на 20,3 и 23,2% ($p < 0,05$). Протромбиновое и тромбиновое время было короче нормы на 23,9 и 39,5%

($p < 0,05$). Содержание антитромбина III через сутки уменьшалось на 18,9% ($p < 0,05$), а через трое суток – на 31,3% ($p < 0,05$). В первые и третьи сутки исследования фибринолитическая активность крови достоверно снижалась: эуглобулиновый фибринолиз был угнетен соответственно на 16,0 и 23,3%. Содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина через сутки было достоверно увеличено на 34,3%, а через трое суток – на 50,83%. Только на 5-е сутки выявлялась тенденция к восстановлению системы гемостаза. Аналогичная картина выявлялась и при изучении тканевого компонента системы гемостаза. Через сутки прокоагулянтная активность экстракта ткани печени ускоряла время рекальцификации и каолиновое время. Протромбиновое и тромбиновое время также достоверно активизировалось. Экстракт ткани печени замедлял и лизис сгустка.

При панкреонекрозе изменялось функциональное состояние печени. Количество общего билирубина было выше нормы в 1,5–2,1 раза ($p < 0,05$). Активность аминотрансфераз превосходило норму на 58,2–134,3% ($p < 0,05$). Отмечено изменение интенсивности свободно-радикальных процессов липопереокисления. Первые трое суток количество конъюгат в плазме крови и ткани печени было больше нормы соответственно в 1,9–2,2 и 2,3–3,0 раза ($p < 0,05$), а ТБК-активных продуктов – в 2,0–2,1 и 1,4–2,6 раза ($p < 0,05$). Только на пятые сутки исследования отмечалось снижение уровня молекулярных продуктов липопереокисления. Активность фосфолипазы A_2 в плазме крови была повышена в 12,0, 17,9 и 16,3 раза ($p < 0,05$), а ткани печени – в 2,5, 3,2 и 3,1 раза ($p < 0,05$) соответственно этапам исследования. В плазме крови и в ткани печени активность супероксиддисмутазы была достоверно ниже нормы.

Для подтверждения взаимосвязи между изменениями системы гемостаза при панкреонекрозе и функциональной активностью печени, интенсивностью процессов липопереокисления проведен корреляционный анализ, который установил тесную связь между изучаемыми процессами, – ее характер был сильным и достоверным.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования в первой серии (контрольная группа) свидетельствуют, что моделирование некротического воспаления в ткани поджелудочной железы приводит к существенным изменениям гомеостаза в организме экспериментальных животных. В тканевых структурах печени и плазме крови отмечено резкое увеличение интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 . Это в свою очередь сопровождается нарушением функциональной активности печени, что подтверждается постепенным повышением уровня общего билирубина и аминотрансфераз, и тенденции к их нормализации не отмечено. Одновременно в плазме крови фиксируются гиперкоагулемия, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности. Изучение тканевого компонента свертывания крови достоверно подтверждает эти патологические изменения. Нарушения гуморального и тканевого компонентов системы гемостаза также свидетельствуют о нарушении функции печени, что подтверждается корреляционным анализом. Проведенная инфузионная терапия не смогла должным образом корригировать обнаруженные изменения и ее терапевтическое воздействие обнаруживалось только на 5-е сутки после начала исследований.

Во второй группе опытов после моделирования панкреатита применен фраксипарин. При подобной терапии отмечены существенные изменения в системе гемостаза. Так, время свертывания крови относительно контроля на протяжении всего периода наблюдений удлинялось на 53,3–66,6%, время рекальцификации – на 83,3–110,4%, каолиновое время – на 11,4–27,8% и толерантность плазмы к гепарину – на 30,6–52,3% на всех ступенях исследования.

Протромбиновое и тромбиновое время на первые сутки наблюдения было длиннее контроля соответственно на 39,0–88,7 и 39,2–50,9% ($p < 0,05$). Количество антитромбина III было выше на 20,8, 47,0 и 36,3% ($p < 0,05$) соответственно этапам наблюдения. Под действием фраксипарина отмечено

достоверное повышение фибринолитической активности крови: уровень эуглобулинового фибринолиза на первые сутки возрастал на 15,2%, на третьи – на 29,1% и на пятые – на 32,8%.

В то же время влияние фраксипарина на тканевой (печень) компонент системы гемостаза было менее выражено и проявлялось только с 3-х суток такого рода терапии. Время рекальцификации с экстрактом печени на 3-и и 5-е сутки было достоверно длиннее контроля соответственно на 17,1 и 19,1%, а каолиновое время – на 34,1 и 32,8%. Аналогичная картина выявлялась и при изучении протромбинового и тромбинового времени. С третьих суток повышалась фибринолитическая активность тканевого компонента системы гемостаза, которая в этот срок была достоверно выше контроля на 14,4%, а на пятые – на 23,8%.

Использование фраксипарина стабилизировало функциональное состояние печени с 3-х суток терапии. Уровень билирубина на 3-и сутки снижался относительно контроля на 11,8% ($p<0,05$), а на 5-е – на 20,7% ($p<0,05$). На этих этапах отмечено достоверное уменьшение содержания аминотрансфераз и α -амилазы. В ткани печени препарат не оказывал существенного влияния на количество конъюгат и ТБК-активных продуктов, а в плазме крови на 3-и и 5-е сутки – был ниже контроля на 12,6 и 14,9% ($p<0,05$). В то же время под действием фраксипарина активность фосфолипазы A_2 в тканевых структурах органа была ниже контроля соответственно на 11,0 и 13,8% ($p<0,05$), а в плазме крови – на 11,5 и 19,5% ($p<0,05$). Активность супероксиддисмутазы в плазме крови и ткани печени на 3-и и 5-е сутки была достоверно выше контроля на 18,1 и 53,9%.

Приведенные фактические данные подтверждают, что включение фраксипарина в терапию панкреонекроза позволило корректировать состояние системы гемостаза в крови. Однако влияние его на тканевую систему печени было замедленным. Отмечено и сравнительно медленное восстановление функционального состояния печени. Достоверное действие препарата

проявлялось только на третьи сутки комплексной терапии. Безусловно, одним из факторов сниженной результативности фраксипарина была его незначительная эффективность в купировании повышенной интенсивности перекисного окисления липидов.

В третьей группе экспериментов применяли ремаксол. Отмечена клиничко-лабораторная эффективность препарата. Активность α -амилазы плазмы крови была ниже контроля на 18,5–45,3% ($p < 0,05$). Оказалось, что на фоне ремаксолотерапии также происходила модификация системы гемостаза. Время свертывания крови было длиннее контроля на 19,3, 36,5 и 43,4% ($p < 0,05$) соответственно этапам наблюдения. Каолиновое время на 3-и и 5-е сутки было дольше, чем у контрольной группы соответственно на 20,8 и 8,0% ($p < 0,05$). Время рекальцификации и толерантность плазмы к гепарину на 1-е сутки удлинялись соответственно на 20,1 и 19,4% ($p < 0,05$), на 3-и сутки – на 68,4 и 20,4% ($p < 0,05$) и на 5-е сутки – на 47,9 и 29,7% ($p < 0,05$).

Протромбиновое время было длиннее контроля на 18,2–59,2% ($p < 0,05$). Количество антитромбина III на 1-е сутки было выше контрольного показателя на 9,3% ($p < 0,05$), на 3-и – на 24,8% ($p < 0,05$) и на 5-е сутки – на 19,3% ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение величины эуглобулинового фибринолиза на 6,9, 14,2 и 17,0% ($p < 0,05$) соответственно этапам наблюдения.

Под влиянием экстракта печени время рекальцификации и каолиновое время на первом этапе были достоверно длиннее контроля соответственно на 20,7 и 44,9%, на втором – на 46,3 и 86,4% и на третьем – на 64,0 и 81,0%. Протромбиновое и тромбиновое время было длиннее контрольного показателя соответственно на 15,6–83,1 и 34,6–64,6% ($p < 0,05$). После однократного применения ремаксола уровень эуглобулинового фибринолиза был достоверно выше по сравнению с контрольным показателем на 14,9%, после 3-го – на 27,7% и после 5-го – на 32,4%.

На фоне применения ремаксола происходило быстрое восстановление (ограничение прогрессирования) функции печени. Уровень билирубина плазмы

крови на первые сутки был ниже контроля на 21,4% ($p < 0,05$), а на 3-и и 5-е сутки соответственно на 28,8 и 36,6% ($p < 0,05$). Содержание аминотрансфераз уменьшалось на 19,5–44,2% ($p < 0,05$). В первые сутки исследования количество конъюгат и ТБК-реагирующих продуктов в ткани печени было достоверно ниже, чем на контроле, соответственно на 21,4 и 12,3%, на 3-и сутки – на 32,6 и 31,2% и на 5-сутки – на 50,0 и 32,3%. В плазме крови содержание молекулярных продуктов липопереокисления было ниже контрольного показателя на 24,1–34,8% ($p < 0,05$) на всех этапах исследования. Активность фосфолипазы A_2 в ткани печени и плазме крови была ниже соответственно на 16,9–39,6 и 27,4–56,7% ($p < 0,05$). Активность супероксиддисмутазы в ткани печени повышалась на 35,1–102,7% ($p < 0,05$), а в плазме крови – на 36,9–50,4% ($p < 0,05$).

Полученные данные подтверждают, что использование ремаксола в терапии экспериментального панкреонекроза позволило уже после однократного применения антиоксиданта купировать явления гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза. На уровне как гуморального, так и тканевого компонента системы гемостаза, быстро восстанавливать функциональное состояние печени. Кроме того, снижались интенсивность перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы A_2 .

Сравнительный анализ влияния фраксипарина и ремаксола на систему гемостаза, функциональное состояние печени и интенсивность свободно-радикальных процессов липопереокисления в плазме крови и ткани печени показал, что оба препарата оказывают заметное, но различное действие на изучаемые процессы. С первого этапа исследования антикоагулянт фраксипарин в плазме крови купировал явления гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза, зарождающиеся при воссоздании острого панкреатита. Аналогичный, но менее выраженный эффект показывал и антиоксидант ремаксол. В то же время фраксипарин в меньшей степени влиял на тканевую (печень) систему гемостаза (оно проявлялось только на третьи сутки), тогда как

существенное достоверное действие ремаксол отмечено уже после первого введения. Этот эффект антиоксиданта объясняется тем, что в ткани печени при панкреатите гемостатические нарушения гиперкоагулемического характера и угнетения фибринолиза обусловлены активизацией процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазы A_2 . Благодаря своим мембраностабилизирующим свойствам ремаксол предотвращает эти патологические процессы, тем самым в итоге оказывает благоприятное влияние на систему гемостаза.

В следующей группе опытов ремаксол был применен спустя 2 суток после моделирования панкреонекроза. Также выявлено влияние препарата на все исследованные показатели гемостаза, однако в целом его эффективность оказалась ниже, чем при быстром применении.

При отсроченном применении препарата его результативность была ниже и по отношению к функциональному состоянию печени. Объяснение сравнительно низкой его эффективности получено при изучении влияния ремаксол на перекисное окисление липидов. Оказалось, что под его влиянием оно менялось не столь значительно, как в 3-й опытной группе.

Обобщая данные полученные, во второй, третьей и четвертой опытных группах, и подводя общий итог экспериментальных исследований, можно констатировать, что возникающие при панкреонекрозе нарушения всех компонентов системы гемостаза сопряжены с изменениями функционального состояния печени, которое в свою очередь, во многом зависит от интенсивности ПОЛ и активности фосфолипазных систем. Применение прямого антикоагулянта фраксипарина позволяет на ранних сроках купировать явления гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза. Однако на функциональную активность печени, как органа, отвечающего за состояние системы гемостаза организма, влияние препарата не столь значительно, что в итоге при прогрессировании основного заболевания может не предотвратить развитие тяжелых расстройств в системе свертывания крови. Альтернативным

путем воздействия на систему гемостаза, как показали наши исследования, может быть использование антиоксидантов. Такого рода комплексная терапия при панкреатите опосредованным путем, стабилизируя интенсивность процессов перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазную активность в тканевых структурах печени, позволяет корректировать (препятствовать прогрессированию) нарушения в системе гемостаз как на гуморальном, так и на тканевом уровнях. Немаловажное значение как дополнительное преимущество антиоксидантной терапии имеет и ее способность влиять на ключевые механизмы патогенеза панкреатита, в частности на мембранодеструктивный процесс.

Клинические исследования. Наблюдались 43 больных тяжелым панкреатитом, которые были разделены на группу сравнения (n=18) и основную группу (n=25). При поступлении в клинику у них наблюдались изменения в системе гемостаза, что проявлялось повышением коагулянтной и фибринолитической активности, снижением антикоагулянтного потенциала. Время свертывания крови и каолиновое время достоверно укорачивались по сравнению с нормой на 14,5–22,9%, а время рекальцификации – на 10,9%. Содержание антитромбина III уменьшалось на 12,1% (p<0,05). Эуглобулиновый лизис был угнетен на 16,6 % (p<0,05), а спонтанный – на 27,2% (p<0,05). Содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина увеличивалось в 2,5 раза (p<0,05).

Включение ремаксолола в комплекс лечебных мероприятий позволило корректировать возникающие патологические изменения в системе гемостаза со 2-х суток терапии. На этом этапе время свертывания крови и каолиновое время не имели существенных отличий от нормы; а относительно группы сравнения на 2-6-е сутки время свертывания было достоверно выше на 9,8–5,3%, а каолиновое время – на 13,2–20,4%.

Под действием препарата уровень антитромбина III по сравнению с показателями группы сравнения на 1-е сутки терапии был выше на 8,9%

($p < 0,05$), на 2-е – на 11,9% ($p < 0,05$) и на 4-е сутки – на 11,8% ($p < 0,05$). Ремаксол влиял и на фибринолитическую активность плазмы крови, хотя укорочение эуглобулинового лизиса отмечено в обеих группах больных. В основной группе на 2-е сутки он был короче на 10,3% ($p < 0,05$), а на 6-е – на 18,6% ($p < 0,05$). Спонтанный фибринолиз на 2-е сутки терапии ремаксолом был достоверно выше, чем в группе сравнения, на 22,6%, на 4-е – на 16,7% и на 6-е сутки – на 30,6%.

Следует отметить, что препарат обладает быстрым достоверным эффектом в коррекции (предупреждении прогрессирования) функционального состояния печени. В группе больных, получавших ремаксол, количество общего билирубина было ниже, чем в группе сравнения на 11,6–29,7% ($p < 0,05$) на всех этапах наблюдения. Коэффициент де Ритиса во 2-й группе больных по сравнению с группой сравнения на 1-е сутки наблюдения был достоверно ниже на 15,5%, на 2-е – на 26,8%, на 4-е – на 37,3% и на 6-е – на 38,2%. Активность α -амилазы на 1-е сутки терапии, включающей ремаксол, относительно группы сравнения была достоверно меньше на 28,2%, на 2-е – на 28,2%, на 4-е – на 29,1% и на 6-е – на 23,7%.

На фоне такого рода терапии происходила быстрая коррекция ПОЛ. Так, количество конъюгат в крови было меньше относительно группы сравнения на 15,0, 23,7, 23,5, 20,3% ($p < 0,05$), а ТБК-реагирующих продуктов – на 11,9, 14,7, 15,1, 19,1% ($p < 0,05$) соответственно этапам клинического исследования. Препарат приводил к существенному уменьшению и фосфолипазной активности. Активность фосфолипазы A_2 на 1-е сутки терапии с ремаксолом была достоверно ниже показателей группы сравнения на 21,2%, на 2-е сутки – на 22,5%, на 4-е сутки – на 27,7% и на 6-е сутки – на 29,8%.

Применение ремаксола уменьшало эндогенную интоксикацию. Количество молекул средней массы снижалось относительно группы сравнения на 10,5–14,9% ($p < 0,05$) на всех этапах клинического исследования. Эффективная концентрация альбумина и резерв связывания были выше, чем в

группе сравнения соответственно на 22,3–53,5 и 10,4–19,9% ($p < 0,05$). Индекс токсичности был достоверно ниже показателя группы сравнения на 1-е сутки терапии на 27,2%, на 2-е – на 43,3%, на 4-е – на 60,3% и на 6-е – на 74,0%.

Клинические данные показывают, что включение ремаксолола в стандартизированную терапию тяжелого панкреатита позволяет стабилизировать функциональное состояние печени путем уменьшения выраженности интенсивности свободно-радикальных процессов липопереокисления, снизить выраженность явлений эндогенной интоксикации, что неминуемо сопровождалось меньшими расстройствами в системе гемостаза.

Отметим, что в подгруппе больных ($n=11$) основной группы эффективность ремаксолотерапии была более выраженной. Подробный анализ показал, что в у этой категории пациентов отмечено значительное нарушение функции печени уже на самых ранних сроках патологии, что проявлялось большими нарушениями в системе гемостаза. Безусловно, ремаксол, обладая выраженным гепатопротекторным действием, приводил к заметной стабилизации функционального состояния печени и соответственно более значимому гемостазрегулирующему эффекту.

Таким образом, в эксперименте и клинике доказана необходимость своевременного (в первые двое суток) применения антиоксидантной терапии у больных острым тяжелым панкреатитом для коррекции гемостатических расстройств. Антиоксидантная терапия предупреждает коагуляционно-литические нарушения крови, особенно у больных с быстрым нарушением функции печени, предупреждая тем самым тромбогеморрагические осложнения.

ВЫВОДЫ

1. При остром экспериментальном деструктивном панкреатите изменения в гуморальном компоненте системы гемостаза сопряжены с

изменениями коагуляционно-литической системы печени, которые возникают уже через сутки после моделирования на фоне активизации перекисного окисления мембранных липидов.

2. Раннее применение антиоксидантной терапии при экспериментальном панкреатите предупреждает возникновение нарушений в коагуляционно-литической системе печени, что во многом обуславливает меньшие сдвиги в системе гемостаза крови, препятствуя прогрессированию деструктивного процесса в органе поражения. При позднем использовании ее эффективность снижается, что определяется сравнительно меньшим влиянием на состояние печени.

3. У больных острым потенциально тяжелым панкреатитом изменения в гуморальном компоненте системы гемостаза на ранних стадиях сопряжены с изменениями функционального состояния печени и перекисным окислением липидов плазмы крови. Особенно стремительно расстройства в системе гемостаза возникают у больных, у которых быстро нарушается функция печени.

4. Антиоксидантная терапия больных острым панкреатитом предупреждает прогрессирование коагуляционно-литических нарушений крови и сопровождается улучшением функционального состояния печени.

5. У больных острым панкреатитом с быстрым нарушением функции печени отмечается сравнительно максимальная эффективность антиоксидантной терапии в коррекции гемостатических расстройств. Сохранение функциональной активности печени у этой категории больных во многом связано с уменьшением перекисного окисления мембранных липидов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При остром потенциально тяжелом панкреатите показано своевременное (в первые двое суток) применение антиоксидантной терапии – ежедневные внутривенные вливания 400,0 мл ремаксол (согласно инструкции), что

позволит существенно уменьшить гемостатические расстройства и, как следствие, будет препятствовать прогрессированию патологии.

Особенно показано своевременное применение ремаксолола у больных острым панкреатитом с быстрым нарушением функции печени, которое диагностируется по известным рутинным показателям.

ОСНОВНЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коррекция гемостатических расстройств при эндотоксикозе [Текст] / А.А. Кирпичников [и др.] // Научные труды X Междунар. конгр. «Здоровье и образование в XXI веке» «Инновационные технологии в биологии и медицине».- М.: РУДН, 2009.- С.1112-1113.- (Соавт.: Е.И. Нынь, Н.В. Варналина, О.М. Якушкина, **А.Е. Кормишкин**).

2. **Кормишкин, А.Е.** Модуляция состояния системы гемостаза при эндотоксикозе [Текст] / А.Е. Кормишкин // IV Всерос. итоговая студенческая научная конференция «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации, приоритеты». Региональная инновационная конференция: сборник материалов.- Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ», 2010.- С. 114.

3. Коррекция гемостатических нарушений при хирургической агрессии [Текст] / О.А. Рыжова [и др.] // Медицинские проблемы жизнедеятельности организма в норме, патологии и эксперименте: материалы науч. конф. «XL Огаревские чтения» Мед. ин-та Мордов. гос. ун-та. - Саранск : Изд-во Мордов. ун-та, 2011. -Вып. 15. - С. 13-14. - (Соавт.: В.А. Шибитов, **А.Е. Кормишкин**, М.А. Спирина).

4. Коррекция гемостатических расстройств при эндогенной интоксикации [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Актуальные вопросы неотложной и восстановительной хирургии: сб. науч. – практ. работ, посвящ. 80-летию профессора М.И. Гульмана. - Красноярск: Версо, 2011. - С. 81-82. – (Соавт.: В.А. Шибитов, О.А. Рыжкова, О.Н. Быханова, **А.Е. Кормишкин**).

5. Коррекция функционально-метаболических нарушений форменных элементов крови [Текст] / Т.В. Тарасова [и др.] // Повышение качества и доступности медицинской помощи – стратегическое направление развития здравоохранения: материалы 46-й межрегиональной науч. – практ. медицинской конференции. - Ульяновск: Артишок, 2011. - С. 925-927. - (Соавт.: М.В. Пьянов, А.В. Рузавина **А.Е. Кормишкин**, А.В. Суслов).

6. Коррекция функционально-метаболического состояния форменных элементов крови при эндотоксикозе [Текст] / А.В. Рузавина [и др.] // Актуальные проблемы патофизиологии: материалы XVII межвузовской конференции молодых ученых. – СПб.: СПбГМУ, 2011. - С. 143-144. - (Соавт.: **А.Е. Кормишкин**, В.В. Васильев, Е.А. Николаев).

7. Модуляция функционально-метаболического состояния клеток крови при эндогенной интоксикации [Текст] / **А.Е. Кормишкин** [и др.] // Медицинские проблемы жизнедеятельности организма в норме, патологии и эксперименте: материалы XV науч. конф. молодых ученых медицинского института Мордовского гос. ун-та. - Саранск: ООО «ПРО-Движение», 2011. - Вып. 14. - С. 79-81. - (Соавт.: В.В. Васильев, М.В. Матвеева, О.А. Рыжкова, М.В. Пьянов, О.Н. Быханова).

8. Эффективность антиоксидантной и антигипоксантной терапии в регуляции воспалительного процесса в поджелудочной железе [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. - 2011. - Т.6, № 2. - С.161. - (Соавт.: Е.А. Николаев, А.Л. Назаров, П.А. Власов, А.В. Суслов, **А.Е. Кормишкин**).

9. Коррекция эндогенной интоксикации при остром перитоните [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Материалы науч. – практ. конф. с Междунар. участием. – СПб., 2012. - С. 276-277. - (Соавт.: С.Г. Анашкин, О.А. Хаирова, **А.Е. Кормишкин**, И.В. Царьков).

10. Николаев, Е.А. Коагуляционно-литическое состояние тканей поджелудочной железы при остром панкреатите [Текст] / Е.А. Николаев, **Е.А. Кор-**

мишкин // Социально-гуманитарные и естественно - научные исследования: теория и практика взаимодействия: межвуз. сб. науч. тр. - Саранск, 2012. - Вып. 3. - С. 315-319.

11. Профилактика гемостатических нарушений при хирургической агрессии [Текст] / А.П. Власов [и др.] // 1-й съезд врачей неотложной помощи: материалы съезда. - М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2012. - С. 17. - (Соавт.: О.А. Рыжова, О.А. Хайрова, **А.Е. Кормишкин**, А.Н. Поляков).

12. Фармакомодуляция состояния системы гемостаза при эндогенной интоксикации [Текст] / П.В. Зеленцов [и др.] // Материалы II Междунар. науч. – практ. конф. студентов и молодых ученых «Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны»: электронное науч. издание. – ФГУП НТЦ «Информрегистр», Депозитарий электронных изданий. - 2012. - С. 71-74. - (Соавт.: Г.А. Шевалев, С.Г. Анаскин, **А.Е. Кормишкин**, В.В. Ярусова).

13. Коагуляционно-литическое состояние тканей кишечника при острой кишечной непроходимости [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Фундаментальные исследования**. - 2013. - № 2. - С. 42-46. - (Соавт.: В.А. Шибитов, И.В. Царьков, П.А. Власов, **А.Е. Кормишкин**).

14. **Кормишкин, А.Е.** Роль коагуляционно-литических модификаций тканей поджелудочной железы в патогенезе острого панкреатита [Текст] / А.Е. Кормишкин, А.Р. Майданов, Е.И. Демина // Сборник материалов 87-й Всероссийской науч. – практ. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 155-летию со дня рождения Л.О. Даркшевича. - Казань, 2013. - С. 362.

15. Коррекция функционально-метаболического состояния клеток крови при эндотоксикозе [Текст] / **А.Е. Кормишкин** [и др.] // **Вестн. Мордовского университета**. - 2013. - № 1-2. - С. 146-149. - (Соавт.: П.В. Зеленцов, Л.А. Суворова, М.А. Логинов, Р.М. Куданкин).

16. Значение энтеропротекторного компонента в коррекции эндогенной интоксикации [Текст] / П.А. Власов [и др.] // XLII Огаревские чтения: материа-

лы науч. конф. - Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2014. - С.288-291. - (Соавт.: А.В. Суслов, **А.Е. Кормишкин**, В.В. Васильев, С.П. Тимошкин, М.А. Логинов).

17. Коррекция эндогенной интоксикации при остром панкреатите [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Материалы Пленума правления ассоциации гепатопанкротобилиарных хирургов стран СНГ. - Тюмень, 2014. - С. 14-15. - (Соавт.: **А.Е. Кормишкин**, П.А. Власов, И.В. Потянова, Р.М. Куданкин, О.И. Месиков).

18. Модуляция коагуляционно-литического состояния тканевых структур поджелудочной железы в условиях острого воспаления [Текст] / **А.Е. Кормишкин** [и др.] // Тез. Нац. конгр. с Междунар. участием «Тромбозы, гемостаз и патология сосудов: современные подходы к диагностике и лечению». - М., 2014. - С.32-33. - (Соавт.: С.Г. Анаскин, П.А. Власов, Т.А. Муратова).

19. Патогенетическое обоснование различных схем коррекции липидного метаболизма при остром панкреатите [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10 (часть 2). - С. 265-269.** - (Соавт.: С.Г. Анаскин, Л.Р. Гуляева, О.Ю. Рубцов, Э.И. Полозова, **А.Е. Кормишкин**).

20. Расстройства микроциркуляции поджелудочной железы при деструктивном панкреатите и их коррекция [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: материалы межрегион. науч. – практ. конф., посвящ. 40-летию кафедры патофизиологии. - Чебоксары, 2014. - С. 26-29. - (Соавт.: А.В. Суслов, **А.Е. Кормишкин**, С.А. Турьгина, И.В. Потянова, Л.Р. Гуляева).

21. Суслов, А.В. Роль гипоксического каскада в патогенезе острого панкреатита [Текст] / А.В. Суслов, П.А. Власов, **А.Е. Кормишкин** // Актуальные проблемы медицинских наук: сб. науч. тр. III межрегион. студенческого науч. форума с участием молодых исследователей. – Саранск, 2014. - С. 101-104.

22. Влияние ремаксолола на состояние гуморального компонента системы гемостаза в ранние сроки острого панкреатита [Текст] / А.П. Власов [и др.]

// **Экспериментальная и клиническая фармакология.** - 2015. - Т.78,№9. - С. 13-16. - (Соавт.: **А.Е. Кормишкин**, О.Ю. Рубцов, Т.И. Власова, Т.А. Муратова, Д.Г. Крючков, Ш. С. Алькубайси).

23. Новый подход в коррекции расстройств в системе гемостаза при эндогенной интоксикации [Электронный ресурс] / А.П. Власов [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с Междунар. участием, посвященной 85-летию НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Пенза ОАО «РЖД». - Пенза, 2015. - С. 113-116. - (Соавт.: П.А. Власов, **А.Е. Кормишкин** Ш.С. Алькубайси, Т.В. Ганина).

24. Состояние гуморального компонента системы гемостаза на начальных этапах острого панкреатита [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** - 2015. - № 5. - URL: <http://www.science-education.ru/128-21651> (дата обращения: 15.09.2015). - (Соавт.: **А.Е. Кормишкин**, О.Ю. Рубцов, Э.И. Полозова, В.А. Болотских, Т.А. Муратова).

25. Фармакологические возможности коррекции эндотоксикоза [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. – М., 2015. - С. 816-817. - (Соавт.: **А.Е. Кормишкин**, Н.А. Власова, Т.А. Кочеткова, М.М. Морозова, Ш.С. Алькубайси, А.В. Мелешкин). - (Содерж. журн.: Тезисы XII Съезда хирургов России. Ростов н/Д., 2015).

26. Роль дислипидемии в развитии коагулопатий при остром панкреатите [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. Международный научно-практический журнал. - 2016. - Приложение. - С. 13-14. - (Соавт.: Т.И. Власова, **А.Е. Кормишкин**, Т.А. Муратова, А.С. Романов, О.В. Кирдяш-кина).