

# ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

## ВЛИЯНИЕ РЕМАКСОЛА НА СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В РАННИЕ СРОКИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

А. П. Власов, А. Е. Кормишкин, О. Ю. Рубцов, Т. И. Власова, Т. А. Муратова,  
Д. Г. Крючков, Ш. С. Алькубайси<sup>1</sup>

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния препарата Ремаксол на систему гемостаза у пациентов с острым панкреатитом. Проведен анализ эффективности лечения 53 больных острым панкреатитом, получивших, согласно стандартам терапии данной патологии, традиционную комплексную терапию, кроме того, в схему терапии 25 пациентов был включен препарат ремаксол. Выявлено, что включение препарата в схему терапии острого панкреатита повышает эффективность лечения путем коррекции в ранние сроки заболевания расстройств гуморального компонента системы гемостаза в виде общего гипокоагулемического и фибринолитического действия, снижает интенсивность перекисного окисления липидов, уменьшает мембранодестабилизирующие явления в поджелудочной железе.

**Ключевые слова:** гемостаз; острый панкреатит; ремаксол.

### ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит до настоящего времени остается одной из актуальных, сложных и трудноразрешимых проблем в неотложной хирургии и занимает одно из первых мест среди острых заболеваний органов брюшной полости по летальности [1, 3, 9, 11]. Успешная терапия заболевания возможна при углубленном изучении основных причин его развития [2, 4, 12] и роли расстройств в системе гемостаза [6, 7, 10]. Считают, что на начальном этапе острого панкреатита гемостатические нарушения выражены незначительно и не нуждаются в специальной антикоагулянтной терапии, в то же время при прогрессировании заболевания своевременная коррекция (предупреждение прогрессирования) снижает риск развития угрожающих жизни больных геморрагических осложнений [5, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния препарата ремаксол на систему гемостаза у пациентов с острым панкреатитом.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ эффективности лечения 53 больных острым панкреатитом, получивших лечение в клинике факультетской хирургии при РКБ № 3 г. Саранска с 2011 по 2015 гг.

Больные были рандомизированы по полу и возрасту и разделены на 2 группы: сравнения (I) – 28 больных и основную (II) – 25 больных. Для получения данных нормы изученных показателей проводили аналогич-

ные исследования у 26 здоровых лиц (добровольцев) обоего пола в возрасте от 20 до 60 лет.

Пациенты согласно стандартам лечения данной патологии получали традиционную комплексную терапию, которая включала антибактериальный, инфузионный, спазмолитический, обезболивающий, десенсибилизирующий компоненты, ингибиторы ферментов. Кроме того, пациенты основной группы получали препарат ремаксол (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург) ежедневно в течение 6 сут внутривенно капельно в суточном объеме 400 мл.

Критерии включения в исследование – наличие клинических, лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих достоверно диагностировать острый панкреатит; длительность заболевания не более 48 ч на момент поступления.

Критерии исключения – возраст старше 70 лет и моложе 20 лет; длительность заболевания более 48 ч, проведение хирургической операции по экстренным или срочным показаниям; наличие тяжелой сочетанной патологии.

При поступлении всем больным были проведены рутинные клинические, лабораторные и инструментальные исследования (УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки, рентгенография брюшной полости, ЭКГ). Интегральную оценку тяжести и прогнозирования острого панкреатита производили по системе [3]. Дополнительно, для оценки состояния системы гемостаза исследовали время спонтанного свертывания крови по R. J. Lee и P. D. White (1913), время рекальцификации обычной плазмы по Bergerhof и Roka (1954), антитромбин III по A. Hensen и E. A. Loeliger (модификация К. М. Бишевского (1963)), эуглобулиновый фибринолиз по H. Kowarzyk,

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО “Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева”, 430005, Саранск, ул. Большевикская, д. 68, Республика Мордовия.

L. Buluck (1954), продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме по Nanniga Guest (1958) в динамике – 1, 2, 4 и 6 сут. Показатели интенсивности ПОЛ: диеновые и триеновые конъюгаты определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232 – 233 и 275 нм (Ганстон Ф. Д., 1986); уровень малонового диальдегида – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Sigma) (Егоров Д. Ю., Козлов В. А., 1988).

Пациенты были информированы о целях, дизайне и ожидаемых результатах исследования и дали письменное согласие на участие в нем, протокол локального Этического комитета ФГБОУ ВПО “Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева” № 125 от 12.03.2013 г.

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*) [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных интегральной оценки тяжести и прогнозирования острого панкреатита при поступлении выявил схожесть показателей в основной ( $1,39 \pm 0,10$ ) баллов и группе сравнения ( $1,36 \pm 0,08$ ) и был расценен как “потенциально тяжелый” острый пан-

креатит, при котором состояние больного без интенсивной терапии может прогрессивно ухудшаться [3].

Выявлено, что изменения состояния системы гемостаза у больных обеих групп при поступлении достоверно не отличались и характеризовались повышением коагулянтной активности, снижением антикоагулянтного потенциала и увеличением фибринолитической активности (табл. 1). Зарегистрировано укорочение времени свертывания крови на 20,27 и 22,92 %, времени рекальцификации обычной плазмы – на 10,85 и 11,24 % и каолинового времени – на 14,53 и 15,19 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Содержание антитромбина III уменьшалось на 12,11 и 12,76 % ( $p < 0,05$ ), количество фибриногена увеличивалось на 15,93 и 17,69 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Эуглобулиновый лизис фибринового сгустка был активизирован на 15,55 и 16,56 % ( $p < 0,05$ ), а спонтанный – на 27,20 и 25,93 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина достоверно увеличивалось в 2,5 и 2,6 раза соответственно.

В дальнейшем было выявлено, что на фоне стандартной терапии у больных группы сравнения существенные изменения в системе гемостаза сохранялись в течение первых 4 сут. Вместе с тем включение ремакса в комплекс консервативной терапии у больных острым панкреатитом сократило сроки начала коррекции патологических изменений до 2 сут (рис. 1).

Так, показатели времени свертывания крови, рекальцификации и каолинового времени к 2 сут не имели

Показатели гемостаза пациентов с острым панкреатитом в динамике наблюдения в зависимости от схемы терапии ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Норма	Сроки наблюдения				
			при поступлении	1 сут	2 сут	4 сут	6 сут
Время свертывания, с	I	442,0 ± 12,71	352,39 ± 14,10*	369,94 ± 13,96*	380,06 ± 15,21*	397,50 ± 12,97*	444,78 ± 13,01
	II		340,68 ± 16,31*	382,28 ± 15,26*	<b>438,20 ± 15,95</b>	<b>448,44 ± 14,86</b>	<b>488,56 ± 11,55*</b>
Время рекальцификации, с	I	134,92 ± 4,48	120,28 ± 4,07*	121,78 ± 3,25*	122,61 ± 2,85*	129,56 ± 3,13	134,67 ± 3,45
	II		119,76 ± 3,84*	122,0 ± 2,62*	130,44 ± 3,19	<b>154,80 ± 4,01*</b>	<b>159,72 ± 3,76*</b>
Каолиновое время, с	I	69,42 ± 2,70	59,33 ± 1,34*	53,89 ± 4,16*	57,44 ± 1,32*	63,72 ± 1,50	66,22 ± 1,57
	II		58,88 ± 1,56*	<b>61,48 ± 2,34</b>	<b>67,16 ± 1,55</b>	<b>72,12 ± 1,0</b>	<b>79,76 ± 1,37</b>
Толерантность плазмы к гепарину, с	I	244,58 ± 13,17	233,89 ± 14,08	229,44 ± 15,81	234,50 ± 9,09	241,0 ± 9,14	259,22 ± 10,41
	II		237,32 ± 13,15	232,48 ± 15,50	248,24 ± 9,33	263,52 ± 10,47	269,92 ± 11,27
Антитромбин III, с	I	93,81 ± 2,46	82,44 ± 1,89*	81,89 ± 1,57*	80,56 ± 1,25*	84,33 ± 1,92*	90,11 ± 1,40
	II		81,84 ± 1,98*	<b>89,16 ± 1,75</b>	<b>90,12 ± 1,32</b>	<b>94,28 ± 1,87</b>	94,68 ± 1,47
Фибриноген, г/л	I	279,0 ± 6,48	323,44 ± 6,50*	350,0 ± 8,37*	329,33 ± 9,65*	335,50 ± 13,86*	328,06 ± 10,05*
	II		328,36 ± 9,13*	337,88 ± 10,69*	332,04 ± 8,79*	326,48 ± 10,58*	292,64 ± 11,79
Эуглобулиновый лизис, с	I	179,0 ± 6,48	151,17 ± 8,34*	157,33 ± 6,40*	154,39 ± 4,79*	150,06 ± 6,10*	171,17 ± 6,58
	II		149,36 ± 8,38*	148,96 ± 8,24*	<b>138,56 ± 4,44*</b>	141,20 ± 5,07*	<b>139,36 ± 5,28*</b>
Спонтанный фибринолиз, %	I	20,62 ± 1,17	26,22 ± 1,17*	29,33 ± 1,51*	27,67 ± 1,20*	25,94 ± 1,12*	23,71 ± 0,55*
	II		25,96 ± 0,97*	31,64 ± 1,16*	<b>33,92 ± 1,22*</b>	<b>30,28 ± 1,10*</b>	<b>30,96 ± 1,10*</b>
ПДФ, г/л	I	3,72 ± 0,12	9,13 ± 0,34*	11,24 ± 0,49*	10,43 ± 0,25*	9,46 ± 0,28*	7,83 ± 0,66*
	II		9,61 ± 0,29*	10,96 ± 0,50*	9,58 ± 0,40*	<b>7,69 ± 0,69*</b>	<b>5,60 ± 0,67*</b>

Примечание: I – группа сравнения; II – основная группа больных;

\* – достоверные изменения по отношению к норме при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – достоверные изменения между группами больных при  $p < 0,05$

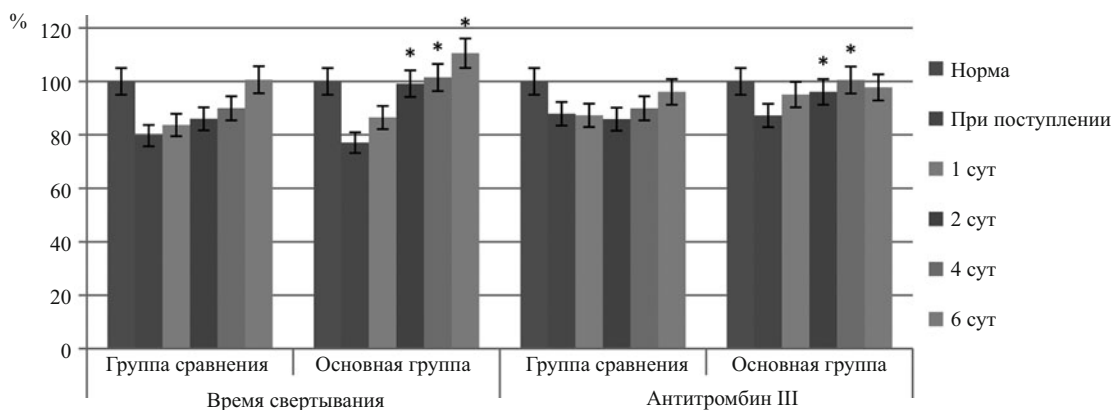


Рис. 1. Показатели коагулянтной активности крови у больных острым панкреатитом на фоне применения ремаксола. Здесь и далее: \* – достоверность разницы между данными групп больных при  $p < 0,05$

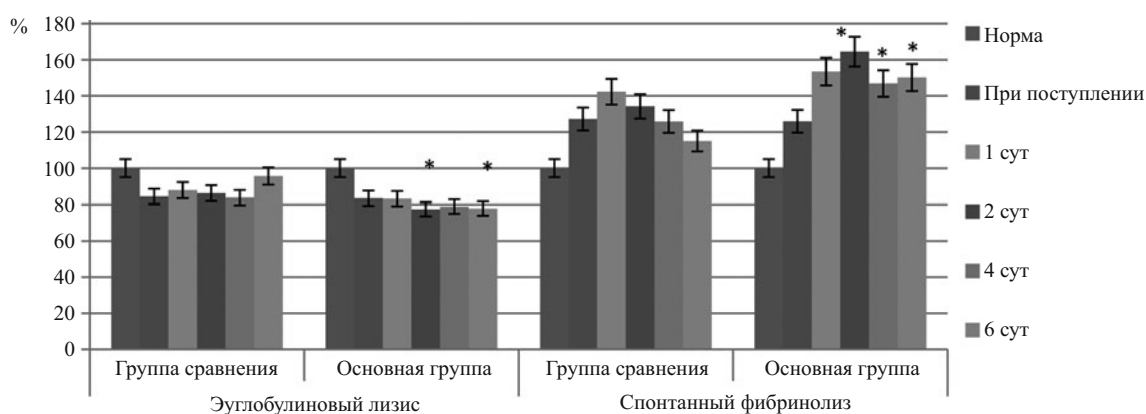


Рис. 2. Показатели фибринолитической активности плазмы крови у больных острым панкреатитом на фоне применения ремаксола

существенных отличий от нормальных значений; а на 6 сут терапии эти показатели превосходили норму соответственно на 10,53, 18,38 и 14,89 % ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе сравнения на 2, 4 и 6 сут время свертывания было достоверно продолжительнее на 15,30, 12,82 и 9,84 %, каолиновое время – на 16,91, 13,18 и 20,44 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Толерантность плазмы к гепарину в обеих группах больных, как при поступлении, так и на всех последующих этапах наблюдения не имела существенных отличий от нормы. У пациентов в основной группе отмечено более быстрое восстановление антикоагулянтной активности крови: уровень антитромбина III после первого введения ремаксола и в динамике наблюдения стабилизировался в пределах нормы, в то время как в группе сравнения в 1 сут терапии он был выше на 8,88 % ( $p < 0,05$ ), на 2 – на 11,87 % ( $p < 0,05$ ) и на 4 сут – на 11,79 % ( $p < 0,05$ ). Динамика показателей фибриногена в обеих группах изменялась незначительно.

Выявлена зависимость динамики фибринолитической активности плазмы крови у больных острым панкреатитом от схемы терапии: в основной группе укорочение эуглобулинового лизиса было более выражено и составило на 16,78 – 22,59 % ( $p < 0,05$ ), в то вре-

мя как в группе сравнения этот показатель был ниже уровня здоровых добровольцев на 12,10 – 16,17 % ( $p < 0,05$ ). При сравнительном анализе этого показателя между группами пациентов оказалось, что на 2 сут во второй группе больных он был короче на 10,25 % ( $p < 0,05$ ), а на 6 сут – на 18,58 % ( $p < 0,05$ ). На фоне применения препарата спонтанный фибринолиз на 2 сут терапии был достоверно выше в основной группе больных относительно группы сравнения на 22,60 %, на 4 сут – на 16,71 % и на 6 сут – на 30,60 % (рис. 2).

У пациентов, получивших в схеме лечения ремаксол, количество продуктов деградации фибриногена и фибрина на 4 сут терапии, по сравнению с группой сравнения, уменьшалось на 18,63 % ( $p < 0,05$ ) и на 6 сут – на 28,46 % ( $p < 0,05$ ). Кроме того, на фоне применения препарата уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови уменьшался на 15,9 – 32,6 % ( $p < 0,05$ ), причем достоверное снижение окислительной активности происходило уже после первого введения препарата (рис.3). Кроме того, у пациентов в основной группе в динамике наблюдения было зарегистрировано достоверное уменьшение протеолитической (на 16,8 – 46,3 %), липолитической (на

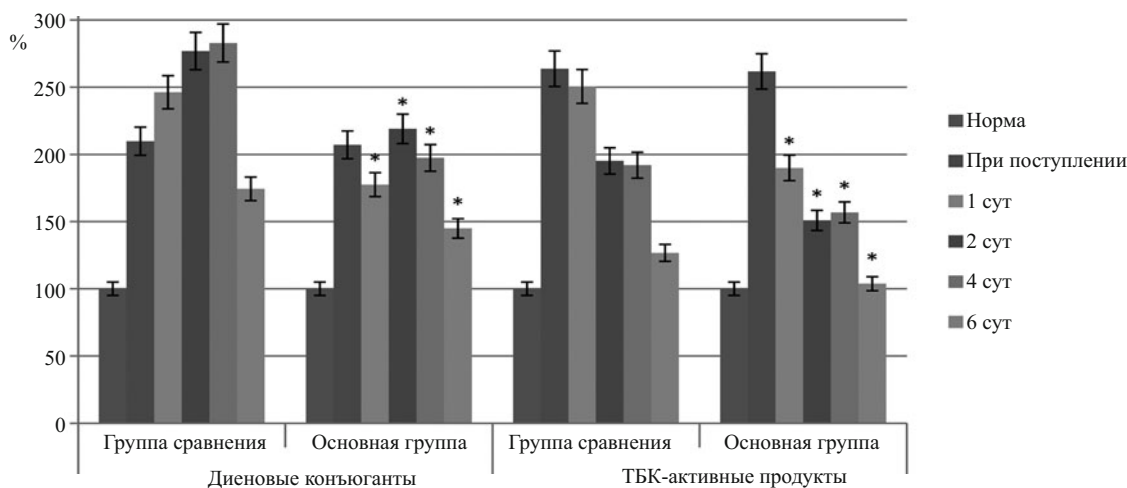


Рис. 3. Некоторые показатели ПОЛ плазмы крови у больных острым панкреатитом на фоне применения ремаксола

36,8 – 73,1 %) и амилитической активности (на 15,2 – 37,3 %) плазмы крови ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

Включение в схему терапии больных острым панкреатитом ремаксола (внутривенные ежедневные введения 400 мл в течение 6 сут) уменьшает расстройства гуморального компонента системы гемостаза в виде общего гипокоагулемического и фибринолитического действия, сразу после первого введения снижает интенсивность ПОЛ на 15,9 – 32,6 % ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

- С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин, Г. И. Синенченко, *Хирургическая панкреатология*, Речь, Санкт-Петербург (2009).
- С. И. Балныков, Т. Ф. Петренко, *Хирургия*, № 3, 37 – 40 (2010).
- Р. В. Вашетко, А. Д. Толстой, А. А. Курыгин и др., *Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей*, Питер, Санкт-Петербург (2000).
- В. А. Горский, Л. В. Ковальчук, М. А. Агапов и др., *Хирургия*, № 3, 54 – 61 (2010).
- Р. М. Джарар, Е. А. Корымасов, Ю. В. Горбунов, *Новости хирургии*, 19(2), 43 – 49 (2011).
- Е. А. Корымасов, Р. М. Джарар, Ю. В. Горбунов и др., *Вестник эксперим. и клин. хирургии*, IV(2), 279 – 282 (2011).
- Ю. А. Сапожников, А. А. Рудик, М. В. Воробьев, *Дальневосточ. мед. журн.*, № 4, 110 – 112 (2008).
- А. А. Халафян, *STATISTICA 6.0. Статистический анализ данных*, «Бином-Пресс», Москва (2008).
- Я. Н. Шойхет, А. П. Момот, *Проблемы клин. мед.*, 16(4), 102 – 117 (2008).
- Т. Н. Baron, R. A. Kozarek, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 10(11), 1202–1207 (2012).
- G. Castellanos, A. Pinerо, L. A. Doig, *Surg. Endosc.*, 27(2), 443 – 453 (2013).
- L. R. Liu, S. H. Xia, *World J. Gastroenterol.*, 12(4), 539 – 545 (2006).

Поступила 22.09.15

## EFFECT OF REMAXOL ON THE HUMORAL COMPONENT OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

A. P. Vlasov, A. E. Kormishkin, O. Yu. Rubtsov, T. I. Vlasova, T. A. Muratova, D. G. Kryuchkov, and Sh. S. Alkubaisi

Mordovia State University, ul. Bolshevistskaya 68, Saransk, Republic of Mordovia, 430005 Russia

The influence of drug remaxol on hemostasis has been studied by analysis of the efficiency of therapy in a group of 53 patients with acute pancreatitis, which received, according to the standard treatment of this pathology, a traditional complex therapy. Remaxol was additionally included in the scheme of treatment of 25 patients. It is established that the inclusion of remaxol into the therapy of acute pancreatitis improves the efficiency of treatment by correcting (in the form of general hypocoagulemic and fibrinolytic action) disorders of the humoral component of the hemostatic system at the early stages of disease, reduces the intensity of peroxidation of membrane lipids, decreases membrane-destabilizing phenomena in the pancreas.

**Keywords:** hemostasis; acute pancreatitis; remaxol.