ВЛИЯНИЕ ГЕПТРАЛА НА КОАГУЛЯЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

М. С. Сукач, В. Т. Долгих

Омская государственная медицинская академия,
кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии

Effect of Heptral on Blood Coagulant Activity in Pancreonecrosis

M. S. Sukach, V. T. Dolgikh

Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk Sate Medical Academy

Цель исследования **— попытаться с помощью гепатопротектора гептрала уменьшить нарушения гемостатической, детоксикационной и антиоксидантной функций печени при экспериментальном панкреонекрозе и тяжесть панкреатогенной эндотоксемии.** ***Материал и методы.*** **Эксперименты проведены на 142 беспородных крысах-самцах, разделенных на 3 группы: контрольную (*n*=20), основную (*n*=69) и группу сравнения (*n*=53). У животных основной группы и группы сравнения моделировали панкреонекроз. На первом этапе исследовали параметры коагуляционного гемостаза, определяли содержание веществ низкой и средней молекулярной массы и интенсивность процессов свободно-радикального окисления. На втором этапе животным группы сравнения через 5 мин после моделирования панкреонекроза вводили гептрал в дозе 11,4 мг/кг, изучая те же самые показатели, что и у животных основной и контрольной групп. Результаты обрабатывали статистическими непараметрическими методами.** ***Результаты.*** **Установлено, что после моделирования панкреонекроза в течение двух суток нарушаются детоксикационная и антиоксидантная функции печени, активируются процессы свободнорадикального окисления. Значительно повышается коагуляционная активность крови за счет активации факторов свертывания. Гептрал повышает способность печени синтезировать факторы свертывания крови, что доказывает улучшение некоторых из исследованных показателей системы гемостаза. Кроме того, его введение сохраняет антитоксическую функцию гепатоцитов, что проявляется снижением концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме и на эритроцитах. Одновременно с этим повышается активность антиоксидантной системы, выявляемая методом хемилюминесценции, что также свидетельствует об уменьшении функционально-метаболических нарушений печени.** ***Ключевые слова:*** **панкреонекроз, печень, эндотоксемия, гемостаз, свободно-радикальное окисление, гептрал.**

Objective**: to attempt to reduce the hemostatic, detoxifying, and antioxidant dysfunctions of the liver in experimental pancreonecrosis and the degree of pancreatogenic endotoxemia, by using the hepatoprotector heptral.** ***Materials and methods.*** **Experiments were carried out on 142 outbred male rats divided into 3 groups: 1) control (*n*=20); 2) study (*n*=69); 3) comparison (*n*=53). Pancreonecrosis was simulated in the study and comparison groups. In Stage 1, coagulation hemostatic parameters were studied and the levels of low and medium molecular weight substances and the rate of free radical oxidation processes were determined. In Stage 2, five minutes after stimulation of pancreonecrosis, heptral was given in a dose of 11.4 mg/kg to the comparison animals, by studying the same parameters as in the study and control groups. The results were processed using the nonparametric statistical methods.** ***Results.*** **It has been found that hepatic detoxifying and antioxidant functions are impaired and free radical oxidation processes activated within 2 days after simulation of pancreonecrosis. Blood coagulation activity is considerably higher due to activated coagulation factors. Heptral increases the capacity of the liver to synthesize blood coagulation factors, which proves improvement of some of the study parameters of the hemostatic system. Furthermore, its administration preserves the antitoxic function of hepatocytes, as shown by the decreased concentrations of low and median molecular weight substances in plasma and red blood cells. At the same time, there is an increase in antioxidant system activity detectable by chemiluminescence which also testifies that hepatic functional and metabolic impairments are ameliorated.** ***Key words:*** **pancreonecrosis, liver, endotoxemia, hemostasis, free radical oxidation, heptral.**

Панкреонекроз в структуре ургентной хирургии органов брюшной полости занимает одно из первых мест [1—3]. Летальность при панкреонекрозе колеблется от 20 до 85% [4, 5]. Ведущим патогенетическим фактором летальности является полиорганная недостаточность [2, 6], вызванная абдоминальным сепсисом [7, 8]. Характерно, что в синдром полиорганной недостаточности одинаково часто вовлекаются сердечно-сосудистая и нервная системы, почки и печень [9]. Летальные исходы у больных с полиорганной недостаточностью вследствие септических осложнений чаще сопровождаются нарушениями реологических свойств крови, блокадой микроциркуляции и тотальным тромбозом как микро-, так и магистральных сосудов, чем фатальными геморрагиями [10]. Недостаточность печени как органа,

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Сукач Михаил Сергеевич
E-mail: 110sam@mail.ru

принимающего на себя первый удар эндотоксемии и являющегося основным источником факторов гемостаза, особенно усугубляет тяжесть общего состояния больных. В основе патогенеза поражения клеток печени лежит чрезмерная активация процессов липопероксидации, нарушение биоэнергетики и электролитного баланса гепатоцитов [11], что приводит к интоксикации, активации свободно-радикального окисления, бактериемии и вторичному иммунодефициту [2, 7]. Печень становится первым органом-мишенью, принимающим основной удар панкреатогенной токсинемии вследствие попадания в кровь воротной вены активированных панкреатических и лизосомальных ферментов, продуктов распада ткани поджелудочной железы, компонентов калликреин-кининовой системы [12].

Цель исследования — изучение эффективности использования гепатопротектора S-аденозин-L-метионина (Гептрал, Хоспира С.п.А., Италия) для уменьшения нарушений детоксицирующих свойств печени при экспериментальном панкреонекрозе и снижения тяжести панкреатогенной эндотоксемии [13].

Материал и методы

Эксперименты проведены на 142-х беспородных крысах-самцах, наркотизированных диэтиловым эфиром. Животные были разделены на 3 группы: I — контрольная группа (n=20); II — основная группа (n=69); III — группа сравнения (n=53). У животных основной группы и группы сравнения моделировали панкреонекроз введением в поджелудочную железу аутожелчи из расчета 0,15 мл/кг (патент РФ № 2290702 «Способ моделирования панкреонекроза»). Исследования проведены в два этапа. На первом этапе через 6 час (подгруппа II6), 24 час (подгруппа II24) и 48 час (подгруппа II48) после моделирования панкреонекроза исследовали параметры коагуляционного гемостаза, определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и интенсивность процессов свободнорадикального окисления (СРО). На втором этапе исследований с целью защиты печени от панкреатогенной эндотоксемии, ацидоза и гипоксии животным группы сравнения через 5 мин после моделирования панкреонекроза вводили гептрал в дозе 11,4 мг/кг. Через 6 часов (подгруппа III6), 24 часа (подгруппа III24) и 48 часов (подгруппа III48) изучали те же показатели, что и у животных основной и контрольной группы.

Параметры коагуляционного гемостаза исследовали, используя коагулометры «Solar CGL 2110» (Солар, Республика Беларусь) и «Amelung Trinity Biotech» (Trinity Biotech, Ирландия). В крови определяли содержание растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), фибриногена и концентрацию антитромбина III. Исследовали активированное частичное тромбопластиновое (АЧТВ), тромбиновое (ТВ) и протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ) с помощью стандартного набора реагентов. Для выявления эндотоксемии и изменения детоксикационной функции печени при панкреонекрозе определяли содержание ВНСММ в плазме и на эритроцитах по методу М. Я. Малаховой [14] на спектрофотометре СФ-46.

Процессы СРО в сыворотке воротной и печеночной вен исследовали методом хемилюминесценции на аппарате «Хемилюминомер-003» с компьютерным обеспечением по методу Р. Р. Фархутдинова и соавт. [7]. Регистрировали значения спонтанной светимости (у. е.); вспышки (у. е.), амплитуда которой пропорциональна интенсивности свободнорадикального окисления, и светосуммы (у. е.×мин), величина которой обратно пропорциональна общей антиоксидантной активности [15].

Результаты обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0 (Лицензия № BXXR904 E306823FAN10). Учитывая размеры выборок в экспериментальных группах, а также распределение параметров, отличное от нормального, рассчитывали медиану (P50), нижний (P25) и верхний (P75) квартиль, а сравнение данных проводили непараметрическими критериями: критерий Манна-Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона (для зависимых групп — сравнение показателей между воротной и печеночной венами).

Результаты и обсуждение

Из 69-и животных основной группы, на протяжении первых двух суток восстановительного периода после моделирования панкреонекроза погибло 13 животных (n_6=2, n_{24}=7 и n_{48}=4, общая летальность 18,8%) от сердечно-сосудистой, печеночной и дыхательной недостаточности. Из группы с применением гептрала выжило 50 из 53 крыс (n_6=0, n_{24}=2 и n_{48}=1, общая летальность 5,7%).

Полученные нами данные о нарушениях гемостатической функции печени при панкреонекрозе совпадают с результатами других авторов, полученными при изучении печени при других патологиях [16]. Результаты исследования системы гемостаза представлены в табл. 1. Характерно, что при панкреонекрозе на всех сроках наблюдения возрастало содержание РФМК, являющихся маркерами тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови. Иная динамика РФМК наблюдалась у защищенных гептралом животных: через 6 часов значимого снижения РФМК не отмечалось, однако через сутки-двое отмечалось статистически значимое снижение содержания РФМК на 33,3 и на 56,7%, соответственно.

Протромбиновое время на протяжении 1-х суток после моделирования панкреонекроза статистически значимо повышалось в сравнении с контролем, что свидетельствует об активации внешнего пути образования протромбиназы и усилении свертывания крови. Гептрал значимо не изменял протромбиновое время в течение всего эксперимента.

При панкреонекрозе уменьшалось тромбиновое время, однако статистически значимыми изменения были только к концу 2-х суток наблюдения. Введение гептрала увеличивало показатель, приближая его к контрольному уровню. Так, через 6 и 48 часов тромбиновое время оказалось увеличенным на 18,8 и 20,1% по сравнению с незащищенными препаратом животными. Нормальное тромбиновое время при удлинении протромбинового времени может указывать на дефицит VII, X, V и II факторов свертывания крови.

Оценка внутреннего механизма активации протромбиназы и усиления свертывания крови путем измерения АЧТВ выявила замедление коагуляции в 1-е сутки после моделирования панкреонекроза. По прошествии двух суток наблюдалось обратное явление: при панкреонекрозе АЧТВ нормализовалось, что может свидетельствовать о начинающейся гиперкоагуляции. Такая динамика в течение 1-х суток также свидетельствует о дефиците факторов X, V и II. Применение гептрала

Таблица 1

Изменение показателей системы гемостаза у крыс при панкреонекрозе после введения гептрала, P50 [P25; P75]

Показатель	Серия	Контроль	Значения показателей на этапах исследования, ч		
			6	24	48
РФМК, мг/100 мл	ПН	5,0 (4,5; 5,0)	7,5 (6,5; 9,5)*	7,5 (6,0; 8,0)*	15,0 (15,0; 16,0)*,#
	ПН+геп		8,3 (7,0; 10,0)*	5,0 (4,2; 6,0)#,##	6,5 (5,0; 8,7)*,##
ПТВ, сек	ПН	15,3 (15,3; 15,5)	20,3 (18,8; 21,2)*	20,3 (18,9; 24,3)*	14,8 (14,0; 15,1)#
	ПН+геп		20,3 (19,4; 22,5)*	19,4 (17,9; 22,3)*	18,0 (15,0; 19,5)*
Активность антитромбина, %	ПН	323 (298; 400)	315 (301; 393)	332 (299; 385)	348 (291; 371)
	ПН+геп		256 (213; 305)##	207(190; 220)#,##	350 (290; 397)#
ТВ, сек	ПН	17,0 (15,9; 18,1)	15,4 (14,8; 19,7)	17,1 (15,6; 19,7)	15,4 (14,8; 15,7)*
	ПН+геп		18,3 (16,4; 20,7)##	20,1 (18,2; 21,2)	18,5 (17,4; 20,8)##
АЧТВ, сек	ПН	36,3 (35,80; 37,3)	39,7 (38,5; 40,1)*	39,9 (38,4; 41,0)*	36,3 (35,9; 37,8)#
	ПН+геп		40,4 (38,8; 41,4)*	40,8 (39,6; 41,5)*	39,6 (37,1; 42,1)
Фибриноген, г/л	ПН	3,95 (3,81; 4,18)	2,60 (1,54; 3,11)*	1,28 (0,98; 1,64)*	3,04 (2,78; 3,28)*
	ПН+геп		4,40 (4,28; 4,57)##	1,90 (1,50; 2,22)*,#	1,70 (1,29; 1,86)*,#,##
ПТИ, %	ПН	88,2 (87,1; 88,2)	67,0 (55,5; 72,3)*	68,5 (56,9; 72,0)*	91,2 (89,4; 96,4)#
	ПН+геп		67,0 (59,1; 70,1)*	69,9 (61,9; 76,1)*	73,7 (69,5; 78,9)*,#,##

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ПН — панкреонекроз; геп — гептрал. * — к контролю ($p<0,05$); # — к показателю 6 часов этой же серии ($p<0,05$); ## — к показателям аналогичного срока моделирования панкреонекроза без использования препарата ($p<0,05$).

не улучшало данный показатель и он по-прежнему оставался значимо выше контрольного.

При исследовании концентрации фибриногена при панкреонекрозе видно значимое снижение концентрации на всех сроках патологии, что вместе с увеличением количества РФМК указывает на активацию внутрисосудистого свертывания. Гептрал значительно повышал концентрацию этого фактора свертывания в первые 6 часов исследования (на 69,2%). Через сутки данная тенденция сохранялась, но была менее выражена. К концу 2-х суток концентрация фибриногена снижалась, что может косвенно указывать на истощение белоксинтетических возможностей печени.

Активность антитромбина при панкреонекрозе оставалась без изменений на всех сроках исследования, однако на фоне гептрала она становилась ниже относительно показателей серий с панкреонекрозом 1-х суток.

Для оценки возможности с помощью гептрала уменьшить нарушения детоксикационной функции печени при панкреонекрозе исследовали качественный и количественный состав ВНСММ в плазме и на эритроцитах крови воротной и печеночной вен (табл. 2), а также в гомогенатах печени и поджелудочной железы (табл. 3). Видно, что у контрольных животных общее содержание ВНСММ плазмы воротной и печеночной вен значимо не отличались, однако на эритроцитах отмечено большее их количество в воротной вене. Этот факт может свидетельствовать о том, что большинство белковых молекул, поступающих с кровью из кишечника, транспортируется на мембране эритроцита, а не в плазме крови.

После моделирования панкреонекроза общее содержание ВНСММ в плазме обеих вен возросло на всех сроках исследования. Характерно, что в течение первых 6—24 ч эксперимента содержание ВНСММ в плазме воротной вены было выше, чем в печеночной, что свидетельствует о некоторой сохранности детоксикационной функции печени. К концу 2-х суток эксперимента значения экстинкций по-прежнему превышали контрольный уровень, но разница между ними в притекающей и оттекающей от печени крови практически отсутствовала. Это может быть следствием не только сниженной детоксикационной функции печени, но и выделения в сосудистое русло продуктов катаболизма, образующихся в поврежденных гепатоцитах.

Через 6 часов после введения гептрала выявлялось статистически значимое снижение содержания как катаболического пула ВНСММ (на 60,0%), так и общего их количества. Уменьшение содержания ВНСММ в обеих венах прослеживалась и на последующих сроках эксперимента. Через сутки-двое данный показатель по-прежнему был ниже значений животных с панкреонекрозом, превышая при этом контрольный. Только к концу 2-х суток в плазме печеночной вены количество ВНСММ не отличалось от контрольного уровня. Кроме того, на всех сроках эксперимента прослеживалась тенденция к снижению содержания ВНСММ в плазме печеночной вены относительно воротной. Эти факты могут свидетельствовать об улучшении детоксикационной функции печени и снижении панкреатогенной токсемии.

Содержание ВНСММ на эритроцитах при панкреонекрозе также возрастало, и только к концу 2-х суток наблюдения несколько снижалось. Характерно, что если через 6-24 ч количество средних молекул значимо преобладало в воротной вене, то через 48 часов наблюдалось обратное явление, что подтверждает вклад метаболитов катаболических процессов печени в общую эндотоксемию. Применение гептрала значимо снижало содержание ВНСММ на протяжении 6—24 часов эксперимента.

Таким образом, гептрал, вводимый после моделирования панкреонекроза, значительно снижал общее количество ВНСММ и их катаболический пул в крови воротной и печеночной вен на всех сроках исследования в плазме и в 1-е сутки на эритроцитах. Это может

Таблица 2

Показатели ЦиПГ в зависимости от метода обеспечения вентиляции в интраоперационном периоде в группе пожилых больных

Показатель	Серия	Контроль		Значения показателей на этапах исследования, ч					
				6		24		48	
		воротная вена	печеночная вена	воротная вена	печеночная вена	воротная вена	печеночная вена	воротная вена	печеночная вена
ВНСММ в плазме, у. е.	ПН	5,07 (4,94; 5,17)	4,41 (4,24; 5,26)	18,13* (16,65; 19,25)	9,19*,** (7,91; 13,30)	22,66* (21,35; 24,26)	13,18*,** (8,68; 13,44)	17,07* (15,70; 19,42)	18,02* (15,98; 24,2)
	ПН+геп			12,01* (6,71; 17,84)	5,53## (3,97; 7,17)	7,22*,## (6,71; 7,85)	7,04*,## (6,964; 7,17)	7,73*,## (6,66; 7,78)	7,07## (5,18; 7,22)
ВНСММ на эритроцитах, у. е.	ПН	10,75 (9,08; 13,05)	8,31** (8,10; 8,49)	22,73* (19,85; 24,40)	16,67*,** (16,32; 16,86)	24,27* (21,97; 25,92)	12,12*,** (11,8; 12,66)	13,08 (11,22; 15,23)	19,85*,** (18,4; 22,98)
	ПН+геп			10,34## (9,18; 12,78)	11,76*,## (9,35; 12,27)	13,77## (11,22; 15,95)	8,04#,** (7,89; 9,22)	14,06 (9,88; 17,58)	17,79*,** (12,78; 25,18)
Светосумма, у. е.•мин	ПН	2,74 (2,61; 4,56)	3,04 (1,20; 5,00)	5,62* (5,00; 8,31)	4,49 (2,94; 6,83)	3,69 (1,73; 6,28)	1,84 (1,36; 2,95)	5,16 (2,14; 8,16)	1,85 (1,30; 5,48)
	ПН+геп			3,75## (2,64; 4,29)	3,63 (2,64; 4,09)	5,68*,# (5,11; 6,45)	4,55 (3,78; 5,07)	4,02 (2,63; 4,66)	6,81*,## (3,45; 7,95)
Вспышка, у. е.	ПН	1,42 (0,86; 2,39)	1,00 (0,66; 1,18)	1,81* (0,83; 3,28)	0,74 (0,56; 0,88)	0,75* (0,68; 0,87)	0,56* (0,47; 0,63)	0,77 (0,67; 1,10)	0,62* (0,54; 0,75)
	ПН+геп			0,57*,## (0,50; 0,72)	0,92 (0,60; 0,94)	0,88# (0,73; 1,02)	0,93## (0,61; 1,02)	0,83 (0,57; 1,13)	1,15## (0,64; 1,30)
Спонтанная светимость, у. е.	ПН	0,67 (0,26; 1,02)	0,30 (0,18; 0,56)	0,46 (0,41; 0,60)	0,36 (0,26; 0,63)	0,40 (0,25; 0,52)	0,24 (0,15; 0,41)	0,59 (0,36; 0,80)	0,26 (0,14; 0,44)
	ПН+геп			0,31## (0,28; 0,41)	0,47 (0,36; 0,54)	0,49# (0,39; 0,60)	0,52## (0,42; 0,58)	0,52 (0,29; 0,54)	0,68## (0,34; 0,86)

Примечание. ** — значимость отличий между воротной и печеночной венами.

Таблица 3

Изменение содержания ВНСММ и показателей хемилюминесценции гомогенатов печени и поджелудочной железы при панкреонекрозе на фоне применения гептрала, P50 [P25; P75]

Показатель	Серия	Контроль		Значения показателей на этапах исследования, ч					
				6		24		48	
		воротная вена	печеночная вена	воротная вена	печеночная вена	воротная вена	печеночная вена	воротная вена	печеночная вена
ВНСММ, у. е.	ПН	1,83 (1,71; 1,89)	0,91 (0,91; 0,95)	2,05* (1,87; 2,34)	1,30 * (1,27; 1,42)	2,30 * (2,14; 2,77)	1,47* (1,33; 1,57)	2,17* (2,03; 2,34)	1,67*,# (1,46; 1,96)
	ПН+геп			1,80## (1,68; 1,87)	1,21*,## (1,13; 1,24)	2,01*,## (1,88; 2,14)	1,54* (1,12; 2,08)	2,00*,## (1,88; 2,11)	1,49* (1,25; 1,67)
Светосумма, у. е.•мин	ПН	0,94 (0,37; 1,79)	0,64 (0,46; 0,73)	4,96* (1,99; 7,81)	1,81* (0,83; 3,28)	5,55* (2,95; 7,19)	2,05* (1,56; 3,81)	3,34 (2,06; 4,95)	1,68 (0,70; 3,34)
	ПН+геп			2,46 (2,37; 3,01)	0,64 (0,35; 1,75)	3,46 (2,85; 5,19)	1,13 (0,25; 2,27)	3,55# (3,12; 5,43)	2,11* (1,19; 2,51)
Вспышка, у. е.	ПН	0,27 (0,09; 0,58)	0,69 (0,59; 0,82)	1,07* (0,94; 3,65)	0,67 (0,54; 1,00)	1,08 (0,46; 2,49)	0,35* (0,20; 0,75)	1,82 (1,33; 2,97)	0,63 (0,51; 1,86)
	ПН+геп			0,58## (0,47; 0,67)	1,06 (0,45; 1,45)	0,83# (0,68; 1,89)	0,77## (0,56; 0,92)	0,82 (0,74; 2,06)	0,95 (0,60; 1,49)
Спонтанная светимость, у. е.	ПН	0,81 (0,34; 1,07)	1,14 (0,62; 1,46)	0,85* (0,64; 1,42)	0,43* (0,35; 0,56)	0,58 (0,30; 1,57)	0,15* (0,08; 0,32)	1,04* (0,68; 1,33)	0,33 (0,24; 0,85)
	ПН+геп			0,36## (0,21; 0,39)	0,53 (0,29; 0,84)	0,55# (0,45; 1,35)	0,50## (0,30; 0,67)	0,59 (0,39; 0,88)	0,41 (0,37; 0,75)

Примечание. ПЖЖ — поджелудочная железа.

свидетельствовать о частичной нормализации обезвреживающей функции печени и уменьшении эндогенной интоксикации.

Интенсивность свободнорадикального окисления исследовали хемилюминесцентным методом в плазме крови, оттекающей от печени и притекающей к ней (табл. 2), а также в гомогенатах печени и поджелудочной железы (табл. 3). При изучении параметров свободнорадикального окисления у животных после моделирования панкреонекроза выявлялись статистически значимые изменения параметров про- и антиоксидантной систем в гомогенатах печени и поджелудочной железы, а также в сыворотке крови воротной и печеночной вен.

Так, через 6 часов отмечалось увеличение светосуммы плазмы воротной вены в 2,1 раза, а вспышки — на 27% по сравнению с контрольными показателями. В крови печеночной вены значимых изменений исследуемых показателей не обнаруживалось, что может быть связано с включением адаптивных механизмов и сохранением преобладания антиоксидантной системы. В ткани печени статистически значимо изменялись все параметры хемилюминесценции: светосумма увеличивалась в 5,3 раза, вспышка — на 32,1%, а спонтанная светимость — в 3,1 раза. В гомогенатах поджелудочной железы светосумма увеличивалась в 2,8 раза. Введение гептрала снижало все показатели хемилюминесценции плазмы воротной вены (светосуммы — на 33,3%, вспышки — на 68,5%, а спонтанной светимости — на 32,6%) по сравнению с показателями при панкреонекрозе. Кроме того, в ткани печени также статистически значимо уменьшались: вспышка — на 45,8%, а спонтанная светимость — на 57,6% по сравнению с аналогичными показателями при панкреонекрозе. При исследовании сыворотки печеночной вены и гомогенатов поджелудочной железы изменений выявлено не было.

Через сутки отмечалось уменьшение вспышки при исследовании плазмы воротной вены на 47,2%, а в плазме печеночной вены — на 44%. В ткани печени показатель светосуммы уменьшался в 5,9 раза, а в гомогенатах поджелудочной железы — в 3,2 раза. После применения гепатопротектора через сутки в плазме воротной вены отмечалось увеличение вспышки по отношению к контролю в 2,1 раза. При этом в плазме печеночной вены было зарегистрировано значимое увеличение вспышки и спонтанной светимости по сравнению с показателями при панкреонекрозе: на 66,0% и в 2,2 раза, соответственно. В ткани поджелудочной железы отмечалось повышение вспышки и спонтанной светимости по сравнению со значениями панкреонекроза (в 2,2 и 3,3 раза, соответственно).

Через 2-е суток после моделирования панкреонекроза значимо изменялся только показатель вспышки в плазме печеночной вены: он снизился на 37%. При исследовании показателей хемилюминесценции гомогенатов печени и поджелудочной железы было выявлено изменение спонтанной светимости взвеси гепатоцитов, она увеличивалась в 3,9 раза, в то время как остальные исследуемые параметры по сравнению с контролем значимо не изменялись. При исследовании сыворотки крови через 48 часов после введения гептрала было выявлено значимое повышение всех параметров хемилюминесценции в печеночной вене по сравнению с опытной группой (светосуммы — в 3,7 раза, вспышки — в 1,9 раза, а спонтанной светимости — в 2,6 раза). Анализ результатов хемилюминесценции плазмы воротной вены значимых изменений не выявил. Исследование гомогенатов органов выявило значимое увеличение светосуммы в поджелудочной железе по сравнению с показателем панкреонекроза в 3,3 раза. В гомогенатах печени изменений данных показателей выявлено не было.

Таким образом, после моделирования панкреонекроза в течение двух суток нарушаются детоксикационная и антиоксидантная функции печени, формируется синдром эндогенной интоксикации, активируются процессы свободнорадикального окисления, о чем свидетельствуют увеличение катаболического пула и общего содержания ВНСММ, повышение показателей хемилюминесценции крови и гомогенатов органов. Кроме этого, значительно повышается коагуляционная активность крови за счет активации факторов свертывания (признаки стадии коагулопатии потребления ДВС-синдрома) и снижения их выработки в печени. Особенно тяжелые нарушения у крыс наблюдаются к концу 1-х суток панкреонекроза. Это подтверждается не только ухудшением исследуемых параметров, но и возросшей летальностью. Гептрал повышает способность печени синтезировать факторы свертывания крови, что доказывало улучшение некоторых из исследованных показателей системы гемостаза. Кроме того, введение гептрала сохраняет детоксикационную функцию гепатоцитов, что проявляется снижением концентрации ВНСММ, особенно в плазме крови и гомогенатах печени. Одновременно с этим повышается активность антиоксидантной системы, отмечаемая по параметрам хемилюминесценции (в особенности в первые 6 часов применения препарата), что также свидетельствуют об уменьшении нарушений печеночных функций.

Выводы

1. После моделирования панкреонекроза в течение двух суток отмечается нарушение детоксикационной и антиоксидантной функции печени, формируется синдром эндогенной интоксикации, активируются процессы свободно-радикального окисления, повышается коагуляционная активность крови за счет активации факторов свертывания.

2. Гептрал, вводимый в первые минуты после моделирования панкреонекроза и обладающий гепатопротекторным эффектом, уменьшает функционально-метаболические нарушения печени, что проявляется увеличением способности печени синтезировать факторы свертывания крови, усилением детоксикационной функции гепатоцитов и повышением мощности антиоксидантной системы.

Литература

1. *Гальперин Э. И., Дюжева Т. Г.* Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения. Анналы хирург. гепатологии 2007; 12 (2): 46—50.
2. *Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З.* Панкреонекрозы. М.: МИА; 2008.
3. *Werner J., Feuerbach S., Uhland W. et al.* Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. Gut 2005; 54 (3): 426—436.
4. *Шугаев А. И., Гера И. Н., Мосоян С. С. и соавт.* Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита в реактивной фазе. Вестн. хирургии им. И. И. Грекова 2009; 168 (1): 54—56.
5. *Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Glavien P. F.* Evidence based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. Ann. Surg. 2006; 243 (2): 154—168.
6. *Imrie C. W.* Prognostic indicators in acute pancreatitis. Can. J. Gastroenterol. 2003; 17 (5): 325—328.
7. *Beger H. G., Rau B., Isenmann R.* Natural history of necrotizing pancreatitis. Pancreatology 2003; 3 (2): 93—101.
8. *Deriks I. P., Poeze M., van Bijnen A. A. et al.* Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. Shock 2007; 28 (5): 544—548.
9. *Келейников С. Б., Власов А. П., Крылов В. Г. и соавт.* Нарушения метаболических процессов при осложненном остром панкреатите и их коррекция. Анналы хирург. гепатологии 2009; 14 (1): 11—12.
10. *Плоткин Л. Л.* Органная дисфункция у больных абдоминальным сепсисом. Челябинск: Книга; 2007.
11. *Hofer S., Brenner T., Bopp C. et al.* Cell death biomarkers are early predictors for survival patients with hepatic dysfunction. Crit. Care 2009; 13 (3): R93.
12. *Голубцов В. В., Заболотских И. Б.* Коррекция системы гемостаза в ходе профилактической и упреждающей терапии полиорганной недостаточности. Общая реаниматология 2006; II (5—6): 115—122.
13. *Ершов А. В.* Патогенетические факторы развития сердечно-сосудистой недостаточности при панкреонекрозе: автореф. дис. ... к. м. н. Омск, 2007.
14. *Малахова М. Я.* Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое). Эфферентная терапия 1995; 1 (1): 61—64.
15. *Фархутдинов Р. Р.* Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа; 1998.
16. *Демидова Н. Ю., Григорьев Е. В., Разумов А. С. и соавт.* Диагностика и коррекция нарушений гемостаза в периоперационном периоде в хирургии печени. Общая реаниматология 2007; III (4): 22—27.

Поступила 18.05.11

CARDIAC CALENDAR 2012

30th Annual Symposium Clinical Update in Anesthesiology, Surgery and Perioperative Medicine with International Faculty and Industrial Exhibits. *San Juan, Puerto Rico.*
January 15—21, 2012.
Email: helen.phillips@mountsinai.org

48th Annual Meeting Society of Thoracic Surgeons.
Fort Lauderdale, Florida.
January 30 — February 1, 2012. www.ss.org

32nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine.
Brussels, Belgium.
March 20—23, 2012.
Email: veronique.de.ulaemick@nlb.ac.be, www.intensive.care

15th World Congress of Anesthesiologists.
Buenos Aires, Argentina.
March 25—30, 2012. www.wca2012.com

92nd Annual Meeting Association of Thoracic Surgeons.
San Francisco, California.
April 28 — May 2, 2012. www.aats.org

34th Annual Meeting & Workshops Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Boston, MA.*
April 28 — May 2, 2012. www.scahq.org

15th World Congress of Pain Clinicians. *Granada, Spain.*
June 27—30, 2012. Email: WSPC2012@kenes.com

13th International Meeting of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia and the New Zealand Anesthesia Annual Scientific Meeting. *Auckland, New Zealand.*
November 14—17, 2012. www.iccva2012.com

5th International Congress: Aortic Surgery and Anesthesia «How to do it». *Milano, Italy.*
December 2012 (DTBA).
www.aorticsurgery.it