НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих, В. Н. Лукач,
А. В. Ершов, Т. В. Притыкина

Омская государственная медицинская академия,
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

The Impair Iron Metabolism in Acute Pancreatitis

Yu. P. Orlov, V. T. Dolgikh, V. N. Lukach,
A. V. Yershov, T. V. Pritykina

Omsk State Medical Academy
City Emergency Care Hospital One, Omsk

Цель исследования **— разработка способа профилактики печеночной недостаточности.** ***Материал и методы*****. Обследовано и пролечено 63 больных с осложненным течением острого панкреатита, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии. 31 пациент получал стандартную интенсивную терапию, а в программу интенсивной терапии 32-х пациентов был включен дефероксамин в дозе 6—12 мг/кг и исключен октреотид. Троекратно (при поступлении, через одни и трое суток) в плазме крови определяли активность АсАТ, АлАТ, содержание общего билирубина и его фракций, ферритина, свободного гемоглобина, исследовали активность супероксиддисмутазы и каталазы. Тяжесть эндотоксемии оценивалась по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме и на эритроцитах.** ***Результаты*****. Включение в программу интенсивной терапии тяжелых форм острого панкреатита дефероксамина позволило уменьшить частоту гепатопатии, в 3 раза снизить частоту панкреатогенного сепсиса и флегмоны забрюшинного пространства, уменьшить на 19,6% летальность.** ***Заключение*****. Использование в программе интенсивной терапии дефероксамина патогенетически обосновано, поскольку, связывая избыток ионов железа в плазме крови, предупреждает развитие тяжелых, порой летальных, осложнений острого панкреатита.** ***Ключевые слова:*** **острый панкреатит, обмен железа, дефероксамин.**

Objective**: to develop a method for preventing hepatic failure.** ***Subjects and methods:*** **Sixty-three patients with a complicated course of acute pancreatitis, admitted to the intensive care unit, were examined and treated. Thirty-one patients received standard intensive therapy and 32 patients had an intensive treatment program comprising deferoxamine in a dose of 6—12 mg/kg without octreotide. The activities of AsAT and AlAT and the levels of total bilirubin and its fractions, ferritin, and free hemoglobin were determined in plasma three times (on admission, 1 and 3 days later); the activities of superoxide dismutase and catalase were also examined. The severity of endotoxemia was assessed by the levels of low- and medium-molecular-weight substances in plasma and on red blood cells.** ***Results*****. Incorporation of deferoxamine into the intensive therapy program for severe acute pancreatitis could reduce the incidence of hepatopathy and decrease that of pancreatogenic sepsis and retroperitoneal phlegmon by 3 times and mortality rate by 19.6%.** ***Conclusion*****. The use of deferoxamine in the intensive therapy program is pathogenetically warranted because, by binding excess iron ions in plasma, the agent prevents the development of occasionally fatal complications of acute pancreatitis.** ***Key words*****: acute pancreatitis, iron metabolism, deferoxamine.**

Регуляция метаболизма железа в организме человека — один из важнейших процессов, направленных на сохранение гомеостаза. Транспорт и депонирование ионов железа осуществляется специальными белками — трансферрином и ферритином, синтез которых в печени зависит от метаболических потребностей организма в ионах железа и регулируется на уровне транскрипции [1, 2]. Важное биологическое значение трансферрина и ферритина для организма определяется их защитной функцией — сводить до минимума количество свободного железа, содержащегося как внутри клетки, так и во внеклеточной жидкости [3]. Период реперфузии после ишемии сопровождается, как известно, поступлением в кровоток избыточного количества ионизированного железа и ферритина, что усугубляет тяжесть общего состояния больного на фоне имеющегося эндотоксикоза и гиповолемического шока [1, 2], а также транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов в системный кровоток [4].

При лечении септических больных часто приходится сталкиваться с отсутствием эффекта от антибактериальных препаратов на патогенные микроорганизмы [5]. Размножение бактерий требует пластических материалов, а главное — энергии, синтез которой невозможен без участия ионов железа в дыхательной це-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Орлов Юрий Петрович
E-mail: orlov-up@mail.ru

Таблица 1

Показатели обмена железа у пациентов с геморрагическим панкреонекрозом (*M*±*m*)

Показатель	Группа наблюдения	Значения показателей на этапах исследования, сутки		
		При поступлении	1-е	3-и
Гемоглобин эритроцитов, г/л	I	162±9*	87±3*,#	77±4*,#
	II	170±10*	107±6*,**,#	108±8*,**,#
	Контроль	138±3		
Эритроциты, 10^{12}/л	I	5,2±0,4*	3,2±0,4*,#	2,2±0,3*,#
	II	5,2±0,5*	3,1±0,3*,#	3,3±0,3*,**,#
	Контроль	4,7±0,3		
Сывороточное железо, мкмоль/л	I	78,5±3,5*	54,5±3,5*,#	39,5±2,1*,#
	II	82,5±8,1*	11,2±1,1*,**,#	9,5±2,1*,**,#
	Контроль	21,6±1,1		
Насыщение трансферрина железом, %	I	87,7±9,2*	64,5±2,2*,#	33,7±1,8#
	II	65,2±2,2*	37,1±4,5**,#	37,9±4,4#
	Контроль	37,5±1,6		
Ферритин, мкг/л	I	746±16*	835±18*,#	545±12*,#
	II	840±6*	140±26*,**,#	40±8*,**,#
	Контроль	21±2		
Гемоглобин плазмы крови, г/л	I	0,51±0,08*	0,72±0,06*,#	0,37±0,04*,#
	II	0,81±0,09*	0,12±0,05**,#	0,07±0,04**,#
	Контроль	0,07±0,04		

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p<0,05$ при сравнении с контролем; ** — $p<0,05$ при сравнении с данными I группы в указанные сроки исследования; # — $p<0,05$ при сравнении с данными при поступлении.

пи [5, 6]. Таким образом, можно говорить о конкуренции макро- и микроорганизмов за ионы железа.

Цель исследования — разработка способа профилактики печеночной недостаточности и панкреатогенных расстройств.

Материал и методы

Обследовано 63 пациента (средний возраст 34,3±3,5 лет) с осложненным течением острого панкреатита, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии в сроки от 24 до 48 часов от начала заболевания с характерными для этого заболевания клинико-лабораторными проявлениями [7]. В 45% случаев у пациентов методом компьютерной томографии был выявлен мелкоочаговый панкреонекроз, в 35% — крупноочаговый, в 20% наблюдений мелкоочаговый панкреонекроз был верифицирован методом ультразвукового исследования. Во всех случаях диагноз подтверждался путем лапароскопии, где был выявлен геморрагический выпот и с целью декомпрессии проведено дренирование брюшной полости.

Тяжесть общего состояния (n=63), оцениваемая по шкале APACHE II, составляла 18,2±2,3 балла. Пациенты были разделены на две группы с учетом проводимой терапии. В фазу панкреатогенной токсемии пациентам I группы (18 больных с мелкоочаговым панкреонекрозом, 13 больных — с крупноочаговым поражением поджелудочной железы) осуществлялась терапия по J. Toouli et al. [8] (инфузионная терапия с общим объемом инфузированных растворов от 3500 до 5500 мл под контролем параметров ЦВД и центральной гемодинамики, введение вазопрессоров при симптомах септического шока, многокомпонентная антисекреторная терапия с включением октреотида, М-холинолитиков, H_2-блокаторов, адекватное обезболивание, а также интра- и экстракорпоральные методы детоксикации). Пациентам II группы (14 больных с мелкоочаговым и 18 — с крупноочаговым поражением поджелудочной железы) проводилась аналогичная терапия, но в программу интенсивной терапии был включен дефероксамин в дозе 6—12 мг/кг (Патент РФ на изобретение № 2348404) и исключен октреотид, согласно рекомендациям Международной ассоциации панкреатологов [9]. Контролем служили 25 здоровых лиц того же возраста (30,1±2,2 лет).

Наш выбор в пользу дефероксамина был продиктован предварительным экспериментальным исследованием [10], в котором было выявлено увеличение содержания в крови в момент моделирования (Патент РФ № 2290702) панкреонекроза [11] высоких концентраций сывороточного железа и активация свободно-радикального окисления (СРО). В эксперименте избыток железа, который является одним из потенцирующих факторов СРО и одним из патогенетических факторов острого панкреатита [10, 12], устранялся с помощью дефероксамина, что привело к существенному снижению в сыворотке крови концентрации олигопептидов, активности липазы, СРО и, в конечном счете, к уменьшению летальности среди экспериментальных животных [13].

Поводом для исключения октреотида из программы интенсивной терапии тяжелых форм панкреатита послужило то, что для этого препарата характерно снижение кровотока в органах брюшной полости, замедление прохождения содержимого по кишечнику [14], что потенцирует неблагоприятный рост внутрибрюшного давления и способствует дальнейшему снижению кровотока в поджелудочной железе [15]. Следует отметить, что в справочнике РЛС [14] даже отсутствует показание для использования октреотида для лечения острого панкреатита, за исключением профилактики послеоперационного панкреатита.

Троекратно (при поступлении, через одни и трое суток) в плазме крови определяли активность АсАТ, АлАТ, содержание общего билирубина и его фракций [15], ферритина (с помощью иммуноферментного теста UBI MAGIWEL Ferritin, Франция), свободного гемоглобина. В лизате эритроцитов исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД) с помощью реагентов фирмы Randox (Франция) и каталазы [16]. Для оценки тяжести эндотоксемии определяли содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме и на эритроцитах [17]. Уровень общего гемоглобина, количество лейкоцитов в периферической крови и ЛИИ определяли стандартными методами [15].

Статистическая обработка включала определение средней арифметической (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки средней (m), t-критерия Стьюдента, F-критерия и χ^2-критерия. Степень связи между двумя переменными устанавливали с помощью корреляционного анализа Пирсона или Спирмена с определением достоверности по величине «p». Наличие связи документировалось только при $p<0,05$. В случае ненормального распределения и при неравенстве дисперсий использовали методы непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

При поступлении в клинику у всех пациентов с тяжелым течением острого панкреатита регистрировался высокий уровень сывороточного железа, ферритина, насыщение трансферрина железом (табл. 1). Однако это никак не было связано с имевшейся гемоконцентрацией, так как гиперферремия с превышением контрольных значений более чем в 2 раза сохранялась у пациентов I группы через сутки и более после проведения адекватной инфузионной терапии и нормализации показателя гематокрита. Анемия среднетяжелой и тяжелой степени была обусловлена внутрисосудистым гемолизом эритроцитов, так как концентрация свободного гемоглобина в плазме крови к концу первых суток у пациентов этой группы возрастала на 30% от исходного уровня.

Во II группе, напротив, через сутки от момента поступления гиперферремия не регистрировалась, насыщение трансферрина железом не отличалось от данных контроля, и анемия не прогрессировала, как и не увеличивалась концентрация свободного гемоглобина в плазме крови.

Также обращало внимание наличие существенной разницы между данными групп по концентрации ферритина. В I группе содержание ферритина к концу первых суток возрастало (рост составил 22%), затем уменьшалось к 3-м суткам, но при этом оставалось выше контроля в 25 раз. Во II группе, напротив, отмечалось динамичное его снижение: к концу первых суток в 6 раз, а через 3-е суток — в 21 раз.

При исследовании активности антиоксидантных ферментов (табл. 2) в обеих группах пациентов также наблюдались некоторые различия. При исходно высокой активности СОД и, особенно, каталазы, в дальнейшем у пациентов I группы активность ферментов возрастала к концу первых суток, к 3-м суткам снижалась, оставаясь по-прежнему выше контрольных значений (СОД — в 1,5 раза, каталаза — в 12 раз). Во II группе, напротив, регистрировалось динамичное снижение активности СОД и каталазы, и через трое суток активность этих ферментов лишь в 1,1 и в 2,1 раза превышала контрольные значения.

Изучение в динамике параметров эндотоксемии в сравниваемых группах пациентов выявило существенные отличия. При исходно тяжелом общем состоянии у пациентов I группы к концу 1-х суток наблюдалась негативная динамика в тяжести состояния, что сопровождалось динамичным ростом всех исследуемых парамет-

Таблица 2

Параметры тяжести общего состояния, эндотоксемии и активности антиоксидантных ферментов у пациентов с геморрагическим панкреонекрозом ($M \pm m$)

Показатель	Группа наблюдения	Значения показателей на этапах исследования, сутки		
		При поступлении	1-е	3-и
APACHE II, баллы	I	18,7±1,3*	22,1±1,1*,#	15,7±1,3*,#
	II	17,9±1,4*	16,1±1,1*,**	11,5±2,1*,#
	Контроль	0		
Лейкоциты, 10^9/л	I	19,8±2,5*	21,6±1,8*	4,6±0,2*,#
	II	16,3±11,2*	11,2±1,5*,**,#	8,04±1,2**,#
	Контроль	5,8±0,2		
ВНСММ эритр., усл. ед.	I	25,2±2,8*	28,2±1,9*	36,6±1,8*,#
	II	40,1±5,5*	18,2±1,3**,#	14,4±1,7**,#
	Контроль	19,6±0,9		
ВНСММ плазмы, усл. ед.	I	18,4±2,17*	22,5±2,1*	7,1±0,9#
	II	27,2±2,3*	12,5±1,4*,**,#	9,2±1,2#
	Контроль	7,1±0,1		
ЛИИ, усл. ед.	I	8,1±1,1*	6,6±0,1*	7,0±0,2*
	II	6,1±1,01*	2,6±0,7*,**#	2,2±0,4*,#
	Контроль	0,6±0,07		
Билирубин, ммоль/л	I	126,7±4,4*	85,7±2,7*#	37,1±8,4*,#
	II	112,4±9,1*	35,1±6,6*,**,#	9,9±3,2**,#
	Контроль	9,9±3,2		
Билирубин свободный, ммоль/л	I	44,5±3,5*	32,4±2,9*#	12,5±1,2*,#
	II	41,7±2,8*	12,1±0,8*,**,#	3,5±0,7**,#
	Контроль	2,2±0,05		
АлАТ, мкКат/л	I	155,3±25,2*	287,5±25,5*,**	123,5±15,3*,**
	II	212,8±20,8*	57,1±13,4*	57,1±13,4*
	Контроль	6,7±0,2		
АсАТ, мкКат/л	I	88,6±7,5*	244,5±18,6*,#	56,7±8,8*,#
	II	282,2±14,6*	64,2±8,8*,**	14,2±3,3**,#
	Контроль	7,3±0,5		
СОД, у. е./мл	I	588±51*	764±58*,#	232±25#
	II	610±58*	444±42*,**,#	
	Контроль	209±33		
Каталаза, мкЕД/мл	I	344±25*	512±30*,#	266±28*,#
	II	276±29*	132±18*,**,#	46±6*,**,#
	Контроль	21±4		

Таблица 3

Показатели корреляционной зависимости (линейная регрессия и корреляция) между параметрами эндотоксикоза и обмена железа у пациентов с геморрагическим панкреонекрозом

Исследуемая зависимость	*r*	*p*
СГ/ВНСММ, плазма	0,16* (0,63**)	0,005
СГ/ВНСММ, эритр.	0,50* (0,23**)	0,001
СГ/ЛИИ	0,24* (0,6522**)	0,005
СГ/лейкоциты	0,19* (0,70**)	0,001
Ферритин/ ВНСММ, плазма	0,50* (0,69**)	0,005
Ферритин/ВНСММ, эритр.	0,51* (0,73**)	0,001
Гемоглобин/ВНСММ, плазма	0,18* (-0,62**)	0,001
СОД/лейкоциты	0,61* (0,50**)	0,005
Ферритин/APACHE II	0,69* (0,75**)	0,001
СГ/билирубин	0,86* (0,19**)	0,001
СГ/АсАТ	0,34* (0,73**)	0,005
СГ/АлАТ	0,31* (0,79**)	0,0001

Примечание. СГ — свободный гемоглобин; СОД — супероксиддисмутаза; ВНСММ — вещества низкой и средней молекулярной массы; * — зависимость изучаемых параметров на 1-е сутки; ** — на 3-и сутки от момента госпитализации.

ров эндотоксемии. Увеличивалось содержание ВНСММ как в плазме крови, так и на эритроцитах, отмечалось умеренное снижение ЛИИ к концу 1-х суток, а через трое суток наблюдался рост этого показателя, но уже на фоне явной тенденции к лейкопении и увеличения процентного содержания молодых нейтрофилов в периферической крови. К 3-м суткам концентрация ВНСММ в лизате эритроцитов оставалась практически в 2 раза выше уровня контроля. Показатели детоксикационной функции печени (как критерия эндотоксикоза) и состояния мембран гепатоцитов имели аналогичные изменения в динамике. Концентрация фракций билирубина, как маркера тяжести внутрисосудистого гемолиза, к концу 1-х суток несколько снижалась, но при этом в указанные сроки возрастала активность печеночных ферментов — АлАТ в 1,8 раза, АсАТ в 2,7 раза. К 3-м суткам активность трансаминаз оставалась выше контроля в 18,4 и 7,8 раз, соответственно. Во II группе, напротив, регистрировалось динамичное снижение, как уровня общего билирубина, так и свободной его фракции и активности ферментов.

Исследование корреляционных зависимостей выявило ряд особенностей (табл. 3). Во-первых, при анализе полученных данных нами не было отмечено достоверной зависимости между каким-либо из критериев эндотоксикоза и такими параметрами обмена железа как концентрация сывороточного железа, насыщение железом трансферрина. Отрицательный результат в поиске закономерностей между указанными параметрами объясняется наличием более тесных связей ионов железа с белком [1—3].

Во-вторых, была выявлена прямая корреляционная связь между активностью СОД и количеством лейкоцитов в периферической крови. Это можно объяснить прямым участием нейтрофилов в защитном «окислительном взрыве», что в дальнейшем приводит к лейкопении на высоте эндотоксикоза и к недостаточной активности СОД к третьим суткам.

В-третьих, при исследовании зависимости между критериями эндотоксикоза и параметрами обмена железа у пациентов с геморрагическим панкреонекрозом было выявлено, что наиболее прямая и тесная корреляционная связь отмечалась между уровнем в крови свободного гемоглобина и концентрацией общего билирубина, что является вполне закономерным.

Кроме этого, отмечалось увеличение зависимости между исходным уровнем свободного гемоглобина и концентрацией ВНСММ на эритроцитах через сутки и с резким уменьшением связи через 3-е сут. При исследовании степени корреляции между исходной концентрацией свободного гемоглобина и ВНСММ в плазме крови регистрировалась обратная связь — отсутствие в 1-е сутки и значительная зависимость через трое суток. Более интересная зависимость была выявлена между концентрацией общего гемоглобина с уровнем ВНСММ в плазме крови. В ранние сроки заболевания связь между критериями практически не регистрировалась, а через трое суток отмечалась отрицательная и тесная зависимость.

Исследование корреляционной зависимости между концентрацией ферритина, отражающего запасы железа в организме, и содержанием ВНСММ также выявило тесную и прямую связь, которая прослеживалась на всех этапах исследования. Кроме этого, аналогично высокая прямая связь определялась между концентрацией ферритина и тяжестью общего состояния пациентов.

Выявленным связям между изучаемыми параметрами можно найти логичное объяснение. Для этого необходимо за «точку отсчета» принять расстройства микроциркуляции и основного участника процесса микроциркуляции, которым является эритроцит с включенными в него запасами железа (до 70% из общего количества железа в организме), так как нельзя рассматривать функцию в отрыве от материального субстрата.

Исследования многих авторов указывают на параллелизм между степенью сосудистой агрегации эритроцитов и тяжестью течения основного заболевания, будь то геморрагический или травматический шок, или перитонит [19], что в дальнейшем приводит к полной закупорке капилляров, остановке капиллярного

кровообращения [20] и, естественно, к внутрисосудистому гемолизу эритроцитов [21]. Высокая исходная концентрация билирубина у всех пациентов — это следствие гемолиза большого количества эритроцитов, находящихся в спланхническом капиллярном бассейне микроциркуляции.

Во-первых, билирубин — это эндогенный антиоксидант, который неслучайно появляется в крови на начальных этапах метаболизма гемоглобина. Центральной реакцией в метаболизме гемоглобина является отщепление от него гема, его окисление под действием микросомальной гемоксигеназы до Fe^{2+}, связывание с трансферрином и транспорт к месту депонирования (печень) или синтеза новых эритроцитов (костный мозг). Наличие тесной прямой корреляционной зависимости между уровнем в крови свободного гемоглобина и концентрацией в ней же общего билирубина (r=0,85 при p<0,001) обусловлено высокой токсичностью железа и необходимостью присутствия в крови на этот момент активного антиоксиданта [1, 2, 9].

Данная зависимость исчезает к третьим суткам (r=0,19 при p<0,001), так как все железо или связано, или депонировано, но отмечается высокая прямая связь между исходной концентрацией свободного гемоглобина с возрастающей активностью печеночных ферментов, что указывает на повреждение гепатоцита по следующему механизму. Мезентериальная гипоперфузия, характерная для острого панкреатита, является следствием сочетания высокого внутрибрюшного давления [15] и централизации кровообращения, что приводит к сладжированию эритроцитов в обширных участках микроциркуляторного русла [21]. Это основные причины локального стаза крови. Остановка «локального» микроциркуляторного кровообращения в течение короткого периода времени приводит (в условиях гипоксии и ацидоза) к гемолизу эритроцитов [21, 22], что подтверждается не только лабораторно, но и клинически — наличием геморрагического экссудата в брюшной полости при геморрагическом панкреонекрозе [7].

Реперфузия (к концу 1-х суток) мезентериального кровотока за счет купирования гиповолемии приводит к циркуляции в плазме крови большого количества свободного железа и его поступлению в систему v. porte. Однако за сутки система транспорта и депонирования железа может перенести и депонировать только от 50 до 98 мг железа [1, 23]. Выход большого количества свободного железа (свободный гемоглобин в условии ацидоза быстро окисляется до конечного этапа — Fe^{2+}) происходит при отсутствии должного кровотока и должного количества железосвязывающих и железотранспортирующих белков в локальном участке мезентериального кровообращения, ведь печень также страдает при мезентериальной гипоперфузии [1]. Количество разрушенных эритроцитов можно представить с учетом интенсивности кровообращения в кишечнике, протяженности капиллярного русла кишечника с постоянным наличием в капилляре как минимум 30—40 эритроцитов [24]. Недостаточность «трансферриновой емкости» способствует циркуляции свободного гемоглобина и ионов Fe^{2+} в кровотоке (что подтверждается увеличением концентрации свободного гемоглобина в период реперфузии), поступлению в микроциркуляторное русло печени, где железо оказывает прямое токсическое действие на мембраны гепатоцитов [2, 25], что, в свою очередь, подтверждается ростом активности трансаминаз.

Длительное присутствие в кровотоке свободного билирубина (I группа) указывает на продолжающийся гемолиз и факт невозможности конъюгации пигмента, так как гепатоциты уже повреждены. Механизм печеночной детоксикации железа не срабатывает по причине низкой концентрации кислорода в крови в период нарушенной микроциркуляции органа, когда pO_2 в капиллярах печени снижается на 45—50% [19]. В этих условиях гепатоцит получает сокрушительный «химический удар железом» по богатым липидами клеточным мембранам. Перипортальное повреждение гепатоцита, выявленное при морфологических исследованиях [26] у пациентов с отравлением препаратами железа (где имеет место прямое повреждающее действие), по всей видимости, обусловливает однотипное развитие гепатопатии при многих критических состояниях, с той лишь разницей, что при массивном внутрисосудистом гемолизе имеет место быстрое и тяжелое повреждение гепатоцитов [21].

Говоря о роли железа в развитии сепсиса, нужно отметить, что все бактерии (и грамположительные, и грамотрицательные) нуждаются в железе для своего развития [6, 27, 28]. Более того, существует строгая корреляция между доступностью ионов железа и вирулентностью микроорганизма [5, 28]. Железосодержащие белки представляют прямой интерес для патогенных бактерий, и в данном случае снижение общего гемоглобина без наличия активного кровотечения является следствием конкуренции бактерий с макроорганизмом за ионы железа. В этом же случае ферритин, депонированный в кишечнике и вышедший в кровоток с целью связывания железа, в условиях ацидоза и при воздействии супероксидного радикала меняет свою валентность ($Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$) и становится «легкой добычей» для бактерий [5]. Доступность бактерий к железу обеспечивается за счет собственных гемолитических свойств [6], или активации процессов СРО [6, 10], повреждения активными радикалами кислорода мембран эритроцитов [10], последующего гемолиза, выхода свободного гемоглобина и его метаболизма по пути «гем → гемин → Fe^{2+}» [21]. Данная ситуация усугубляется тем, что в очаге воспаления отсутствует нормальный кровоток и должное количество железосвязывающих белков, за исключением лактоферрина, сконцентрированного в нейтрофилах [27].

Включение в программу интенсивной терапии тяжелых форм острого панкреатита дефероксамина, без изменения основных составляющих программы, позволило существенно повлиять на тяжесть гепатопатии, профилактировать развитие септических осложнений и тем самым повлиять на показатель летальности.

Таблица 4

Эффективность лечения пациентов с геморрагическим панкреонекрозом при различных объемах интенсивной терапии

Показатель	Значения показателей в группах	
	I (*n*=31)	II (*n*=32)
Гепатопатия длительностью более 3 суток, абс. (%)	28 (90,3%)	5 (15,6%)
Флегмона забрюшинного пространства, абс. (%)	15 (48,3%)	5 (15,6%)
Панкреатогенный сепсис, абс. (%)	18 (58%)	5 (15,6%)
Малые оперативные вмешательства, абс. (%)	9 (29%)	30 (93,7%)
Большие оперативные вмешательства, абс. (%)	18 (58%)	5 (15,6%)
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	11,5±1,5	5,4±1,5*
Длительность пребывания в стационаре, сут	35,6±2,4	22,1±2,2*
Число летальных исходов заболевания, абс. (%)	10 (32,5%)	4 (12,9%)*

Примечание. * — достоверно при $p<0,05$ при сравнении с данными I группы.

Схема развития гепатопатии и манифестации сепсиса при остром панкреатите.

Как видно из табл. 1 и 2, во II группе пациентов на фоне устранения избытка свободного гемоглобина в период реперфузии не отмечается длительной гиперферремии, напряжения «трансферриновой емкости» и происходит быстрое уменьшение концентрации ферритина в плазме крови. Своевременное связывание свободного железа исключает возможность активации СРО и повреждение эритроцитарных мембран свободными радикалами кислорода, что было подтверждено нами и рядом авторов раннее [10, 25, 28, 29]. Именно с этим фактом можно связать отсутствие анемии тяжелой степени у пациентов II группы. На этом фоне отмечается стабилизация метаболических трансформаций билирубина, уменьшается тяжесть повреждения гепатоцитов и наблюдается сохранение детоксикационной функции печени.

Снижение количества свободного железа в плазме крови и длительности его циркуляции в кровотоке, обеспечиваемое дефероксамином, оказывает влияние и на выраженность системного воспалительного ответа, что выражается в уменьшении лейкоцитоза и ЛИИ, а также в снижении концентрации фракций ВНСММ в плазме крови и на эритроцитах. Создание недоступности бактериальной микрофлоре к столь необходимому для нее микроэлементу позволяет не допустить манифестации сепсиса, что подтверждается меньшим числом случаев формирования различных по локализации флегмон брюшной полости и меньшим количеством большеобъемных операций в этой группе пациентов (табл. 4). Это в целом влияет на тяжесть общего состояния пациентов и на показатели летальности.

Заключение

Таким образом, выявленные корреляционные связи между нарушенным обменом железа и некоторыми параметрами эндотоксикоза указывают на активную роль нарушенного обмена микроэлемента в патогенезе не только геморрагического панкреонекроза и органных дисфункций, в частности гепатопатии, но и септического процесса при тяжелом течении острого панкреатита (см. схему). Включение в программу интенсивной терапии только одной лекарственной формы, позволяющей активно влиять на ряд патогенетических факторов развития критического состояния, указывает на то, что расстройства микроциркуляции, внутрисосудистый гемолиз эритроцитов и гиперферремия являются ведущими причинами развития критического состояния при тяжелом течении острого панкреатита.

Использование в программе лечения тяжелых форм острого панкреатита и панреонекроза октреотида, по данным настоящего исследования, ухудшает результаты лечения, так как оказывает неблагоприятное влияние на мезентериальный кровоток, усугубляет имеющиеся расстройства микроциркуляции в поджелудочной железе и кишечнике, что является фактором прогрессирования патогенетических факторов острого панкреатита и панреонекроза.

Литература

1. *Cadet E., Gadenne M., Capron D., Rochette J.* Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition. Rev. Med. Interne. 2005; 26 (4): 315—324.
2. *Beaumont C., Vaulont S.* Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Eur. Sc. Hematologes. 2006; 3: 393—405.
3. *Щербинина С. П., Романова Е. А., Левина А. А. и соавт.* Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике. Гематология и трансфузиология 2005; 50 (5): 23—28.
4. *Marschall J. C., Christou N. V., Meakins J. L.* The gastrointestinal tract: «undrained abscess» of multiple organ failure. Ann. Surg. 2001; 218 (2): 111—119.
5. *Kaneko Y., Thoendel M., Olakanmi O. et al.* The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity. J. Clin. Invest. 2007; 117 (4): 877—888.
6. *Бухарин О. В., Гинзбург А. Л., Романова Ю. М.* Механизмы выживания бактерий. М.: Медицина; 2005.
7. *Толстой А. Д., Гольцов В. Р.* Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза. Общая реаниматология 2005; I (3): 58—60.
8. *Toouli J., Brooke-Smith M., Bassi C.* Guidelines for the management of acute pancreatitis J. Gastroenterol. Hepatol. 2002; 17 (Suppl): 15—39.
9. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 2005; 54 (Suppl 3): iii1—iii9.
10. *Орлов Ю. П., Ершов А. В.* Ингибирование процессов липопероксидации с помощью десферала при экспериментальном панкреонекрозе. Общая реаниматология 2007; III (4): 106—109.
11. *Ершов А. В.* Патогенетические факторы развития сердечно-сосудистой недостаточности при панкреонекрозе: автореф. дисс.... канд. мед. наук. Омск; 2007. 23.
12. *Филиппенко П. С., Салий И. С., Потапов Г. В.* Влияние ионола и α-токоферола на процессы перекисного окисления липидов в печени собак с острым панкреатитом. Патол. физиология и эксперим. терапия 2008; 4: 29—31.
13. *Орлов Ю. П.* Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа при критических состояниях: автореф. дисс. ... док. мед. наук. Омск; 2009. 43.
14. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вышковский Г. Л. (ред.). вып. 14. М.: РЛС-2006; 2005. 1392.
15. *Бутров А. В., Онегин М. А.* Важность измерения внутрибрюшного давления как рутинного метода диагностики у больных в критическом состоянии. Новости анестезиологии и реаниматологии 2006; 4: 51—56.
16. *Меньшиков В. В.* Основы клинического лабораторного анализа. М.: Агат-Мед; 2002.
17. *Королюк М. А.* Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1988; 1: 16—19.
18. *Малахова М. Я.* Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое). Эфферентная терапия. 1955; 1 (1): 61—64.
19. *Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С.* Постреанимационная болезнь. 2-е изд., перераб. и доп. М.; 1987.
20. *Баркаган З. С., Момот А. П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2001.
21. *Roy C. N., Enns C. A.* Iron homeostasis: new tales from the crypt. Blood 2000; 96 (13): 4020—4027.
22. *Борисов Ю. А., Спиридонов В. Н., Суглобова Е. Д.* Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы) Клин. лаб. диагностика 2007; 12: 36—40.
23. *Межидов С. Х., Тома А. И.* Метаболизм железа при травматической болезни. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова 2007; 2: 88—91.
24. *Куницын В. Г., Мокрушников П. В., Панин Л. Е.* Механизм микроциркуляции эритроцита в капиллярном русле при физиологическом сдвиге pH. Бюл. СО РАМН 2007; 5 (127): 28—32.
25. *Polat C., Tokyol C., Kahraman A. et al.* The effects of desferrioxamine and guercetin on hepatic ischemia-reperfusion induced renal disturbance. Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids 2006; 74 (6): 379—383.
26. *Robotham J. L., Leitman P. S.* Acute iron poisoning: a review. Am. J. Dis. Child 1980; 134 (9): 875—879.
27. *Baker H. M., Baker E. N.* Lactoferrin and iron: structural and dynamic aspects of binding and release. Biometals 2004; 17 (3): 209—216.
28. *Daly J. J., Haeusler M. N., Hogan C. J., Wood E. M.* Massive intravascular haemolysis with T-activation and disseminated intravascular coagulation due to clostridial sepsis. Br. J. Haemotol. 2006; 134 (6): 553.
29. *Ponka P., Beaumont C., Richardson D. R.* Function and regulation of transferrin and ferritin. Semin. Hematol. 1998; 35 (1): 35—54.

Поступила 02.03.10