

Клігуненко О.М., Муризіна О.Ю.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Клінічна ефективність ремаксолу в об'ємній інфузійній терапії гострого панкреатиту

Резюме. Актуальність. В Україні, як і в усьому світі, спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на гострий панкреатит (ГП), що спричиняє первинну інвалідизацію хворих або при несприятливому перебігу призводить до поліорганної недостатності (СПОН) та ймовірного летального наслідку хвороби. ГП викликає патологічну секвестрацію рідини у ретроперитонеальному просторі і басейні спланхнічного кровообігу, зумовлюючи глибокі рідинні розлади, редуцію porto-печінкового кровообігу з порушенням трофічного резерву кровообігу та клітинного гомеостазу, особливо у паренхіматозних органах. Підставою до застосування збалансованого розчину, який містить янтарну кислоту, визначена здатність сукцинату підтримувати синтез та збереження енергії клітин в умовах гострого порушення метаболізму і виснажених ресурсів енергоутворення. **Мета дослідження** — поліпшити результати лікування пацієнтів з різними формами гострого панкреатиту шляхом оптимізації інфузійної терапії за рахунок відновлення дефіциту енергії у тканинах організму і підсилення природних систем детоксикації. **Матеріали та методи.** Проспективно досліджено ранній період інтенсивного лікування 120 пацієнтів з ГП; серед них 81 (67,5 %) чоловік і 39 (32,5%) жінок віком $46,6 \pm 12,7$ року. Первісний розподіл за групами здійснено за типом перебігу гострих волемічних порушень, зумовлених ГП. Перша група — у пацієнтів початкова дегідратація II ступеня, тяжкість стану за APACHE II — 13 [10, 14] балів, органна недостатність за модифікованою MODS — 2 [1, 2]; підгрупа 1a (контрольна) — 24 (20 %) пацієнта, яким проведена стандартна волемічна ресусцитація без застосування сукцинату; підгрупа 1b — 71 (59,2%) хворий, до базисної ресусцитації був доданий збалансований розчин, який містить сукцинат, *RehaSol pro infusionibus*. Друга група — 25 хворих (20,8 %) з гострою хірургічною дегідратацією III ступеня і прогнозованим тяжким перебігом ГП; за APACHE II — 19 [16, 24] балів, за MODS — 3. **Результати.** У всіх пацієнтів з ГП визначена вихідна гостра дегідратація II і III ступеня, поєднана з синдромом системної запальної відповіді (SIRS) помірного (частота серцевих скорочень — 118 ± 5 у 1 хв, лейкоцитоз — $14,6 \pm 1,3$ Г/л, нейтрофільний паличкоядерний зсув — $13,8 \pm 1,5$ %) або середнього (t тіла — 38 °C) ступеня. Через 72 години лікування вираженість лейкоцитозу і паличкоядерного зсуву була на 11 % менше ($p < 0,02$) у тих пацієнтів, які тричі отримали ремаксол. На 5-ту добу лікування у хворих, які отримували ремаксол (1b підгрупа), значення α -амілази, білірубину, трансаміназ визначалися у межах референтного діапазону. При застосуванні ремаксолу персистуюча органна недостатність спостерігалась у 7 % випадків (5 пацієнтів), на відміну від пацієнтів 1a підгрупи, які не отримували ремаксол, — 12,5 % (3 пацієнти), а регрес проявів персистування відбувався вже протягом четвертої доби спостереження, тоді як у 1a підгрупі через 72 години у 2 (8,3 %) хворих відбулося повторне погіршення клінічного стану через некротичне пошкодження підшлункової залози. На фоні застосування ремаксолу всі органні порушення розвивалися на 9,1 % рідше, ніж у 1a підгрупі, а тяжкий перебіг ГП було визначено у меншій на 6,8 % кількості пацієнтів. **Висновки.** Застосування ремаксолу у ранньому періоді ГП зменшує прояви внутрішньопечінкового холестазу, цитолізу, неспецифічного мезенхімального запалення, виявляє гепатопротекторну дію, зберігає

метаболичні, гомеостатичні та детоксикаційні функції печінки; призупиняє прогресування SIRS і органних порушень, створює умови, необхідні для оптимізації репаративних процесів у підшлунковій залозі незалежно від тяжкості ГП; забезпечує ефективний клінічно значущий (у 16 %) перерозподіл пацієнтів у бік помірного (легкого) ступеня ГП, сприяє неускладненому перебігу середнього за тяжкістю ГП і регресу транзиторної та персистоючої органної недостатності, призупиняє розвиток СПОН і прогресування панкреонекрозу при тяжкому перебігу ГП.

Ключові слова: гострий панкреатит; гостра дегідратація; гостра мітохондріальна дисфункція; гепатоспланхнічна недостатність; інфузійна терапія; сукцинат; збалансований розчин; ремаксол

Вступ

За даними світової спеціалізованої літератури, кількість пацієнтів з панкреатитом (код за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду: K85) за останні 30 років збільшилась у два рази [1]. В Україні захворюваність на гострий панкреатит (ГП) становить 67–69,5 особи на 100 тис. населення [2, 3]. При тенденції до зростання захворюваності [1, 4] загальна летальність досягає 15 % [1–4]. У 10–15 % випадків перенесений панкреатит стає причиною первинної інвалідизації хворих з проблемами органів травлення [1, 4, 5]. Серед хворих на ГП у 80–85 % випадків діагностується набряковий ГП, перебіг якого відносно сприятливий, органна недостатність виникає у 10 % пацієнтів, летальність становить менше 10 % [5–7]. У 15–20 % пацієнтів розвивається деструктивне ураження підшлункової залози (ПЗ) або некротичний панкреатит (НП) з тяжким і дуже тяжким перебігом [1–3, 7, 8]. Частка деструктивних форм ГП неухильно збільшується, синдром поліорганної недостатності (СПОН) формується майже у 50 % пацієнтів, дуже високою залишається летальність — від 30 до 70 % [1, 2, 6–8]. Якщо органна недостатність усунена у перші 24–48 годин, спостерігається зменшення летальності до 10 %. При тривалості перебігу органної недостатності понад 48 годин летальність збільшується до 36 % [7–9].

ГП — це поліетіологічне запальне захворювання підшлункової залози, що виникає в результаті аутолізу її тканини активованими ліполітичними та протеолітичними ферментами. ГП проявляється набряком залози (інтерстиціальний набряковий панкреатит — *interstitial edematous pancreatitis*) або некрозом її паренхіми (*pancreatic necrosis*) чи навколишньої клітковини (*peripancreatic necrosis*) [1, 4, 9–11].

Сучасна класифікація ГП (2012) запропонована Міжнародною робочою групою [Working Group Classification, 2007–2012] за результатами перегляду експертами національних і інтернаціональних асоціацій панкреатологів класифікації Atlanta-92 та її подальших модифікацій (2011) [1, 10, 11]. За сучасним Консенсусом (Working Group Classification, Miami, 2012) тяжкість перебігу ГП визначається за одним із трьох ступенів:

1. ГП помірного ступеня тяжкості — це набряковий панкреатит без фазового перебігу і за відсутності органної недостатності і системних ускладнень.

2. ГП середньої тяжкості — визначається у разі виникнення локальних ускладнень як у ПЗ, так і у

перипанкреатичній ділянці. Перебіг супроводжується або транзиторною органною недостатністю (*transient organ failure*), тривалість якої не перевищує 48 годин, або системними ускладненнями, що проявляються загостренням іншого хронічного або прихованого захворювання.

3. ГП тяжкого ступеня — зумовлюється інфікованим панкреонекрозом, поєднаним з персистоючою органною (*persistent organ failure*), тривалістю понад 48 годин, або поліорганною недостатністю (*multiple organ failure*).

За сучасною класифікацією виділяють дві фази перебігу ГП, які характерні для некротичних форм панкреатиту: ранню і пізню. Рання, або фаза гострих динамічних розладів, триває протягом першого тижня [1, 4, 10, 11]. Клінічно проявляється синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ). Відповіддю на панкреатогенну токсемію є органні або системні порушення різного ступеня тяжкості, відповідно до особливостей перебігу ГП. Характерними хірургічними ускладненнями є ферментативний перитоніт і гострі накопичення рідини [1, 2, 4, 10, 11]. Некротичне пошкодження у ПЗ та перипанкреатичних тканинах формується у перші три доби захворювання. Локальні ускладнення у цьому проміжку часу найчастіше мають абактеріальний характер і, тим самим, не визначають тяжкості стану хворого [7–10]. Вираженість морфологічних змін не залежить від тяжкості органної недостатності [1, 10, 11].

Пізня фаза розвивається тільки при середньому або тяжкому перебігу ГП і характеризується ознаками системного запалення та/або локальними ускладненнями. Системними ускладненнями рекомендовано вважати загострення існуючих захворювань, що відбувається на тлі перебігу ГП [1, 10, 11].

Каскад реакцій цитокінів, який активується запаленням ПЗ, клінічно проявляється ССЗВ, збільшуючи ризики розгортання СПОН [1, 8, 10, 11]. При цьому печінка виділяє до 50 % цитокінів від загального вмісту їх в організмі (Gloor B., 1998). Одним із механізмів локального клітинного ураження ПЗ є порушення мікроциркуляції через виникнення феномену ішемії-реперфузії і подальшого реперфузійного блоку зі стійким зниженням мікроциркуляції [7, 8, 12]. Підвищена чутливість ПЗ до недостатності O_2 і надлишку CO_2 у крові спричиняє перехід на оксигеназний шлях використання O_2 , що у поєднанні з окисленням ліпідів пошкоджує тканини [5, 7]. В умовах гіпоксії первісно пошкоджуються мітохондрії — універсальні клітинні органели, основною функцією яких є утворення аденозинтрифосфату в

біохімічних циклах клітинного дихання [7, 12]. Спочатку розвивається їх набряк, який супроводжується прискоренням клітинного дихання, при цьому одразу відбувається роз'єднання окиснювального фосфорилування [12, 13]. Пригнічення первісних реакцій дихального ланцюжка, а саме інгібування його 1-го комплексу [13, 14], призводить до деполяризації внутрішньої мембрани мітохондрій, що супроводжується тяжкими порушеннями трансмембранного транспорту [12–14]. Потім відбувається зморщення мітохондрій і пригнічення клітинного дихання, що може призвести до загибелі клітин [7, 12, 13]. Погіршується і органа, і системна мікроциркуляція. Її порушення є ключовою ланкою у патологічному процесі при переході у деструктивний тяжкий панкреатит [5, 7, 8]. Надалі органний кровотік у ПЗ збільшується та співвідноситься з тяжкістю органного пошкодження. На 3-тю — 12-ту добу захворювання відбувається реперфузія зон некрозу. У кровотік потрапляють продукти некробіозу, які формують ендогенну інтоксикацію і подальшу СПОН у вигляді комбінації серцево-судинної, дихальної, печінкової, ниркової, гемокоагуляційної недостатності [7, 8]. Гемодинамічні розлади при ГП і прояви запальної відповіді детерміновані формою панкреатиту і тяжкістю некротичних змін у ПЗ. ГП біліарної етіології асоціюється з більшою частотою гострих запальних змін структури залози та її неоднорідністю, що супроводжується підсиленням системної запальної реакції порівняно з перебігом ізольованого набрякового ГП чи загостренням хронічного. Структурні зміни при алкогольному ГП характеризуються помірно вираженою запальною реакцією паренхіми залози, парапанкреатичною гідрофільністю та появою дрібних кіст [1, 3, 5, 9]. Вже на ранніх стадіях відбувається генералізація пошкоджень [5–8].

При ГП значні об'єми рідини секвеструються у ретроперитонеальному просторі, у черевній порожнині та просвіті шлунково-кишкового тракту [6, 8, 10, 11]. Порушуються «трофічний резерв кровообігу та клітинний гомеостаз, особливо у паренхіматозних органах» (цит. за Чернієм В.І., 2015). Відбувається редукція порто-печінкового кровообігу, що призводить до раннього зниження функціонального резерву печінки та дегенеративно-дистрофічних змін у самих гепатоцитах [2, 5, 7, 8]. Спочатку відбуваються функціональні, а надалі і структурні зміни у клітинних мембранах, що відображають перебіг порушень при ГП у підшлунковій залозі та організмі в цілому [5, 7]. В умовах гіпоксії первісно відбувається порушення окислення НАД-залежних субстратів клітинного дихання, при цьому сукцинат (флавоноїдний субстрат) зберігає здатність до окислювання [12–15]. Серед ключових препаратів, що застосовуються при мітохондріальних порушеннях, виділяють вітаміни K_1 і K_2 , коензим Q_{10} , янтарну кислоту, цитохром С, які постачають електрони в дихальні ланцюги мітохондрій.

Сукцинат (лат. *Succinum* — «янтар») — аніон або сіль янтарної кислоти — речовина органічного походження, яка є природним життєво необхідним

проміжним продуктом метаболізму в усіх клітинах, які мають мітохондріальний комплекс ферментів циклу трикарбонових кислот і водночас тканинного дихання. Процеси дихання та окиснювального фосфорилування здійснюються на внутрішній мембрані мітохондрій, де відбувається перенесення електронів на кисневий акцептор [12–15]. Уперше вміст бурштинової кислоти в організмі людини було досліджено Н.Н. Robert Koch в 1865 році. Надалі Н.А. Krebs (1932, 1953, 1961) виявив каталітичну функцію янтарної кислоти відносно до циклу Кребса, оскільки ця кислота знижує концентрацію у крові інших інтермедіаторів циклу (лактату, пірувату, цитрату), які накопичуються у клітинах на ранніх стадіях гіпоксії. Сукцинат як енергетичний субстрат окислюється ферментом сукцинатдегідрогеназою (СДГ), віддаючи електрони і протони у дихальний ланцюжок. Під час цієї реакції відбувається безпосереднє перенесення водню з субстрату до флавопротеїну без участі НАД⁺ [13–15]. В умовах гіпоксії, коли виникає дефіцит НАД-залежних субстратів і відбувається порушення дихального ланцюжка, янтарна кислота починає надавати електрони безпосередньо у самий ланцюжок, оминаючи його найбільш пошкоджений початковий комплекс (Chance В., Nagihara В., 1960). Така дія сукцинату відновлює електрохімічний градієнт на мітохондріальній мембрані і забезпечує «безупинне функціонування дихального ланцюжка» (цит. за Smirnov A.V. et al., 2014), підтримуючи енергетичне забезпечення тканин у цілому [12–15]. Фермент СДГ має великий запас каталітичної активності, яка може бути реалізована як у фізіологічних, так і екстремальних станах організму, виконуючи регуляторні функції в системі енергетичного метаболізму клітини. Саме активація СДГ-шляху стимулює пряме окислення глюкози. У результаті окислення однієї молекули сукцинату утворюються дві молекули АТФ. Сукцинат виявляє цитопротективні властивості завдяки здатності підвищувати синтез та збереження енергії клітин в умовах порушеного їх метаболізму, коли вже виснажені ресурси енергоутворення [12–14]. Сукцинат окислюється в екстремальних умовах, за яких використання НАД-залежних субстратів неможливе [12, 13]. Терапевтичний ефект янтарної кислоти оснований не на замісному принципі, а на сигнальному, що досліджено і доведено професором Marie N. Kondrashova та співробітниками її школи (1985). Тобто не потрібно за допомогою штучного введення янтарної кислоти замішувати всі мітохондрії в усіх клітинах організму, достатньо тільки певної її кількості [15].

Одним із лікарських засобів, створених на основі янтарної кислоти, є ремаксол — оригінальний препарат, який поєднує властивості збалансованого полііонного розчину, антигіпоксанта і гепатотропного засобу. Під дією препарату прискорюється перехід анаеробних процесів в аеробні, підвищується стійкість мембран гепатоцитів і поліпшується енергетичне їх забезпечення, збільшується синтез макроергів, знижується цитоліз, активність екскреторних

ферментів гепатоцитів (лужної фосфатази). Препарат сприяє зниженню білірубину і його фракцій, не пригнічує цитохроми, які відповідають за метаболізм лікарських препаратів. До складу ремаксолу поряд із янтарною кислотою введені такі допоміжні складові: метіонін, інозин, нікотинамід.

Метіонін — незамінна сірковмісна амінокислота, що бере участь у процесах переметилування; також використовується для синтезу білків. Перетворюється на S-аденозилметіонін, який має гепатотропну дію. Перш за все має детоксикаційні властивості через здатність метилувати токсичні продукти. Сприяє синтезу холіну та інших фосфоліпідів, чим надає ліпотропну дію, активує дію гормонів, вітамінів, ферментів. Виявляє дію при токсичних ураженнях печінки.

Інозин є попередником синтезу АТФ, підвищує активність ряду ферментів циклу Кребса і енергетичний баланс клітин, стимулює синтез нуклеотидів. Метаболізується в печінці з утворенням глюкуронової кислоти й подальшим її окисненням, у незначній кількості виділяється нирками.

Нікотинамід швидко розподіляється по всіх тканинах. Метаболізм відбувається у печінці з утворенням N-метилнікотинаміду, який активізує НАД-залежні ферментні системи і підтримує енергетичне забезпечення гепатоцитів, що поліпшує їх функціонування, також виводиться нирками.

Сучасні принципи лікування ГП ґрунтуються на останніх міжнародних рекомендаціях, розроблених Міжнародною асоціацією панкреатології (ІАР) та Американською панкреатичною асоціацією (АРА) [1, 9–11]. Є чинними рекомендації (Наказ МОЗ України № 297, 2010) щодо корекції дегідратації у пацієнтів з ГП. Рекомендовано застосовувати розчин для інфузії натрію сукцинату як енергетичний субстрат для поліпшення клітинного дихання та мембранопротекторного захисту клітин; хлориди натрію, калію, магнію для корекції електролітного балансу.

Критичні волемічні розлади у хворих на ГП зумовлюють необхідність найшвидшого поповнення дефіциту об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і відновлення рідинних компартментів організму. Застосування янтарної кислоти або сукцинату для метаболічної корекції гострих первинних і вторинних мітохондріальних порушень має зменшити ступінь органних пошкоджень і тяжкість перебігу ГП [1, 4, 10].

Мета дослідження — поліпшити результати лікування пацієнтів з різними формами гострого панкреатиту шляхом оптимізації інфузійної терапії за рахунок відновлення дефіциту енергії у тканинах організму і підсилення природних систем детоксикації.

Матеріали та методи

Основою наведеного ініціативного контрольованого проспективного нерандомізованого дослідження є аналіз лікування 120 пацієнтів із ГП, проведеного на клінічних базах кафедри протягом 2016–2017 років. Досліджувана вибірка представлена 81 (67,5 %) чоловіком та 39 (32,5 %) жінками.

Середній вік пацієнтів — $46,6 \pm 12,7$ року (Lq — 37, Hq — 57; \min — 25, \max — 71). Індекс маси тіла — 26,5 [21,3 ÷ 29,1]. Час від початку захворювання до надходження у стаціонар не перевищував 48 годин. Первинний ГП було діагностовано у 65 (53,7 %) пацієнтів.

За етіологією у досліджуваних пацієнтів було визначено такі форми ГП:

1. Гострий аліментарно-алкогольний панкреатит — 59 пацієнтів (49,2 %), виникненню гострих симптомів передувало надмірне вживання їжі або алкоголю.

2. Гострий біліарний панкреатит — 49 пацієнтів (40,1 %), провідними ушкоджуючими факторами були біліарна гіпертензія, зумовлена холедохолітіазом, холестаза, запалення у жовчних шляхах.

3. Гострий травматичний панкреатит — 2 пацієнти з закритою абдомінальною травмою.

4. Інші причини: пенетруюча виразка — 3 особи, пухлини гепатопанкреатодуоденальної ділянки — 2 пацієнти.

Тяжкість стану хворих за АРАСНЕ II при надходженні — 13 [10, 14] балів у пацієнтів з набряковою формою ГП, 19 [16, 24] балів — при панкреонекрозі. Тяжкість ГП за критеріями шкали Ranson (1974) при первісному оцінюванні становила 3 [2, 3] бали у 97 (81 %) пацієнтів, 4–5 балів — у 23 пацієнтів (19,1 %). За MODS модифікованою — 2 [2, 4] бали.

Первісний розподіл пацієнтів за групами здійснено за типом перебігу гострих волемічних порушень, зумовлених ГП. Ступінь перебігу ГП (легкий, середній, тяжкий) було визначено після закінчення лікування.

Визначення тяжкості ГП та прогнозування подальшого його перебігу було здійснено в усіх пацієнтів за допомогою багатофакторного оцінювання і прогностичних тестів. Прогнозування подальшого перебігу ГП за системою Glasgow, критеріями J. Ranson, модифікованою MODS було проведено первісно при надходженні, надалі — через 24 і 48 годин інтенсивного лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), оскільки некротичне ураження ПЗ формується протягом перших 72 годин від появи перших клінічних ознак ГП [7–10].

Діагностична і лікувальна стратегія ведення пацієнта здійснена згідно з чинними вітчизняними наказами МОЗ України. У нашому дослідженні не були виключеними певні методи супутнього лікування, усі лікарські засоби були призначені у рекомендованих дозах. Застосовано загальноприйняті методи клінічного, лабораторного й інструментального обстежень; значення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) визначали непрямим методом через вимірювання внутрішньоміхурового тиску. Не було більш частого застосування методів лабораторного контролю. Усі пацієнти мали однаковий доступ до лікування, були з порівняним рівнем доходу, соціальним статусом і умовами життя, що визначило однорідність клінічної вибірки відносно вихідного резерву організму і ризику ранньої смерті. Це дозволило зіставити результати

лікування. Всі пацієнти були проінформовані щодо мети дослідження, препаратів, що застосовуються, об'єму біохімічних та інструментальних досліджень з отриманням їхньої згоди.

Кінцевими точками для оцінки клінічної ефективності проведеного лікування були: виникнення органної дисфункції/недостатності, її ступінь та летальність.

Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження: пацієнти дорослого віку з верифікованим діагнозом ГП, наявність лабораторних ознак гіперферментемії — підвищення рівня панкреатичної α -амілази більш ніж у 3 рази від верхнього референтного обмеження, згода хворого на участь у дослідженні. Критеріями невключення пацієнтів у дослідження були: декомпенсований критичний стан хворого або що розвинувся одразу на першу добу після надходження до ВАІТ, неможливість адекватної хірургічної санації, вагітність, онкологічні захворювання, смерть пацієнта у першу добу після надходження, наявність інших захворювань, що призвели до розвитку СПОН (включаючи пошкодження печінки і нирок). Для виключення пацієнтів із клінічного дослідження обрані тільки такі критерії — не підтверджений діагноз ГП.

Фіксація клініко-лабораторних та біохімічних даних проводилась при госпіталізації, через 24 і 48 годин інтенсивного лікування, на п'яту та сьому добу стаціонарного лікування. Вибірка стратифікована методом випадкового відбору, що забезпечило її репрезентативність до сукупності пацієнтів, які ургентно надходять до хірургічного стаціонару і первісне лікування отримують у відділеннях інтенсивної терапії. Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації лікарів, етичним та морально-правовим вимогам згідно з Наказом МОЗ України від 01.11.2000 р. № 281.

Дизайн дослідження. Формування груп спостереження

Усі пацієнти з ГП, які надходили до лікарні і отримували госпітальне лікування, були включені нами до проспективного контролю. Досліджувані групи сформовані відповідно до уточненої термінології захворювання на ГП (третьій перегляд) за рекомендаціями Інтернаціонального консенсусу 2012 р. [1, 4, 10]. Ступінь дисфункції у системах організму була визначена за шкалою MODS модифікованою (Multiple Organ Dysfunction Score, J. Marshall [et al.], 2013), де відбивається ступінь порушення інтегрального показника респіраторної, ниркової, серцево-судинної системи.

Аналіз стану всіх досліджуваних хворих на ГП виявив, що при надходженні у клінічній картині переважали прояви гострої дегідратації II–III ступеня. Ступінь дегідратації співвідносився з подальшою тяжкістю перебігу ГП, що надалі відбилося у кореляційному зв'язку за цією ознакою. Це зумовило доцільність первісного формування груп клінічного спостереження за ступенем перебігу гострих волемічних порушень, що виникли через ГП.

Перша група — пацієнти з нормотонічною дегідратацією переважно II ступеня. Первісна органна недостатність була визначена за модифікованою MODS і дорівнювала 2 [2, 3] бали через респіраторну дисфункцію (1 бал) за зниженим коефіцієнтом оксигенації $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ і підвищеним рівнем сироваткового креатиніну (1–2 бали — вторинне пошкодження нирок). Дані лабораторної діагностики визначали нормативні значення сироваткового Na^+ при певному «збереженні» значення (25–35 хв) пухирцевої проби Макклюра — Олдріча, яку проводили у модифікації за П.І. Шелестюком (1978). Це відображало зменшення внутрішньосудинного сектора (за рахунок втрати плазми через внутрішній патологічний перерозподіл рідини) і певне збереження інтерстиціального сектора позаклітинного рідинного простору. Клінічно у пацієнтів спостерігали помірну спрагу, слабкість, сонливість, втрату апетиту, що відповідало II ступеню дегідратації і дозволяло припустити патологічну секвестрацію 4–5% загальної рідини організму (2,4–4 л). Значення гематокриту (Ht) перевищувало нормативні на $29,0 \pm 2,4 \%$, при помірно підвищеному і звичайному середньому об'ємі еритроциту (MCV) $110,0 \pm 3,2$ фл (мкм³). Показники сироваткового вмісту електролітів були у межах референтного діапазону. За перші 12 годин лікування у ВАІТ діурез був зниженим до 300 мл і відновлювався тільки наприкінці другої доби на фоні внутрішньовенної волемічної ресусцитації. Наявність олігурії пояснювала отримані первісні «збережені» значення сироваткового Na^+ . Ми не спостерігали у пацієнтів спонтанного блювання з часу їх лікування у ВАІТ, однак при довільному прийомі пацієнтом рідини блювання відбувалося.

Відповідно до завдань дослідження пацієнти цього ступеня дегідратації (1-ша група) були розподілені на дві підгрупи:

— підгрупа 1a — 24 хворих (20 % у загальній кількості пацієнтів) з ГП і II ступенем дегідратації, яким проводили стандартну інтенсивну терапію (ІТ) і базисне рідинне поповнення без застосування препарату, у якому міститься сукцинат. Це група контролю;

— підгрупа 1b — 71 хворий (59,2 %) з ГП і II ступенем дегідратації, яким до базисної ІТ як препарат, що поліпшує тканинне дихання в умовах порушеного метаболізму, був доданий збалансований розчин ремаксолу. Розчин вводили у добовій дозі 400 мл упродовж 5 діб, швидкість внутрішньовенного (в/в) введення розчину становила 40–60 крапель (2–3 мл) на 1 хв.

Друга група — 25 хворих (20,8 %) з гострою хірургічною дегідратацією III ступеня. Загальний стан пацієнтів при надходженні оцінювався як тяжкий з нестійкою компенсацією гемодинаміки. За модифікованою MODS первісна органна недостатність становила 3–4 бали. У цих хворих відбувалося формування волемічних розладів за типом гіпертонічної дегідратації, яка є внутрішньоклітинною. Ми спостерігали підвищення рівня сироваткового Na^+ до $151,0 \pm 3,2$ мкм/л, Ht — до $61,0 \pm 1,3 \%$, MCV — до

120,0 ± 4,3 фл, при зменшенні часу розсмоктування пухирцевої проби до 10–15 хв, що відображало формування більш глибоких (внутрішній перерозподіл рідини 6 % [6, 8] від маси тіла) волемічних розладів через патологічну рідинну «абдомінальну» секвестрацію в басейні спланхнічного кровообігу, зменшення внутрішньосудинного об'єму з одночасним виснаженням і клітинного, і інтерстиційного позаклітинного простору. Вираженість вихідної і початкової олігурії у цих пацієнтів була більшою, що проявлялося затримкою відновлення спонтанного діурезу на фоні волемічної ресусцитації, яку первісно проводили якнайменше протягом 3–5 діб у ВАІТ. У цій групі ми спостерігали зменшення рівня сироваткового K^+ до 3,18 ммоль/л, Ca^{2+} — до 1,91 ммоль/л.

Надалі у пацієнтів цієї групи було верифіковано деструктивне ураження ПЗ, яке супроводжувалося персистуючою органною недостатністю тривалістю понад 48 годин. Це зумовлювало різну тяжкість стану хворих у групах і відповідну закономірність перебігу захворювання. У пацієнтів цієї групи також було застосовано збалансований розчин ремаксолу, подібно до хворих 1b підгрупи. Оскільки пацієнти обох груп різні за тяжкістю ураження ПЗ, рівнем органних і системних пошкоджень, аналіз перебігу ГП нами наведено окремо для кожної групи. Пацієнтів, штучно виключених із дослідження, не було.

Результати

Аналіз ефективності здійснюваної нами інтенсивної волемічної ресусцитації в 1-й групі виявив, що на фоні загального об'ємного рідинного поповнення (30 мл/кг × доба) в усіх пацієнтів спостерігалось відновлення вихідних рідинних порушень (табл. 1).

Наприкінці 1-ї доби лікування у хворих 1-ї групи ми спостерігали зменшення панкреатогенного болю при неускладненому перебігу ГП, підвищення кисневого насичення крові (SpO_2) з 91–9 до 93–94 %. Частота серцевих скорочень (ЧСС) однаково зменшилася на 12 %, проте рівень Нт залишався підвищеним майже на 11 % від верхньої межі цільових значень. Підвищений рівень глікемії не збільшувався або зменшувався на 10–13 % ($p = 0,02$). Прогнозування тяжкості ГП за системою Glasgow (неповною) і модифікованою MODS не відображало погіршення перебігу ГП.

Через 48 годин (2-га доба) ІТ змінювалася клінічна тяжкість стану пацієнтів. Це збіглося з вірогідним і клінічно значущим (18 %, $p = 0,01$) зменшенням ЧСС і Нт проти вихідного рівня. Водночас ці показники були поза верхньою межею референтного діапазону і відображали триваючу тахікардію і гіпоплазмію. Діурез відновився до 0,83 мл/кг × год. Маніфестував перебіг ССЗВ: в усіх пацієнтів цієї групи субфебрильна температура, без змін залишався рівень лейкоцитозу і кількість паличкоядерних нейтрофілів. Сироватковий креатинін, значення якого при надходженні були у верхньої межі діапазону, зменшувався (16 ± 2 %, $p < 0,01$). Сироватко-

ва сечовина збільшилася на 13 ± 1 % — до верхньої межі референтного діапазону, що відображало посилений катаболізм білків і є характерним для ранньої фази захворювання.

Через 72 години (3-тя доба) лікування у ВАІТ у пацієнтів 1-ї групи, при закономірному зменшенні об'єму інфузії до 20 мл/кг, збільшувався ($p < 0,05$) вживаний рідинний ентеральний об'єм, достатньо відновлювався спонтанний діурез, досягаючи 1 мл/кг × год. Ми спостерігали подальше зменшення ЧСС, Нт, температури тіла. Однак вираженість лейкоцитозу і паличкоядерного зсуву була менше (на 11 %, $p = 0,02$) у тих пацієнтів, які тричі отримали ремаксол. Значення сироваткового креатиніну і сечовини у 1b підгрупі були на 15 % менше проти 1a підгрупи.

Аналіз функціонального стану ПЗ у 1-й групі виявив (табл. 2), що зменшення рівня α -амілази сироватки відбувалось однаково на кожному етапі дослідження в обох підгрупах. Проте на 5-ту добу лікування у хворих, які отримували ремаксол (1b підгрупа), значення α -амілази визначалися у межах референтного діапазону, у хворих 1a підгрупи — незначною мірою перевищували верхню межу діапазону. Різниця (19 ± 1 %) була статистично значущою ($p < 0,03$). Діастаза сечі первісно була підвищеною у 3,93 раза від верхньої межі діапазону, надалі послідовно зменшувалася ($p < 0,01$) в обох підгрупах і досягала нормативних значень на 5-ту добу. Проте її значення у хворих, які отримували ремаксол (1b підгрупа), були клінічно і статистично менше ($p < 0,01$).

Аналіз функціонального стану печінки у 1-й групі виявив (табл. 2), що в усіх хворих формувалося пошкодження печінки — поєднувалися синдроми внутрішньопечінкового холестазу, цитолізу, мезенхімального запалення і, частково прихована, «мала печінкова недостатність» (без печінкової енцефалопатії). Найбільш вираженими виявилися прояви внутрішньопечінкового холестазу. Екскреторний фермент гепатоцитів — лужна фосфатаза була підвищеною у 2,5 раза. Збільшення загального білірубіну відбувалось майже утричі за рахунок непрямої його фракції. Проте і прямий білірубін був збільшеним у 2,5 раза, що відображало ушкодження клітинних мембран печінки.

Тяжкість пошкодження печінки, визначена за рівнем підвищення сироваткових індикаторних ферментів, виявилася гранично помірною. Аланінамінотрансфераза (АЛАТ) була підвищеною у 4,8 раза при порівнянні з верхньою межею норми, аспартатамінотрансфераза (АсАТ) — у 2,1 раза. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові менш ніж у 5 разів визначали як помірну тяжкість цитолізу, від 5 до 10 разів — як середній ступінь, понад 10 разів — як тяжкий. Коефіцієнт Де Рітіца (АсАТ/АЛАТ) виявився значно зниженим (меншим за 1,2) і дорівнював 0,35. Це віддзеркалювало гостре руйнування клітинної мембрани, при цьому глибинні структури гепатоцита залишались ще не пошкодженими. Тобто при гострому набряковому панкреатиті відбувалось порушення екскреторної функції

Таблиця 1. Показники рідинно-електролітичних порушень, ССЗВ/SIRS у 1-й групі хворих на ГП при надходженні і на фоні волемічно-рідинного поповнення

Показник	Референтний інтервал	При надходженні		Через 48 год лікування		3-тя доба/72 год		5-та доба	
		1a	1b	1a	1b	1a	1b	1a	1b
АТ сист., мм рт.ст.	110-139	119 ± 4	121 ± 16	123 ± 5	125 ± 5	125 ± 5	130 ± 7	128 ± 4	128 ± 6
ЧСС, за 1 хв	60-80	118 ± 6	119 ± 5	104,0 ± 2,4	103 ± 5	95,0 ± 5,1	94,0 ± 2,5	89 ± 7	84 ± 5
Нt, % — л/л	36 ÷ 44	57 ± 3	56 ± 3	49 ± 4	48 ± 4	43 ± 2	42 ± 2	40 ± 1	40 ± 1
Температура тіла, °С	36,5 ÷ 36,8	37,4 ± 0,2	37,4 ± 0,3	37,5 ± 0,5	37,3 ± 0,5	37,5 ± 0,3	37,5 ± 0,4	37,1 ± 0,3	36,8 ± 0,3
Глікемія, ммоль/л	4,1-5,5	9,8 ± 1,1	9,7 ± 1,1	10,1 ± 1,2	10,0 ± 1,1	8,6 ± 0,5	8,5 ± 0,4	7,6 ± 0,7	7,4 ± 0,5
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	4,2 ÷ 9	14,2 ± 1,4	14,3 ± 1,5	14,6 ± 1,3	14,0 ± 1,5	12,2 ± 1,9	11,2 ± 1,2	11,3 ± 1,4	10,8 ± 1,4
Нейтроф. паличокояд., %	0 ÷ 6	12,7 ± 1,6	12,9 ± 1,7	13,8 ± 1,5	13,1 ± 1,6	18,2 ± 1,9	15,1 ± 1,6	13,2 ± 1,4	10,3 ± 1,2
Креатинін сироватки, мкмоль/л	44 ÷ 106	125 ± 17	126 ± 13	112 ± 12	105 ± 11	109 ± 10	95 ± 9	103 ± 9	86 ± 8
Сечовина сироватки, ммоль/л	2,5 ÷ 8,3	6,2 ± 0,8	6,2 ± 0,8	7,1 ± 0,9	6,9 ± 0,7	7,5 ± 1,0	6,9 ± 0,8	7,1 ± 0,7	5,80 ± 0,62
N сечовини, ммоль/л	2,5 ÷ 3,9	3,80 ± 0,65	3,9 ± 0,7	3,9 ± 1,2	3,8 ± 1,1	4,0 ± 0,6	3,8 ± 0,5	3,1 ± 0,4	2,6 ± 0,4
Інфузія, в/в	—	2614 ± 1050	2416 ± 680	1960 ± 500	2193 ± 995	1680 ± 920	1575 ± 983	820 ± 200	740 ± 150
Кристаліоди	—	1650 ± 490	1975 ± 570	1870 ± 159	1543 ± 147	966 ± 140	1050 ± 280	460 ± 86	680 ± 68
Remaxol	—	—	400	—	400	—	400	—	400
Діурез, мл на добу	1 мл/кг × год	—	—	1683 ± 270	1699 ± 240	1860 ± 270	1853 ± 210	1732 ± 120	2016 ± 300

Таблиця 2. Пошкодження підшлункової залози і печінки у 1-й групі хворих на ГП в динаміці: при надходженні і на фоні ІТ за показниками лабораторної діагностики

Показник	Референтний інтервал	При надходженні		2-га доба/через 48 год		3-тя доба/72 год		5-та доба	
		1a	1b	1a	1b	1a	1b	1a	1b
α-амілаза сироватки, Од/л	28 ÷ 64	192 ± 31	202 ± 34	119 ± 11	115 ± 21	47 ± 19	47 ± 16	30 ± 6	25 ± 5
Діастаза сечі, Од/л	< 320	1289 ± 78	1245 ± 80	1121 ± 75	987 ± 77	985 ± 98	810 ± 75	195 ± 74	127 ± 65
АлАТ, мкат/л	< 0,55	2,65 ± 0,53	2,60 ± 0,51	2,65 ± 0,34	2,6 ± 0,3	1,40 ± 0,24	0,92 ± 0,19	0,78 ± 0,19	0,53 ± 0,09
АсАТ, мкат/л	< 0,45	0,92 ± 0,19	0,93 ± 0,20	0,86 ± 0,18	0,79 ± 0,18	0,53 ± 0,14	0,47 ± 0,10	0,42 ± 0,09	0,41 ± 0,06
Білірубін загальний, мкмоль/л	6,8 ÷ 18,8	57,2 ± 4,1	57,5 ± 3,8	48,4 ± 3,4	44,5 ± 3,1	37,2 ± 3,7	34,5 ± 4,3	24,2 ± 3,6	21,5 ± 3,7
Білірубін непрямої, мкмоль/л	1,7 ÷ 16,4	39,2 ± 3,1	39,1 ± 3,4	28,6 ± 2,9	27,1 ± 3,1	18,6 ± 2,9	17,9 ± 2,3	18,6 ± 2,9	16,3 ± 2,3
Кон'югат прямої, мкмоль/л	< 4,6	18,0 ± 2,1	18,4 ± 2,2	19,2 ± 2,1	17,4 ± 2,0	18,6 ± 2,1	16,6 ± 2,0	5,6 ± 0,6	4,6 ± 2,0
Лужна фосфатаза, Од/л	36 ÷ 92	222 ± 42	217 ± 44	212 ± 39	201 ± 41	208 ± 46	191 ± 42	204 ± 46	189 ± 33
Протромбінний індекс, %	75 ÷ 105	87,3 ± 5,7	87,1 ± 6,0	89,3 ± 4,9	88,6 ± 4,5	87,3 ± 4,6	88,1 ± 4,7	85,5 ± 3,8	86,4 ± 3,7
Фібриноген, г/л	2 ÷ 4	3,8 ± 0,3	3,76 ± 0,30	6,63 ± 0,46	6,26 ± 0,50	8,87 ± 0,36	8,04 ± 0,50	4,73 ± 0,43	4,21 ± 0,40
Загальний білок сироватки, г/л	63 ÷ 82	79,9 ± 6,1	74,4 ± 7,3	62,9 ± 5,4	63,7 ± 5,9	64,1 ± 5,9	69,9 ± 6,1	59,7 ± 5,1	62,5 ± 4,4
Альбумін сироватки, г/л	38 ÷ 54	42,7 ± 4,4	42,8 ± 4,2	35,1 ± 3,5	35,4 ± 3,7	32,1 ± 3,9	33,9 ± 3,6	30,7 ± 2,1	32,6 ± 2,0

Таблиця 3. Показники рідинно-електролітних порушень у 1-ї групи в динаміці: при надходженні і на фоні волемічного/рідинного поповнення

Показник	Референтний інтервал	При надходженні		Через 24 год лікування		3-тя доба		5-та доба	
		1a	1b	1a	1b	1a	1b	1a	1b
Ht, л/л	36 ÷ 44	57 ± 3	57 ± 3	49 ± 4	48 ± 4	43 ± 4	42 ± 4	40 ± 4	42 ± 3
Hb, г/л	120 ÷ 140	159 ± 5	158 ± 5	156 ± 7	155 ± 8	139 ± 7	136 ± 7	138 ± 8	127 ± 8
Na ⁺ , ммоль/л	136 ÷ 145	133,6 ± 3,0	134 ± 3	136 ± 6	138 ± 6	140,0 ± 6,4	138,0 ± 6,3	138 ± 7	137 ± 7
K ⁺ , ммоль/л	3,7 ÷ 5,1	4,1 ± 0,4	3,9 ± 0,3	4,4 ± 0,4	4,1 ± 0,3	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,4	4,6 ± 0,3	4,2 ± 0,4
Mg ²⁺ , ммоль/л	0,60 ÷ 1,05	0,91 ± 0,10	0,89 ± 0,10	0,88 ± 0,10	0,86 ± 0,10	1,05 ± 0,14	0,94 ± 0,11	1,16 ± 0,15	0,90 ± 0,14
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,10 ÷ 2,65	2,28 ± 0,20	2,27 ± 0,20	2,31 ± 0,15	2,32 ± 0,20	2,30 ± 0,16	2,32 ± 0,17	2,31 ± 0,16	2,35 ± 0,20
Cl ⁻ , ммоль/л	96 ÷ 106	100,0 ± 8,6	101,0 ± 7,6	103,0 ± 5,2	103 ± 6	104,0 ± 5,3	102,0 ± 6,9	105,0 ± 5,3	102,0 ± 4,5
pH (в капілярі)	7,35 ÷ 7,43	7,26 ± 0,10	7,26 ± 0,10	7,38 ± 0,05	7,38 ± 0,05	7,4 ± 0,7	7,39 ± 0,10	7,43 ± 0,05	7,39 ± 0,05
BE, ммоль/л	(-3,3) ÷ 2,3	-8,55 ± 1,30	-7,3 ± 1,3	-2,43 ± 0,90	-2,07 ± 0,70	-0,55 ± 1,30	-0,32 ± 1,40	0,84 ± 0,95	-0,11 ± 0,95
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	24 ÷ 31	18,9 ± 2,1	18,6 ± 2,5	24,2 ± 3,0	24,4 ± 3,0	27,2 ± 3,5	27,1 ± 2,1	26,8 ± 1,5	26,7 ± 1,3

Примітки: pH (power Hydrogen) — від'ємний десятиковий логарифм концентрації іонів водню, HCO₃⁻ — стандартна концентрація бікарбонатів.

печінки: дисрегуляція власних механізмів секреції у печінкових клітинах із накопиченням компонентів жовчі у гепатоциті, що зумовлювало внутрішньо-печінковий (первинний) холестаза, який одночасно поєднувався з цитолізом гепатоцитів, що і зумовлювало «малу печінкову недостатність». Мезенхімальне запалення проявлялося через неспецифічні ознаки: збільшення швидкості осідання еритроцитів, поєднане з ССЗВ. Сироватковий альбумін в обох підгрупах при надходженні був у межах референтного діапазону (табл. 2). Надалі, однаково в обох підгрупах 1-ї групи, до 5-ї доби спостерігали зменшення альбуміну (до 30 %) за нижню межу діапазону. Це відображало певне зниження синтетичної функції печінки при одночасному підвищенні катаболізму білка. Проте рівень його на фоні застосування ремаксолу (підгрупа 1b) був на 5,9 % ($p = 0,029$) вище.

Протромбіновий індекс протягом усього спостереження у всіх пацієнтів 1-ї групи був у межах референтного діапазону (табл. 2). Рівень фібриногену підвищувався на другу добу лікування у 1,75 раза, перевищуючи верхню межу норми майже на 57 %, на третю добу — ще у 1,34 раза, перевищуючи цю межу на 120 %.

Початок відновлення діурезу спостерігали після внутрішньовенного введення 4–6 л кристалоїдів, що дорівнювало розрахованому секвестрованому об'єму.

Значення внутрішньочеревного тиску, при ускладненому перебігу ГП в обох підгрупах 1-ї групи, були подібними ($p < 0,01$) і перевищували верхню межу порогових значень (5 мм рт.ст.), проте були первісно меншими за 1-й ступінь (12–15 мм рт.ст.) синдрому інтраабдомінальної гіпертензії. При надходженні у ВАІТ ВЧТ дорівнював $8,60 \pm 0,28$ мм рт.ст. На фоні активної ІТ протягом 48 годин ВЧТ підвищувався ($p < 0,01$) на 10 % — до $9,30 \pm 0,27$ мм рт.ст., однаково в обох підгрупах. Надалі, до 5-ї доби, ми спостерігали зменшення ВЧТ на 17–19 % ($p < 0,01$): у 1a підгрупі — до $7,70 \pm 0,19$ мм рт.ст., у 1b підгрупі — до $7,00 \pm 0,15$ мм рт.ст. У 1b підгрупі на фоні застосування ремаксолу значення ВЧТ були менше на 9,3 % ($p = 0,02$) проти 1a підгрупі. Це дозволило припустити, що саме через поліпшення органної перфузії завдяки складовим ремаксолу відбувався позитивний вплив проведеної терапії. Ефективність анальгезії і подальше довольне зменшення панкреатогенного болю в обох підгрупах було подібним.

Аналіз кислотно-основного стану (КОС) у пацієнтів 1-ї групи при надходженні виявив (табл. 3) частково компенсований метаболічний ацидоз, який не супроводжувався компенсаторними змінами легеневої вентиляції. Розрахункові параметри КОС визначили збільшення від'ємних значень надлишку основ у крові (BE) у 2,4 раза і зменшення (до 21 %, $p < 0,01$) концентрації іонів гідрокарбонату (HCO₃⁻). Гранично збереженою була аніонна різниця (Anion Gap, Na⁺–Cl⁻–HCO₃⁻), яка дорівнювала 14 ммоль/л. Карбонатна буферна ємність певною мірою була виснаженою, виявлялися гострі нирко-

ві пошкодження (олігурія, підвищення рівня сечовини), що були спричинені гострою гіповолемією і дегідратацією. На метаболічні порушення цієї частини гомеостазу впливала змінена активність ферментних систем. На 3-тю добу в усіх пацієнтів 1-ї групи (1a і 1b підгрупи) значення рН артеріалізованої крові були у межах референтного діапазону.

Обговорення

Аналіз результатів стаціонарного лікування виявив, що у пацієнтів 1-ї групи з вихідним II ступенем хірургічної дегідратації визначився перебіг ГП усіх ступенів тяжкості (табл. 4). Летальних випадків в обох підгрупах не було, що є закономірним до прогнозованої летальності, яка первісно коливалася від 1 % (при 2 балах за критеріями Ranson J.) до 15 % (при 3–6 балах) і співвідносилася з критеріями виключення у дослідження.

Тяжкий ГП в обох підгрупах був зумовлений персистою гепатоспланхнічною органною недостатністю тривалістю до 72 годин. Ускладнений перебіг ГП у цих пацієнтів своєчасно було прогнозовано за допомогою прогностичних шкал. Перебіг персистоючої, переважно гепатоспланхнічної, недостатності відбувався на тлі ССЗВ і проявлявся зниженням SpO_2 до 90–92 %, відсутністю своєчасного відновлення перистальтики, зменшенням сироваткового альбуміну, підвищеними були: глюкоза крові (9,1 ммоль/л) при відсутності у хворого цукрового діабету, лейкоцитоз (14,9 Г/л), але без лімфопенії, сечовина плазми дорівнювала 9,8 ммоль/л, N сечовини — 4,9 ммоль/л при рівні сироваткового креатиніну 157 мкмоль/л, АлАТ — 1,9 мкат/л, ВЧТ — 9 мм рт.ст. Зменшення сироваткового Ca^{2+} нижче 2 ммоль/л, збільшення рівня сечовини крові до 12 ммоль/л спостерігали тільки у пацієнтів з тяжким перебігом.

При застосуванні ремаксолу у 1b підгрупі перситування формувалося на 5,5 % рідше, а тяжкий перебіг ГП був визначений у меншій на 6,8 % кількості пацієнтів. Регресування симптомів ГП у пацієнтів цієї підгрупи відбувалося вже протягом четвертої доби, тоді як у 1a підгрупі через 72 години у 2 (8,3 %) хворих відбулося повторне погіршення клінічного стану через некротичне пошкодження ПЗ.

Середній ступінь тяжкості ГП був зумовлений переважно транзиторною органною недостатністю. На фоні застосування ремаксолу всі органні порушення розвивалися на 9,1 % рідше, ніж у 1a підгрупі. Ремаксол забезпечував здебільше неускладнений перебіг середнього за тяжкістю ГП. На фоні застосування ремаксолу визначався сприятливий клінічно значущий (у 16 %) перерозподіл пацієнтів у бік помірної (легкого) ступеня ГП. Тобто ремаксол виявляв свою ефективність через реальний вплив на клінічне усунення гепатоспланхнічних порушень, забезпечуючи ліпшу якість життя пацієнтів у ранньому періоді ГП.

Результати лікування у 2-й групі при первісно визначеному і прогнозованому тяжкому перебігу ГП показали, що в усіх хворих розвивалася персистоюча органна недостатність різного ступеня тяжкості. На етапі набрякової стадії панкреонекрозу ремаксол поліпшував мікроциркуляцію, проявляв гепатопротекторну і детоксикаційну дію, сприяв призупиненню прогресування ССЗВ і органних порушень, зменшував ступінь їх тяжкості, що створювало умови, необхідні для оптимізації репаративних процесів у ПЗ.

У досліджуваних групах летальних випадків не сталося, що пояснювалося і певними критеріями виключення, і лікуванням тяжких хворих за сучасними технологіями.

Висновки

1. Застосування ремаксолу у ранньому періоді гострого панкреатиту зберігає метаболічні, гомеостатичні та детоксикаційні функції печінки: зменшує прояви внутрішньопечінкового холестазу, цитолізу, неспецифічного мезенхімального запалення, виявляє гепатопротекторну дію.

2. Застосування ремаксолу у ранньому періоді ГП, незалежно від його тяжкості, зменшує панкреатогенну ендогенну інтоксикацію, призупиняє прогресування ССЗВ і органних порушень та створює умови, необхідні для оптимізації репаративних процесів у підшлунковій залозі.

3. Застосування ремаксолу забезпечує ефективний клінічно значущий (у 16 %) перерозподіл пацієнтів у бік помірної (легкого) ступеня ГП, сприяє

Таблиця 4. Ефективність стаціонарного лікування пацієнтів з ГП за узагальненими клінічними показниками

Клінічні критерії оцінювання		1-ша група/II ступінь дегідратації		2-га група/III ступінь дегідратації	Досліджувана вибірка (n = 120)
		1a підгрупа (n = 24), контроль	1b підгрупа (n = 71), Ремаксол	Ремаксол (n = 25)	
Тяжкість перебігу ГП, n (%)	Помірний	7 (29,1)	32 (45,1)	–	39 (32,5)
	Середній	13 (54,1)	32 (45,1)	3 (12)	48 (40)
	Тяжкий	4 (16,6)	7 (9,8)	22 (88)	33 (27,5)
Органна недостатність	Транзиторна	7 (29,2)	15 (21,1)	–	22 (18,3)
	Персистоюча	3 (до 72 год) (12,5)	5 (до 72 год) (7)	25	33 (27,5)
СПОН		–	–	4	
Ліжко-день у ВАІТ		5,68 [4, 5]	4,57 [3, 5]	6,8 [5, 7]	

здебільше неускладненому перебігу середнього за тяжкістю ГП і регресуванню транзиторної та персистоючої органної недостатності, призупиняє розвиток СПОН і прогресування панкреонекрозу при тяжкому перебігу ГП.

Подяки. Висловлюємо подяку співробітникам ВАІТ шостої міської клінічної лікарні і КОШМД, де проведено лікування хворих на гострий панкреатит.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. *Acute Pancreatitis Classification Working Group Classification of Acute Pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by International Consensus [Electronic resource] / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis, H.G. Gooszen, C.D. Johnson, M.G. Sarr [et al.] // Gut advance online publication. — 2013. — Vol. 62. — P. 102-11. doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779.*
2. *Максим 'юк В.В. Гострий панкреатит: механізми розвитку та нові підходи до діагностики, прогнозування, перебігу і лікування / В.В. Максим 'юк // Буковинський медичний вісник. — 2016. — Т. 20, № 2(78). — С. 3-7.*
3. *Безрезницький Я.С. Результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом в умовах багатопрофільного хірургічного стаціонару / Я.С. Безрезницький, Р.В. Дука, С.Л. Малиновський [та ін.] // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2014. — Вип. 23(2). — С. 54-61.*
4. *American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis [Electronic resource] / S. Tenner, J. Baillie, J. De Witt [et al.] // Am. J. Gastroenterol advance online publication. — 2013. — Vol. 108, № 9. — P. 1400-15. doi: 10.1038/ajg.2013.218.*
5. *Білик С.І. Структурні зміни підшлункової залози у хворих на гострий панкреатит з урахуванням ліпідного профілю / І.С. Білик, С.І. Іващук // Буковинський медичний вісник. — 2016. — Т. 20, № 1(77). — С. 81-84.*
6. *Дацюк О.І. Систематичний огляд досліджень інфузійної терапії в комплексі лікування гострого панкреатиту /*

О.І. Дацюк, Н.В. Титаренко // Медицина неотложных состояний. — 2015. — № 7(70). — С. 31-34.

7. *Петрушенко В.В. Оксидативний стрес у хворих на гострий панкреатит: асоціації з синдромом системної запальної відповіді та органною дисфункцією // В.В. Петрушенко, О.В. Столярчук // Медицина неотложных состояний. — 2016. — № 2(73). — С. 128-132.*

8. *Острые панкреатиты: эпидемиология, этиология, патогенез, интенсивная терапия, хирургическое лечение: [монография] / Л.А. Мальцева, А.Б. Кутовой, Ю.Ю. Кобеляцкий, А.Н. Нестеренко, Н.Ф. Мосенцев; ред.: Л.А. Мальцева. — Д.: Лізунов Прес, 2014. — 192 с.*

9. *Anand N. Modern management of acute pancreatitis / N. Anand, J.H. Park, B.U. Wu // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2012. — Vol. 41, № 1. — P. 1-8. doi: 10.1016/j.gtc.2011.12.013.*

10. *IAP/APA evidence-based Guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // Pancreatology advance online publication. — 2013. — Vol. 13, № 4(Suppl. 2). — P. e1-e15. Doi: org/10.1016/j.pan.2013.07.063.*

11. *Класифікація гострого панкреатиту: перегляд інтернаціональним консенсусом у 2012 р. класифікації, прийнятої в Атланті / І.А. Криворучко, В.М. Копчак, О.Ю. Усенко, Н.М. Гончарова, С.М. Балака, С.М. Тесленко, С.А. Андрещев // Клініч. хірургія. — 2014. — № 9. — С. 19-24.*

12. *Postischemic administration of succinate reverses the impairment of oxidative phosphorylation after cardiac ischemia and reperfusion injury / C.B. Cairns, A.A. Ferroggiaro, J.M. Walther [et al.] // Circulation. — 1997. — Vol. 96(Suppl. 9). — P. 260-265.*

13. *Mitochondrial complex II prevents hypoxic but not calcium- and proapoptotic Bcl-2 protein-induced mitochondrial membrane potential loss / B.J. Hawkins, M.D. Levin, P.J. Doonan [et al.] // J. Biol. Chem. — 2010. — Vol. 285, № 34. — P. 26494-26505.*

14. *Mitochondrial dysfunction during hypoxia/reoxygenation and its correction by anaerobic metabolism of citric acid cycle intermediates / J.M. Weinberg, M.A. Venkatahalam, N.E. Roeser, I. Nissim // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2000. — № 97. — P. 2826-2831.*

15. *Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Физиол. журн. — 2013. — Т. 59, № 6. — С. 141-153.*

Отримано 09.09.2018 ■

Клигуненко Е.Н., Мурызина О.Ю.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Клиническая эффективность ремаксолола в объемной инфузионной терапии острого панкреатита

Резюме. *Актуальность.* В Украине, как и во всем мире, наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым панкреатитом (ОП), что определяет первичную инвалидизацию больных или при неблагоприятном течении приводит к полиорганной недостаточности (СПОН) и вероятному летальному исходу болезни. ОП вызывает патологическую секвестрацию жидкости в ретроперитонеальном пространстве и бассейне спланхического кровообращения, обуславливая глубокие жидкостные расстройства, редукцию портально-печеночного кровообращения с нарушением трофического резерва кровообращения и клеточного гомеостаза, особенно в паренхиматозных органах. Основанием для применения сбалансированного раствора, содержащего янтарную кислоту, определена

способность сукцината поддерживать синтез и сохранение энергии клеток в условиях острого нарушения метаболизма и истощения ресурсов энергообразования. **Цель исследования** — улучшить результаты лечения пациентов с разными формами острого панкреатита путем оптимизации инфузионной терапии за счет восстановления дефицита энергии в тканях организма и усиления природных систем детоксикации. **Материалы и методы.** Проспективно исследован ранний период интенсивного лечения 120 пациентов с ОП; среди них 81 (67,5 %) мужчина и 39 (32,5 %) женщин в возрасте $46,6 \pm 12,7$ года. Первоначальное распределение по группам осуществлено по типу течения острых волевических нарушений, обусловленных ОП. Первая группа — у пациентов исходная дегидратация

II степени, тяжесть состояния по АРАСНЕ II — 13 [10, 14] баллов, органная недостаточность по модифицированной MODS — 2 [1, 2]: подгруппа 1a (контрольная) — 24 (20 %) пациента, которым проведена стандартная волемическая реанимация без применения сукцината; подгруппа 1b — 71 (59,2 %) больной, к базисной реанимации был добавлен сбалансированный раствор, содержащий сукцинат, Remaxol pro infusionibus. Вторая группа — 25 больных (20,8 %) с острой хирургической дегидратацией III степени и прогнозируемым тяжелым течением ОП; по АРАСНЕ II — 19 [16, 24] баллов, по MODS — 3. **Результаты.** У всех пациентов с ОП определена исходная острая дегидратация II и III степени, сопряженная с синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) умеренной (частота сердечных сокращений — 118 ± 5 в 1 мин, лейкоцитоз — $14,6 \pm 1,3$ Г/л, нейтрофильный палочкоядерный сдвиг — $13,8 \pm 1,5$ %) или средней (t тела — 38°C) степени тяжести. Через 72 часа лечения выраженность лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига была на 11 % меньше ($p < 0,02$) у тех пациентов, которым трижды введен ремаксол. На 5-е сутки лечения у больных, получавших ремаксол (1b подгруппа), значение α -амилазы, билирубина, трансаминаз определено в границах референтного диапазона. При применении ремаксола персистирующая органная недостаточность наблюдалась в 7 % случаев (5 пациентов), в отличие от 1a подгруппы, пациенты которой не получали ремаксол, — 12,5 % (3 пациента), а регресс проявлений органной не-

достаточности происходил уже в течение четырех суток наблюдения, тогда как в 1a подгруппе через 72 часа у 2 (8,3 %) больных произошло повторное ухудшение клинического состояния, обусловленное некротическим повреждением поджелудочной железы. На фоне применения ремаксола все органные нарушения развивались на 9,1 % реже, чем в 1a подгруппе, а тяжелое течение ОП определено у меньшего на 6,8 % количества пациентов. **Выводы.** Применение ремаксола в раннем периоде ОП уменьшает проявления внутрипеченочного холестаза, цитолиза, неспецифического мезенхимального воспаления, оказывает гепатопротекторное действие, сохраняет метаболические, гомеостатические и детоксикационные функции печени; приостанавливает прогрессирование SIRS и органических нарушений, создает условия, необходимые для оптимизации репаративных процессов в поджелудочной железе независимо от тяжести ОП; обеспечивает эффективное клинически значимое (16 %) перераспределение пациентов в сторону умеренной (легкой) степени ОП, способствует неосложненному течению среднего по тяжести ОП и регрессу транзиторной и персистирующей органной недостаточности, приостанавливает развитие СПОН и прогрессирование панкреонекроза при тяжелом течении ОП.

Ключевые слова: острый панкреатит; острая дегидратация; острая митохондриальная дисфункция; гепатоспланхическая недостаточность; инфузионная терапия; сукцинат; сбалансированный раствор; ремаксол

O.M. Klygunenko, O.Yu. Muryzina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Clinical efficacy of remaxol in the volume infusion therapy of acute pancreatitis

Abstract. Background. In Ukraine, as elsewhere in the world, there is a tendency to increase in the incidence of acute pancreatitis (AP), which causes the primary disability of patients or, if the course is unfavorable, leads to multiple organ failure (multiple organ dysfunction syndrome — MODS) and a possible fatal outcome of the disease. The AP causes pathological sequestration of the fluid in the retroperitoneal space and splanchnic vascular system, causing deep fluid disorders, reduction of porto-hepatic circulation with a violation of the trophic reserve of blood circulation and cellular homeostasis, especially in parenchymal organs. The basis for the application of a balanced polyionic solution containing amber acid is the ability of the succinate to support synthesis and maintain cellular energy under acute metabolic disturbance and exhausted energy resources. The purpose of the study is to improve the treatment of patients with various forms of acute pancreatitis by optimizing infusion therapy by restoring energy deficiency in the tissues of the body and enhancing natural detoxification systems. **Materials and methods.** The early period of intensive care was studied prospectively in 120 AP patients, 81 (67.5 %) men and 39 (32.5 %) women aged 46.6 ± 12.7 years. The primary distribution in groups was carried out according to the type of acute volemic disorders caused by AP. Group 1 — primary dehydration degree II, APACHE II — 13 [10, 14] points, organ failure according to the modified MODS — 2 [1, 2]: 1a subgroup (controls) — 24 (20 %) patients who underwent standard volemic resuscitation without succinate; 1b subgroup — 71 (59.2 %) patients, a balanced solution containing remaxol pro infusionibus succinate was added to the basic resuscitation. Group 2 — 25 patients (20.8 %) with acute surgical dehydration degree III and predicted severe course of AP; APACHE II — 19 [16, 24] points, MODS — 3. **Results.** In all patients with AP, the primary acute surgical dehydration degree II and III was detected, it was associated with the systemic inflammatory response

syndrome (SIRS), mild (heart rate — 118 ± 5 bpm, leukocytosis — $14.6 \pm 1.3 \cdot 10^9/l$, neutrophil left shift — 13.8 ± 1.5 %) or moderate (body temperature was 38°C) degree. After 72 hours of treatment, the severity of leukocytosis and shift were 11 % lower ($p < 0.02$) in those patients who received remaxol three times. At day 5 of treatment in patients receiving remaxol (1b subgroup), the levels of α -amylase, bilirubin, transaminases were within the reference range. When using remaxol, persistent organ failure was observed in 7 % of cases (5 patients), in contrast to the patients in the 1a subgroup who did not receive remaxol — 12.5 % (3 patients), and a regression of persistent manifestations occurred during the fourth day of observation, whereas in 1a subgroup after 72 hours, 2 (8.3 %) patients had a repeated deterioration of the clinical condition due to necrotic damage to the pancreas. Against the background of remaxol, all organ disorders developed 9.1 % less frequently than in 1a subgroup, and the severe course of AP was detected 6.8 % less frequently. **Conclusions.** The use of remaxol in the early period of the AP reduces the manifestations of intrahepatic cholestasis, cytolysis, nonspecific mesenchymal inflammation, exhibits hepatoprotective effect, preserves metabolic, homeostatic and detoxification functions of the liver; slows down the progression of SIRS and organ disorders, creates the conditions necessary for optimizing reparative processes in the pancreas, regardless of the severity of the AP; provides effective clinically significant (in 16 % of cases) redistribution of patients towards the moderate (mild) AP, promotes mostly uncomplicated, mostly moderate AP and regression of transient and persistent organ failure, slows down the development of MODS and the progression of pancreatic necrosis in the severe course of AP.

Keywords: acute pancreatitis; acute dehydration; acute mitochondrial dysfunction; hepatosplanchnic insufficiency; infusion therapy; succinate; balanced solution; remaxol