

Ю.П. ОРЛОВ, В.Н. ЛУКАЧ, В.Т. ДОЛГИХ, Н.В. ГОВОРОВА, А.В. ГЛУЩЕНКО

## ДЕФЕРОКСАМИН КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет»,  
Российская Федерация

**Цель.** Изучить взаимосвязь между тяжестью системной воспалительной реакции, органными расстройствами и параметрами обмена железа при септическом течении острого панкреатита и определить эффективность коррекции нарушений метаболизма железа дефероксамином с целью профилактики органных расстройств и септического процесса.

**Материал и методы.** Обследовано и пролечено 63 пациента с осложненным течением острого панкреатита, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии. 31 пациент получал стандартную интенсивную терапию, а в программу терапии 32 других пациентов был включен дефероксамин в дозе 6-12 мг/кг. Троекратно (при поступлении, через одни и трие суток) в плазме крови оценивали биохимические критерии по шкале Ranson's, определяли активность супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов, содержание в сыворотке крови общего билирубина и его фракций, трансферрина, сывороточного железа, ферритина, свободного гемоглобина. Тяжесть эндотоксемии оценивали по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме и на эритроцитах.

**Результаты.** Выявлено, что наиболее прямая и тесная корреляционная связь отмечалась между уровнем в крови свободного гемоглобина и концентрацией общего билирубина. Аналогичная зависимость определена между концентрацией ферритина, отражающего запасы железа в организме, и концентрацией в плазме крови ВНСММ. Кроме этого, аналогично высокая прямая связь определялась между концентрацией ферритина и тяжестью общего состояния пациентов, оцениваемой по шкале APACHE II. Включение в программу интенсивной терапии при тяжелых формах острого панкреатита дефероксамина, позволило уменьшить частоту нарушений системной гемодинамики и дыхания, поражения печени и почек, в 3 раза снизить частоту панкреатогенного сепсиса и флегмон забрюшинного пространства, уменьшить на 19,6% летальность.

**Заключение.** Использование в программе интенсивной терапии дефероксамина патогенетически обосновано, поскольку, связывая избыток ионов железа в плазме крови, этот препарат предупреждает развитие тяжелых, порой летальных, осложнений острого панкреатита.

*Ключевые слова:* острый панкреатит, обмен железа, дефероксамин, синдром системной воспалительной реакции, полиорганная недостаточность, флегмон забрюшинного пространства, летальность

**Objectives.** To study the correlation between the severity of systemic inflammatory reaction, polyorganic failure and iron metabolism parameters in a course of severe acute pancreatitis, to determine the efficacy of iron metabolism disorders correction with deferoxamine to prevent organ failure and septic process.

**Methods.** 63 patients with complicated acute pancreatitis have been examined in the resuscitation and intensive care unit. 31 patients received standard intensive therapy, whereas deferoxamine therapy was applied for other 32 patients (6-12 mg/kg/day). Ranson's criteria (RC) were used to determine the severity of the attack of AP thrice (on admission to the hospital, after the 1<sup>st</sup> day and the 3<sup>rd</sup>) which values for these components (activity of erythrocyte superoxide dismutase, catalase, total serum bilirubin concentration and its fractions, transferrin, iron, ferritin and free hemoglobin) were calculated. The severity of endotoxemia was determined by concentration of low and medium molecular-weight substances (LMMWS) in plasma and erythrocytes.

**Results.** The close correlation was revealed between the changes of free hemoglobin level and total bilirubin concentration. A similar relationship has been determined between the concentration of ferritin, manifesting the iron storage in the body, and a concentration of LMMWS in the blood plasma. In addition, the similar high direct relationship has been established between ferritin concentration and the severity of the general condition of patients measured by APACHE II scale and confirmed the ability of intensive therapy with deferoxamine for patients with severe forms of acute pancreatitis to reduce the incidence of systemic hemodynamic and respiratory failure, damage of the liver and kidneys, to decrease the incidence of pancreatogenic sepsis and retroperitoneal phlegmons by 3 folds so as to diminish mortality rate by 19,6%.

**Conclusion.** Using of deferoxamine in the intensive therapy program is pathogenetically justified due to its ability to bind the iron ions excess in blood plasma, thereby the drug prevents the development of severe, sometimes fatal, complications of acute pancreatitis.

*Keywords:* acute pancreatitis, iron metabolism, deferoxamine, systemic inflammatory response syndrome, polyorganic failure, retroperitoneal phlegmon, mortality rate

Novosti Khirurgii. 2015 May-Jun; Vol 23 (3): 286-295

Deferoxamine as Pathogenetically Valid Preparation for Complex Therapy of Patients with Acute Pancreatitis  
Y.P. Orlov, V.N. Lukach, V.T. Dolgikh, N.V. Govorova, A.V. Gluschenko

## Введение

Чрезмерная активация процессов свободно-радикального окисления (СРО) играет ключевую роль в патогенезе острого панкреатита [1, 2, 3, 4, 5]. Среди большого числа факторов, активирующих СРО, ионы свободного железа ( $Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$ ) являются ведущими, так как, кроме собственного цитотоксического эффекта, способны потенцировать реакции Фентона, Хабера-Вайса, Осипова, обуславливающих ветвление цепи реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6, 7]. Продукты указанных реакций обладают деструктивным и токсическим потенциалом. Регуляция метаболизма железа в организме человека — один из важнейших процессов, направленных на сохранение гомеостаза. Транспорт и депонирование ионов железа осуществляют трансферрин и ферритин, синтез которых зависит от метаболических потребностей организма и регулируется на уровне транскрипции [8, 9]. Важное биологическое значение трансферрина и ферритина для организма, определяется их защитной функцией — сводить до минимума количество свободного железа, как внутри клетки, так и во внеклеточной жидкости.

При развитии острого панкреатита создаются условия для избыточного накопления ионов свободного железа в поджелудочной железе, различных органах и в плазме крови. Развитию гиперферремии способствуют гиповолемия, гипоперфузия и гемоконцентрация [2, 3, 5], поскольку эритроциты в этих условиях и при участии гипоксии и ацидоза подвергаются атаке свободных радикалов, претерпевают изменения архитектоники собственной мембраны и гемолизуются [10]. Вполне возможно, что дополнительным источником свободного железа при развитии острого панкреатита является и собственная ткань железы, где при развитии воспаления, определенное количество клеточной массы подвергается деструкции. Это способствует выходу железа из разрушенных митохондрий во внеклеточный сектор. Аналогичные изменения имеют место и в других органах, страдающих от гипоперфузии, и в первую очередь, в кишечнике, слизистая которого депонирует железо в виде ферритина [9, 11]. Известно, что ферритин в условиях гипоксии и ацидоза меняет свою валентность и приобретает свойства прооксиданта [1].

Данное обстоятельство очень существенно в период реперфузии. Выход ферритина в условиях гипоксии и ацидоза из депо обусловлен избытком ионов свободного железа [9] и неспособностью трансферрина, который не

может связывать и транспортировать избыточное количество освободившегося из эритроцитов железа. Это усугубляет тяжесть общего состояния больного за счет активации процессов СРО и ПОЛ, на фоне уже имеющегося эндотоксикоза и гиповолемии [6]. Кроме того, ферритин сам является сильным вазодилататором [9], что дополнительно усугубляет микроциркуляторные расстройства.

Изложенное выше, послужило основанием для раскрытия патогенеза повреждений, связанных с расстройствами метаболизма железа и тяжестью системной воспалительной реакции при остром панкреатите, и обосновать коррекцию нарушений метаболизма железа с целью профилактики органных расстройств и септического процесса. Ранее в эксперименте нами был выявлен нарушения метаболизма железа при развитии острого панкреатита и доказано положительное влияние дефероксамина, как хелатора ионов железа, на течение панкреатита, что также подтверждается и другими исследованиями [1]. Однако нам не встречались публикации, где бы освещался опыт использования дефероксамина в клинической практике у пациентов с острым панкреатитом.

**Цель.** Изучить взаимосвязь между тяжестью системной воспалительной реакции, органными расстройствами и параметрами обмена железа при септическом течении острого панкреатита и определить эффективность коррекции нарушений метаболизма железа дефероксамином с целью профилактики органных расстройств и септического процесса.

## Материал и методы

В исследование были включены 63 пациента с тяжелым течением острого панкреатита (средний возраст  $34,3 \pm 3,5$  лет ( $M \pm \sigma$ )) алиментарной этиологии (длительный прием этанола), поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии первично в сроки от 24 до 48 часов от начала заболевания с характерными клинико-лабораторными проявлениями. Диагноз выставлялся с учетом классификации Атланты [12], данных компьютерной томографии (КТ), ультразвукового исследования и диагностической лапароскопии, выполненных по показаниям в течение 24 часов нахождения в клинике.

Критериями включения в исследование являлось: личное документированное согласие пациента, возраст не менее 18 и не более 60 лет, отсутствие на момент госпитализации клинической картины септического шока, тяжесть общего состояния не менее 10 и не бо-

более 22 баллов по шкале APACHE II, отсутствие хронической сердечной и дыхательной недостаточности, хронических заболеваний печени и почек.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании, билиарный панкреатит, тяжесть общего состояния более 22 баллов по шкале APACHE II, наличие на момент поступления симптомов септического шока, длительность заболевания более 48 часов, вторичность поступления в клинику, возраст более 60 лет, наличие хронической сердечной и дыхательной недостаточности, хронических заболеваний печени и почек.

Тяжесть общего состояния ( $n=63$ ), оцениваемая по шкале APACHE II, составляла  $18,2 \pm 2,3$  ( $M \pm \sigma$ ) балла. Тяжесть острого панкреатита оценивалась по шкале Ranson's [13] и составила  $3,1 \pm 0,4$  балла ( $M \pm \sigma$ ). Признаки синдрома системной воспалительной реакции устанавливались по общепринятым показателям: температура тела более  $38^\circ\text{C}$  или менее  $36^\circ\text{C}$ ; тахикардия более 90 мин<sup>-1</sup>; тахипноэ свыше 24 мин<sup>-1</sup>; лейкоцитоз более  $12 \times 10^9/\text{л}$  или менее  $4 \times 10^9/\text{л}$  с наличием более 10% незрелых форм в лейкоцитарной формуле.

Пациенты были разделены методом «конвертов» на две группы с учетом проводимой терапии. В фазу панкреатогенной токсемии (тяжесть общего состояния по шкале APACHE II составила  $17,5 \pm 1,8$  ( $M \pm \sigma$ ) баллов) пациентам I группы ( $n=31$ , средний возраст  $31,4 \pm 3,3$  лет ( $M \pm \sigma$ ), женщин – 3, мужчин – 28) осуществлялась терапия, адаптированная по J. Toouli et al. [14] (инфузионная терапия с общим объемом вводимых растворов от 3500 до 5500 мл в сутки под контролем центрального венозного давления (ЦВД) и параметров центральной гемодинамики), антибактериальная терапия (цефалоспорины III поколения или карбапенемы), многокомпонентная антисекреторная терапия с включением октреотида ( $0,3$  мг/сутки), М-холинолитиков, блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, адекватное обезболивание (тримеперидина гидрохлорид 2%  $0,15$  мг/кг).

Пациентам II группы ( $n=32$ ), где средний возраст составил  $33,1 \pm 2,8$  лет ( $M \pm \sigma$ ), состоящей из женщин – 5 и мужчин – 27 с тяжестью общего состояния по шкале APACHE II  $17,5 \pm 1,8$  ( $M \pm \sigma$ ) баллов, проводилась аналогичная терапия, но в программу интенсивной терапии был включен дефероксамин в дозе 6-12 мг/кг и исключен октреотид. Контролем служили 25 здоровых лиц того же возраста ( $30,1 \pm 2,2$  лет ( $M \pm \sigma$ )).

Применение дефероксамина при панкреатите в России не является стандартной процедурой, но на данную методику получен патент РФ (Патент на изобретение № 2348404. – Приоритет изобретения 23 мая 2007 г. – Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации от 10 марта 2009 г.) и его использование получило одобрение этического комитета ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Дефероксамин вводился ежедневно внутримышечно длительностью до 7-9 суток. Суточная доза ( $7,5 \pm 2,2$  мг/кг ( $M \pm \sigma$ )) вводилась дробно через каждые 12 часов. Критерием отмены дефероксамина являлось улучшение общего состояния, отсутствие лихорадки, снижение лейкоцитоза, восстановление моторики кишечника, назначение энтерального питания и снижение сывороточного железа до 10 ммоль/л, а ферритина ниже 50 мкг/л.

Троекратно (при поступлении, через одни и трие суток) в плазме крови определяли биохимические маркеры острого панкреатита с учетом шкалы Ranson's (глюкоза, мочевины, аспартатаминотрансферазы – АСАТ) стандартными методами, а напряжение кислорода в артериальной крови по методу Аструпа с помощью с помощью аппарата Rapidlab "Bayer" (США). Дополнительно стандартными методами исследовалось содержание общего билирубина и его фракций, ферритина (с помощью иммуноферментного теста UBI MAGIWEL Ferritin, Франция). Насыщение трансферрина железом и концентрация сывороточного железа исследовалось на автоматическом биохимическом анализаторе "Konelab-20" (Финляндия) с использованием коммерческих реактивов, свободного гемоглобина – гемоглобинцианидным методом. В гемолизате эритроцитов исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД) с помощью реагентов фирмы "Randox" (Франция) и каталазы (М.А. Королук, 1988). Для оценки тяжести эндотоксемии определяли содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме и на эритроцитах (М.Я. Малахова, 1995). Уровень общего гемоглобина, показатель гематокрита, количество лейкоцитов в периферической крови определяли стандартными методами.

Статистические данные представлены в виде среднего значения исследуемых величин ( $M$ ) и отклонения ( $\sigma$ ) для каждого показателя. Все результаты были проверены на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий оценивали с использованием параметрических

(t-критерий Стьюдента для зависимых выборок). Корреляционную зависимость оценивали с помощью показателей линейной регрессии и корреляции, критерия Спирмена. Информативную значимость диагностических (лабораторных) исследований оценивали с помощью качественных референтных данных. Различия статистически значимыми считали при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При поступлении (таблица 1) в клинику у всех пациентов выявлялся высокий уровень сывороточного железа (в 3 раза выше контрольного уровня), ферритина (более чем в 20 раз от данных контроля), насыщения трансферрина железом (в 2-3 раза выше данных контроля).

Вероятно, многократное увеличение параметров изучаемых показателей не было индуцировано имевшейся гемоконцентрацией, поскольку гиперферремия (превышение 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 могла быть обусловлена внутрисосудистым гемолизом эритроцитов, что подтверждалось увеличением на 30% концентрации свободного гемоглобина в сыворотке крови к концу пер-

вых суток у пациентов I группы. Во II группе, напротив, через сутки от момента поступления гиперферремии не отмечалось, насыщение трансферрина железом не отличалось от контроля, и анемия не прогрессировала, как и не увеличивалась концентрация свободного гемоглобина в сыворотке крови. Нами выявлено существенное различие по содержанию ферритина в исследуемых группах. В I группе содержание ферритина к концу первых суток возрастало на 22%, затем уменьшалось к 3-м суткам, но при этом оставалось выше контроля в 25 раз. Во II группе, напротив, отмечалось динамичное снижение концентрации ферритина: к концу первых суток в 6 раз, а через 3 суток – в 21 раз.

Исследование активности антиоксидантных ферментов (таблица 2) в обеих группах пациентов также выявило некоторые различия. При исходно высокой активности СОД и, особенно, каталазы, активность ферментов возрастала у пациентов I группы к концу первых суток. К 3-м суткам активность ферментов 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 (таблица 2) в сравниваемых группах па-

Таблица 1

#### Показатели обмена железа у пациентов с острым тяжелым панкреатитом ( $M \pm \sigma$ )

Исследуемый показатель	Группы наблюдения	Сроки исследования		
		При поступлении	Через 24 часа	Через 72 часа
Гемоглобин эритроцитов, г/л	I	162±9*	87±3*#	77±4*#
	II	170±10*	107±6*^#	108±8*^#
	Контроль	138±3		
Показатель гематокрита, %	I	55±3	41±2	43±3
	II	56±2	42±3	43±2
	Контроль	43±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 сыворотки 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: \* –  $p < 0,05$  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.

Таблица 2

**Параметры тяжести общего состояния, эндотоксемии и активности антиоксидантных ферментов у пациентов с острым тяжелым панкреатитом (M±σ)**

Исследуемый показатель	Группы наблюдения	Сроки исследования		
		При поступлении	1 сут.	3 сут.
АРАСНЕП, 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*#
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /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		
АсАТ, МЕ/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		
Глюкоза, моль/л	I	11,5±1,7*	7,7±1,5*	7,2±1,3*^
	II	12,1±1,3*	6,1±1,1	6,4±0,7^
	Контроль	5,8±0,6		
Мочевина, моль/л	I	15,5±1,2	12,7±1,6*#	9,1±2,3*#
	II	16,1±1,9	7,4±1,8*^	6,9±1,6*^
	Контроль	4,4±0,8		
рО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	I	81,4±6,1*	79,4±8,1*	91,4±7,7#
	II	78,4±5,3*	93,4±7,3#	98,4±5,1#
	Контроль	91,3±4,1		
ВНСММ эритроц., 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		
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		
СОД, МЕ/л	I	588±51*	764±58*#	332±45*#
	II	610±58*	444±42*^#	232±25#
	Контроль	209±33		
Каталаза, мкЕД/мл	I	344±25*	512±30*#	266±28*#
	II	276±29*	132±18*^#	46±6*^#
	Контроль	21±4		

Примечание: \* – 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.

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 увеличением всех исследуемых параметров эндотоксемии. Увеличивалось содержание ВНСММ как в плазме крови, так и на эритроцитах, нарастала лейкопения и увеличивалось процентное содержание молодых нейтрофилов в периферической крови. К 3-м суткам концентрация ВНСММ в гемоллизате эритроцитов оставалась практически в 2 раза выше уровня контроля.

Рекомендованные шкалой Ranson's для оценки тяжести острого панкреатита показатели гликемии на этапах исследования существенно не отличались в сравниваемых группах, за исключением момента госпитализации,

где у всех пациентов отмечалась явная гипергликемия. Концентрация мочевины, как один из маркеров тяжести острого панкреатита, была также увеличена у всех пациентов, но в динамике снижалась быстрее у пациентов II группы.

Анализ газового состава крови (рО<sub>2</sub>) на всех этапах лечения не выявил значимых различий, но клинически явные признаков компенсированной острой дыхательной недостаточности имелись у всех пациентов при поступлении. Это выражалось в тахипноэ до 24-26 мин<sup>-1</sup> при SaO<sub>2</sub> 94,6±2,2%, которое не регистрировалось через 24 часа интенсивной терапии и позволило не исследовать в динамике активность лактатдегидрогеназы, как маркера гипоксии.

Показатели детоксикационной функции

**Показатели корреляционной зависимости (линейная регрессия и корреляция)  
между параметрами эндотоксикоза и обмена железа у пациентов с острым панкреатитом**

Исследуемая зависимость	R	P
СГ/ВНСММ, плазма	0,16* (0,63**)	0,005
СГ/ВНСММ, эритроцитов	0,50* (0,23**)	0,001
СГ/лейкоциты	0,19* (0,70**)	0,001
Ферритин/ ВНСММ, плазма	0,50* (0,69**)	0,005
Ферритин/ВНСММ, эритроцитов	0,51* (0,73**)	0,001
Гемоглобин/ВНСММ, плазма	0,18* (-0,62**)	0,001
СОД/лейкоциты	0,61* (0,50**)	0,005
Ферритин/АРАСНЕ 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-е сутки от момента госпитализации.

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 АсАТ – в 2,7 раза. К 3-м суткам активность АсАТ 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 (таблица 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 [8].

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» [2, 3], что в дальнейшем приводит к лейкопении на высоте эндотоксикоза и к недостаточной активности СОД к трем суткам.

В-третьих, при исследовании зависимости между критериями эндотоксикоза и параметрами обмена железа у пациентов с острым панкреатитом 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 ослаблением связи через 3 сут. При исследовании степени корреляции между исходной концентрацией свободного гемоглобина и ВНСММ в плазме крови регистрировалась обратная связь – отсутствие таковой 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.

Полагаем, что сочетанное определение прогностической ценности этих показателей позволяет подтвердить связь гиперферремии с эндотоксикозом и использовать их в оценке тяжести эндотоксикоза и критического состояния при остром панкреатите.

Как видно из таблицы 4, лабораторные критерии нарушенного обмена железа и эндотоксикоза у пациентов с острым панкреатитом в целом не отличаются по специфичности и чувствительности. Учитывая, что патогенная микрофлора для своего развития остро нужда-

**Чувствительность (Se), специфичность (Sp) и прогностическая ценность показателей, использованных для оценки нарушенного обмена железа и тяжести эндотоксикоза у пациентов с острым панкреатитом**

Показатели	Параметры теста				
	Se (%)	Sp (%)	Цена метода (%)	PVP (%)	PVN (%)
ВНСММ эр.	85,5	94,2	4,1	76,6	95,1
ВНСММ пл.	86,5	94,8	4,3	76,4	94,5
Лейкоцитоз	86,5	94,8	2,1	93,5	95,8
Свободный Нб	86,7	96,8	1,2	91,1	91,3
Сыворот. железо	85,4	94,1	3,8	77,1	96,2
Ферритин	87,4	96,7	1,4	94,1	96,6
Железо трансферрина	84,9	93,8	4,0	78,1	95,7

Примечание: PVP – прогностическая значимость положительного результата; PVN – прогностическая значимость отрицательного результата.

ется в железе [15], можно констатировать, что указанные критерии обладают практически всеми нужными характеристиками изучаемых тестов, наиболее полно определяют тяжесть эндотоксикоза и могут отражать выраженность органических дисфункций, в частности, гепатопатии [12].

Включение в программу интенсивной терапии тяжелых форм острого панкреатита дефероксамина позволило существенно повлиять на развитие септических осложнений и летальность среди больных острым панкреатитом, а оценка предложенных маркеров острого панкреатита привела во II группе к изменению хирургической тактики в сторону малообъемных оперативных вмешательств.

Только у 5 пациентов из II группы на 6-7-е сутки нахождения в клинике было отмечено развитие панкреатогенного сепсиса, что потребовало проведения широкого хирургического вмешательства. Из 5 пациентов летальный исход имел место в 4 случаях в период 26-28 суток после оперативного вмешательства. В I группе, напротив, развитие панкреатогенного сепсиса было гораздо чаще. В 18 случаях отмечено развитие различных вариантов флегмон брюшинного пространства, и все пациенты были оперированы, но выздоровление наступило только у 8 пациентов.

### Обсуждение

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, что в дальнейшем приводит к полной закупорке капилляров, остановке капиллярного кровотока и, естественно, к внутрисосудистому гемолизу эритроцитов [10]. Высокая исходная концентрация билирубина у всех пациентов – это следствие гемолиза большого количества эритроцитов, находящихся в спланхническом капиллярном бассейне системы 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 – билирубина.

Данная зависимость исчезает к третьим суткам ( $r=0,19$  при  $p<0,001$ ), так как все железо или связано, или депонировано. При этом отмечается высокая прямая связь между исходной концентрацией свободного гемоглобина с ростом активности печеночных ферментов. Это указывает на повреждение гепатоцита по следующему механизму. Мезентериальная гипоперфузия, характерная для острого панкреатита, является следствием сочетания высокого внутрибрюшного давления [7] и цен-

трализации кровообращения, что приводит к сладжированию эритроцитов в обширных участках микроциркуляторного русла. Остановка «локального» микроциркуляторного кровообращения в течение короткого периода времени приводит (в условиях гипоксии и ацидоза) к гемолизу эритроцитов [10], что подтверждается не только лабораторно, но и клинически — наличием геморрагического эксудата в брюшной полости.

Реперфузия (к концу первых 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 [8]. Увеличение пула свободного железа (свободный гемоглобин в условии ацидоза быстро окисляется до конечного этапа —  $Fe^{2+}$ ) происходит на фоне стаза крови и отсутствия железосвязывающих и железотранспортирующих белков в локальном участке мезентериального кровообращения. 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 [10]. Недостаточность «трансферриновой емкости» способствует циркуляции 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 [1], 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%. В этих условиях гепатоцит получает сокрушительный «химический удар железом» по богатым липидами клеточным мембранам. Перипортальное повреждение гепатоцита при отравлениях препаратами железа (где имеет место аналогичное прямое повреждающее действие), по всей видимости, обуславливает однотипное развитие гепатопатии при многих критических состояниях. Разница лишь в том,

что при массивном внутрисосудистом гемолизе имеет место быстрое и тяжелое повреждение клеток печени [3, 4, 5].

Говоря о роли железа в развитии сепсиса, нужно отметить, что все бактерии (и грамположительные, и грамотрицательные) нуждаются в железе для своего развития [15]. Более того, существует строгая корреляция между доступностью ионов железа и вирулентностью микроорганизма [8, 15]. Железосодержащие белки представляют прямой интерес для патогенных бактерий. Поэтому, снижение общего гемоглобина без наличия активного кровотечения является следствием гемолиза и конкуренции бактерий с макроорганизмом за ионы железа. Ферритин, в условиях ацидоза и при воздействии супероксидного радикала, меняет свою валентность ( $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ ), становится «легкой добычей» для бактерий. Доступность бактерий к железу обеспечивается за счет собственных гемолитических свойств, повреждения активными радикалами кислорода мембран эритроцитов, последующего гемолиза, выхода свободного гемоглобина и его метаболизма по пути «гем  $\rightarrow$  гемин  $\rightarrow Fe^{2+}$ » [8, 15]. Данная ситуация усугубляется тем, что в очаге воспаления отсутствует нормальный кровоток и железосвязывающие белки, за исключением лактоферрина, сконцентрированного в нейтрофилах [6]. Таким образом, размножение бактерий требует пластических материалов, а главное — энергии, синтез которой невозможен без участия ионов железа в дыхательной цепи, поэтому можно говорить о прямой конкуренции макро- и микроорганизмов за ионы железа.

Во II группе пациентов на фоне дефероксамина и устранения избытка свободного гемоглобина в период реперфузии не отмечалось длительной гиперферремии, напряжения «трансферриновой емкости» и происходило быстрое уменьшение концентрации ферритина в плазме крови. Своевременное связывание свободного железа исключает возможность активации СРО и повреждение эритроцитарных мембран свободными радикалами кислорода. 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. Это выражается в уменьшении лейкоцитоза, а также в снижении концентрации фракций ВНСММ в плазме крови и на эритроцитах. Создание недоступности бактериальной микрофлоре к железу позволяет не допустить манифестации сепсиса. Это, в свою очередь, подтверждается меньшим числом случаев формирования различных по локализации флегмон брюшной полости и меньшим количеством большеобъемных операций в этой группе пациентов. 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 острого панкреатита и органических дисфункций, в частности гепатопатии, но и развития септического процесса. Включение в программу интенсивной терапии дефероксамина позволяет активно влиять на ведущий патогенетический фактор. Полученные данные указывают на то, что расстройства микроциркуляции, внутрисосудистый гемолиз эритроцитов и гиперферремия являются ведущими патогенетическими факторами развития критического состояния при тяжелом течении острого панкреатита, а использование октреотида, уменьшающего интенсивность спланхического кровотока [16], является отягчающим фактором в условиях расстройств микроциркуляции, особенно в поджелудочной железе.

### Конфликт интересов отсутствует

**Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получили.**

### ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов Ю. П. Ингибирование процессов липопероксидации с помощью десферала при экспериментальном панкреонекрозе / Ю. П. Орлов, А. В. Ершов // *Общ. реаниматология*. – 2007. – Т. III, № 4. – С. 106–109.
2. Толстой А. Д. Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза / А. Д. Толстой, В. Р. Гольцов // *Общ. реаниматология*. – 2005. – Т. 1, № 3. – С. 58–60.
3. Grigor'eva I. N. Lipid peroxidation in patients with

acute and chronic pancreatitis / I. N. Grigor'eva, T. I. Romanova, IuI. Ragino // *Eksp Klin Gastroenterol*. – 2011. – N 7. – P. 24–27.

4. Hackert T. Antioxidant therapy in acute pancreatitis: experimental and clinical evidence / T. Hackert, J. Werner // *Antioxid Redox Signal*. – 2011. – Vol. 15, N 10. – P. 2767–77. doi: 10.1089/ars.2011.4076.

5. Deferoxamine and meropenem combination therapy in experimental acute pancreatitis / U. Ateskan [et al.] // *Pancreas*. – 2003 Oct. – Vol. 27, N 3. – P. 247–52.

6. Roy C. N. Iron homeostasis: New tales from the crypt / C. N. Roy, C. A. Enns // *Blood*. – 2000 Dec 15. – Vol. 96, N 13. – P. 4020–27.

7. Lowenfels A. B. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, T. Sullivan // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2009 Apr. – Vol. 11, N 2. – P. 97–103.

8. Cadet E. Données récentes sur le métabolisme du fer: un état de transition / E. Cadet, M. Gadenne, J. Rochette // *La Revue Medecine Interne*. – 2005. – Vol. 26, N 4. – P. 315–24. doi : 10.1016/j.revmed.2004.09.024 E. [Article in French]

9. Ponka P. Function and regulation of transferrin and ferritin / P. Ponka, C. Beaumont, D. R. Richardson // *Semin Hematol*. – 1998 Jan. – Vol. 35, N 1. – P. 35–54.

10. Куницын В. Г. Механизм микроциркуляции эритроцита в капиллярном русле при физиологическом сдвиге pH / В. Г. Куницын, П. В. Мокрушников, Л. Е. Панин // *Бюл. СО РАМН*. – 2007. – № 5. – P. 28–32.

11. Roy C. N. Iron homeostasis: New tales from the crypt / C. N. Roy, C. A. Enns // *Blood*. – 2000 Dec 15. – Vol. 96. – P. 4020–27.

12. Bradley E. L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, 1992 / E. L. 3rd. Bradley // *Arch Surg*. – 1993 May. – Vol. 128, N 5. – P. 586–90.

13. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J. H. C. Ranson [et al.] // *Surg Gynecol Obstet*. – 1974 Jul. – Vol. 139, N 1. – P. 69–81.

14. Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2002 Feb. – Vol. 17. – Suppl. – P. S15–39.

15. Механизмы выживания бактерий / О. В. Бухарин [et al.]. – М. : Медицина, 2005. – 367 с.

16. Компендиум 2004 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2004. – 1664 с.

### Адрес для корреспонденции

644119, Российская Федерация,  
г. Омск, ул. Перелета, д. 9.  
МУЗ ГК БСМП № 1,  
кафедра анестезиологии и реаниматологии,  
тел. моб.: 8-960-981-82-52,  
e-mail: orlov-up@mail.ru,  
Орлов Юрий Петрович

**Сведения об авторах**

Орлов Ю.П., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет».

Лукач В.Н., Заслуженный работник Высшей школы д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет».

Долгих В.Т., Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии

с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет».

Говорова Н.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет».

Глущенко А.В., к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет».

*Поступила 17.03.2015 г.*

---

---

**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

**5-10 октября 2015 г. в г. Ростов-на-Дону планируется проведение XII СЪЕЗДА ХИРУРГОВ РОССИИ совместно с НАЦИОНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛЕЙ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ»**

**Основные вопросы Съезда:**

- I. ОСТРАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ
- II. ОСТРЫЕ СОСТОЯНИЯ В СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
- III. НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ

В рамках секционных заседаний будут также рассмотрены следующие темы: 1. Вопросы неотложной хирургии. 2. Антибиотикотерапия: современные рациональные решения. 3. Абдоминальный сепсис. 4. Множественная и сочетанная травма. 5. Современные технологии в колопроктологии. 6. Актуальные вопросы флебологии. 7. Новые и гибридные технологии в сосудистой хирургии. 8. Современные принципы профилактики и лечения диабетической стопы, эндоваскулярные технологии. 9. Неотложная торакальная хирургия. 10. Эндоваскулярные технологии в абдоминальной хирургии. 11. Вопросы военно-полевой хирургии. 12. Вопросы комбустиологии в практике хирурга. 13. Приоритетные направления в детской хирургии 14. Вопросы непрерывного медицинского образования в хирургии.

В рамках Съезда запланировано проведение Национальных согласительных конференций по следующим темам: 1. Острый аппендицит. 2. Острая кишечная непроходимость, мультидисциплинарный подход. 3. Мезентериальный тромбоз.

Во время работы Съезда запланировано проведение Национальной хирургической недели-мастер-классы ведущих специалистов, видеомарафон, практические занятия по эффективному использованию современного высокотехнологичного оборудования, презентация высокотехнологичной продукции, разрабатываемой ведущими отечественными производителями совместно с российским обществом хирургов.

**Дополнительная информация на сайте:** <http://12.surgeons.ru>