Ревтович Михаил Юрьевич

Вариант неспецифической антицитокиновой терапии деструктивных форм острого панкреатита

У 43 больных деструктивным панкреатитом изучена динамика фактора некроза опухоли-а (ФНО-а) на фоне различных вариантов консервативной терапии. Использование октреотида сопровождалось достоверным снижением ФНО-а уже на 5 сутки терапии по сравнению с изолированным использованием антиферментов или комбинации антиферментов и пентоксифиллина. Наиболее выраженный эффект наблюдался при сочетанном использовании октреотида и пентоксифиллина. Ключевые слова: острый панкреатит, фактор некроза опухоли-а, октреотид, пентоксифиллин.

Возможность прогрессировать из локального заболевания в системное выделяет острый панкреатит из ряда других острых заболеваний органов брюшной полости. Ответственными за такую прогрессию является целый ряд провоспалительных медиаторов, таких как брадикинин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), активные кислородные радикалы и многие другие (10). Все они играют ключевую роль в инициации и умножении цитокинового каскада. Вырабатываясь в повышенных концентрациях, провоспалительные цитокины способны оказывать повреждающее действие на ткани не только локально в первичном очаге (в данном случае в поджелудочной железе), но и в других органах (3), приводя в конечном итоге к полиорганной недостаточности и гибели пациента. Именно полиорганная недостаточность является основной причиной летального исхода у больных с деструктивным панкреатитом (12), в то время как локальный процесс в поджелудочной железе в отсутствие полиорганной недостаточности редко заканчивается фатально (5). Поэтому современная концепция лечения, наряду с применением всего накопленного арсенала медикаментозных средств, должна предусматривать и коррекцию неспецифической воспалительной реакции, а именно подавление продукции провоспалительных цитокинов в раннем периоде заболевания, как профилактику развития синдрома системного воспалительного ответа, а, следовательно, и полиорганной недостаточности, к которой он приводит.

Одним из ключевых медиаторов воспаления, вырабатывающихся в раннем периоде развития заболевания, является фактор некроза опухоли-а (TNF-a). В высокой концентрации он способен повреждать клетки эндотелия и увеличивать микроваскулярную проницаемость, вызывать активацию системы гемостаза и комплемента, за которыми следуют аккумуляция нейтрофилов и микрососудистое тромбообразование (3,10). В литературе имеются данные о тесной связи его с другими провоспалительными цитокинами, в частности с фактором активации тромбоцитов (10), ИЛ-1b (6), ИЛ-6 , ИЛ-8 (11). Очевидно, блокада данного цитокина в какой-то степени предотвратит запуск цитокинового каскада или, по-крайней мере, уменьшит его. Известно, что блокада фактора некроза опухоли анти-TNF антителами или его растворимыми рецепторами в эксперименте положительно влияет на клиническое течение заболевания (7,9). Однако большинство из этих препаратов не получило еще широкого

распространения в клинике, за исключением лексипафанта. В то же время антицитокиновые свойства уже известного препарата- октреотида изучены недостаточно и данные о целесообразности применения его в клинике противоречивы (1,13).

В связи с этим в данном исследовании мы поставили задачу изучить антицитокиновые свойства октреотида в плане возможности снижения системного уровня TNF-a.

Материал и методы. Материалом для исследования явились 43 больных деструктивными формами острого панкреатита. Мужчин было-32, женщин-11; средний возраст составил 37,6±2,61 и 50,4±4,76 года соответственно. Оценку тяжести состояния пациента при поступлении проводили по развернутой прогностической схеме Краснорогова В.Б. и соавт. (1999) (2). При этом в зависимости от суммы баллов прогноза были выделены следующие группы: группа А (1,3-2,5 балла; мелкоочаговый панкреонекроз)- 20 человек; группа Б (2,6-4,4 балла; некроз средней величины)- 23 человека. С целью изучить возможное влияние проводимой терапии на системный уровень TNF-a мы выделили следующие подгруппы: 1 подгруппа (10 человек)- в качестве специфических панкреатотропных препаратов использовались антиферменты (овомин (ОАО “Белмедпрепараты”, контрикал); 2 подгруппа (11 человек)- использование антиферментов сочетали с пентоксифиллином (ЗАО “Фармацевтическая фирма “Дарница”); 3 подгруппа (12 человек)- в сочетании с антиферментами использовался октреотид (ЗАО “Фарм-Синтез”, Россия)(по 0,1мг 3 раза в сутки подкожно в течение 5 суток), в 4 подгруппе (10 человек) октреотид применялся совместно с антиферментами и пентоксифиллином. Измерения уровня TNF-a в сыворотке крови проведены в течение 1 суток нахождения больных в стационаре (до или в течение первых часов от начала лечения), а также на 5 и 10 сутки с помощью тест-системы твердофазного иммуноферментного анализа, амплифицированной авидин-биотиновым взаимодействием с модификациями, позволяющими достоверно детектировать концентрацию TNF-a - 8-20 пг/мл.

Статистическая обработка данных проведена методами вариационной статистики с использованием пакета программ “Статистика”.

Результаты и обсуждение

Сравнение уровня TNF-a в 1 сутки наблюдения показало приблизительно одинаковый уровень его в исследуемых подгруппах (см. табл. 1 и рис. 1), о чем говорит отсутствие достоверности сравниваемых значений.

Репозиторий БГМУ

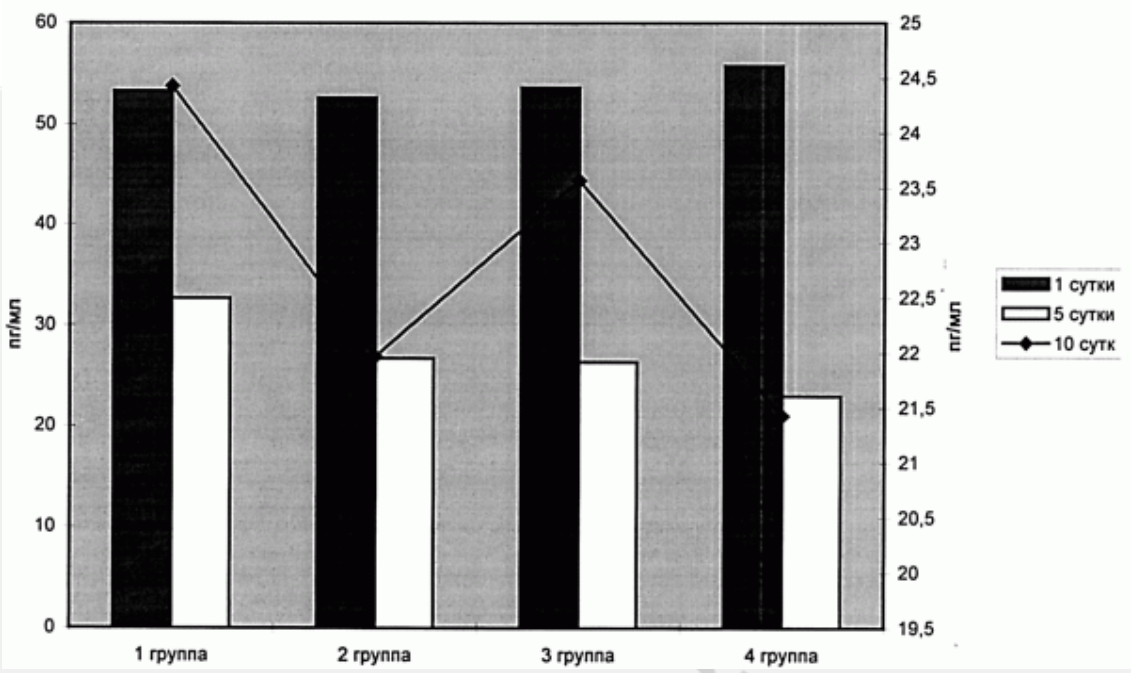

Рис. 1. Динамика содержания TNF-а (пг/мл) в периферической крови больных на фоне консервативной терапии без учета тяжести заболевания

В дальнейшем на фоне проводимой терапии имело место достоверное снижение значений во всех подгруппах как на 5, так и на 10 сутки наблюдения. При этом наиболее выраженный эффект отмечен нами в 4 подгруппе (см. рис. 1), абсолютные значения TNF-а в которой на 5 и 10 сутки наблюдения были наименьшими из всех рассматриваемых подгрупп (см. табл. 1). Хотя достоверная разница отмечена нами только по сравнению с 1 подгруппой (см. табл.1) и со 2 подгруппой на 5 сутки наблюдения.

Таблица 1

Динамика TNF-а в сыворотке крови больных в зависимости от варианта консервативной терапии без учета тяжести заболевания

Подгруппы больных	Концентрация TNF-α (пг/мл)		
	1 сутки (M±m)	5 сутки (M±m)	10 сутки (M±m)
1 подгруппа n=10	53,29±6,226	32,68±2,56	24,43±0,923
	P_1 <0,01	P_2<0,05	P_3<0,01
2 подгруппа n=11	52,63±0,981	26,74±1,301	21,97±0,545
	P_1<0,01	P_2<0,01	P_3<0,01
	P*>0,05	P*<0,05	P*<0,05
3 подгруппа n=11	53,62±3,483	26,39±1,621	23,57±0,879
	P_1<0,01	**P_2>0,05**	P_3<0,01
	P*>0,05	P*<0,05	P*
4 подгруппа n=10	55,74±3,073	23,01±0,663	21,43±0,155
	P_1<0,01	**P_2>0,05**	P_3<0,01
	P*>0,05	P*<0,01	P*>0,05

Примечание. Р1 –достоверность при сравнении 1 и 5 суток;
Р2 -достоверность при сравнении 5 и 10 суток;
Р3 -достоверность при сравнении 1 и 10 суток;
Р*-достоверность при сравнении с 1 группой.

Следует принять во внимание, что значения TNF-a в подгруппах 2-4 были достоверно ниже, чем в подгруппе 1, при этом в подгруппах 3 и 4 (то есть там, где использовался октреотид) достоверное снижение происходило уже на 5 сутки, оставаясь на таком же уровне к 10 суткам наблюдения, о чем говорит отсутствие достоверности сравниваемых значений на 5 и 10 сутки наблюдения. На основании этого можно предположить, что снижение системного уровня TNF-a может быть обусловлено антицитокиновыми свойствами октреотида.

Мы провели анализ динамики TNF-a в зависимости от варианта консервативной терапии и тяжести течения заболевания. Как в группе А, так и в группе Б, уровень TNF-a был приблизительно одинаков в 1 сутки наблюдения ($p>0,05$). Последующая динамика напоминала таковую при рассмотрении подгрупп в целом (без разделения по степени тяжести) (см. табл. 2,3).

Таблица 2

Динамика TNF-a в сыворотке крови больных группы А в зависимости от варианта консервативной терапии.

Подгруппы больных	Концентрация TNF-α (пг/мл)		Достоверность при сравнении 1 и 5 суток
	1 сутки (M±m)	5 сутки (M±m)	
1 подгруппа n=5	55,97±15,08	28,55±2,426	P>0,05
2 подгруппа n=5	52,70±1,171	28,43±2,559	P<0,01
	P*>0,05	P*>0,05	
3 подгруппа n=5	45,47±5,525	25,31±2,777	P<0,05
	P*>0,05	P*>0,05	
4 подгруппа n=5	52,35±0,467	21,74±0,468	P<0,01
	P*>0,05	**P*<0,05**	

Примечание. P*-достоверность при сравнении с 1 группой. На 10 сутки сравнение не проводилось из-за малого числа наблюдений

Таблица 3

Динамика TNF-a в сыворотке крови больных группы Б в зависимости от варианта консервативной терапии

Подгруппы больных	Концентрация TNF-α (пг/мл)		
	1 сутки (M±m)	5 сутки (M±m)	10 сутки (M±m)
1 подгруппа n=5	51,14±0,682	37,22±3,473	24,27±0,995
	P_1<0,01	P_2<0,01	P_3<0,01
2 подгруппа n=6	52,58±1,528	25,34±0,987	22,08±0,715
	P_1<0,01	P_2<0,05	P_3<0,01
	P*>0,05	**P*<0,01**	P*>0,05
3 подгруппа n=7	58,74±4,96	26,71±1,804	23,53±0,96
	P_1<0,05	P_2>0,05	P_3<0,01
	P*>0,05	**P*<0,05**	P*>0,05
4 подгруппа n=5	59,13±6,046	24,28±0,976	21,31±0,117
	P_1<0,01	P_2<0,05	P_3<0,01
	P*>0,05	**P*<0,01**	**P*<0,01**

Примечания см. в табл. 1.

Так, в группе А достоверное снижение TNF-a к 5 суткам имело место только в подгруппах 2-4, при этом абсолютные значения TNF-a в 3 и 4 подгруппах были наименьшими из всех рассматриваемых подгрупп, хотя достоверно более низкими значения были только в подгруппе 4 как по сравнению с подгруппой 1, так и с подгруппой 2.

Так же как и в группе А, в группе Б системный уровень исследуемого цитокина был достоверно ниже в подгруппах 2-4 по сравнению с подгруппой 1 (см. табл. 3).

Снижение TNF-a в этих подгруппах происходило раньше, чем при монотерапии антиферментами, хотя к 10 суткам уровни в подгруппах 1-3 были приблизительно одинаковыми ($p>0,05$). Достоверное снижение уровня исследуемого цитокина отмечено нами в этот период только в 4 подгруппе, то есть при сочетанном использовании октреотида и пентоксифиллина.

Тем не менее, результаты сравнения значений TNF-a в подгруппах 2-4 свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий его в исследуемых подгруппах, что, возможно, свидетельствует об отсутствии преимуществ сочетанного использования октреотида и пентоксифиллина перед монотерапией каждым из препаратов в отношении влияния их на системный уровень TNF-a.

Таким образом, можно заключить, что октреотид способен снижать системный уровень TNF-a, оказывая неспецифическое антицитокиновое действие. В подтверждение сделанного нами вывода можно привести данные (8) о снижении системного уровня TNF-a под влиянием октреотида в условиях экспериментального панкреатита у крыс. В нашем исследовании мы на клиническом материале обнаружили антицитокиновые свойства октреотида в плане угнетения продукции TNF-a. Ранее в эксперименте было продемонстрировано, что соматостатин способен подавлять TNF-a-индуцированную продукцию ИЛ-1b, ИЛ-8 (6) и ИЛ-6 (4). Сообщается также о возможности подавления продукции другого провоспалительного цитокина, играющего ключевую роль при запуске цитокинового каскада- ФАТ, путем блокады продукции TNF-a (10).

Учитывая все выше сказанное, можно предположить, что не столько антисекреторное (14), сколько антицитокиновое действие данного препарата при остром панкреатите объясняет положительные эффекты октреотида при данном заболевании. На наш взгляд именно эти свойства октреотида при его применении в раннем периоде заболевания позволят в какой-то степени подавить продукцию провоспалительных цитокинов и предотвратить развитие отдаленных органных повреждений, улучшив, таким образом, результаты лечения деструктивных форм острого панкреатита.

Литература

1. Брискин Б.С., Титова Г.П., Рыбаков Г.С., Халидов О.Х., Суплотова А.А. Эксперимeтально-клиническое обоснование эффективности применения сандостатина (октреотида) у больных панкреонекрозом.//Анналы хирургической гепатологии, 2001, том 6, №2, с.123-130.

2. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. и соавт. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. – СПб: Питер, 2000.- 309 с.

3. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление. //Хирургия, 2000, №2, с. 54-59.
4. Andoh A., Hata K., Shimada M. et al. Inhibitory effects of somatostatin on tumor necrosis factor-a-induced interleukin-6 secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts.// Int. J. Mol. Medicine, 2002, vol. 3, №1, pp. 89-93.
5. deBeaux A.C., Palmer K. R., Carter D.C. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases.// Gut, 1995, vol. 37, №1, pp. 121-126.
6. Chowers Y., Cahalon L., Lahav M. et al. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF-a and bacteria induced IL-8 and IL-1b secretion from intestinal epithelial cells.// J. Immunol.,2000, vol. 165, №6, pp. 2955-2961.
7. Grewal H.P., Mohey el Din A., Gaber L. et al. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF-a polyclonal antibody.//Am. J.Surg., 1994, Vol. 167, №1, pp. 214-219.
8. Marton J., Szasz Z., Nay Z. et al. Beneficial effect of octreotide treatement in acute pancreatitis in rats. // Int. J. Pancreatol., vol. 24, №3, pp. 203-210.
9. Norman J., Franz V., Fink G. Timing of tumor necrosis factor antagonism is critical in determining outcome in murine lethal acute pancreatitis.// Surgery, 1996, vol. 120, №3, pp. 515-521.
10. Norman J. The role of cytokine in the pathogenesis of acute pancreatitis.// Am. J. Surg., 1998, Vol. 175, No. 1, p. 76-83.
11. Shalaby M.R., Waage A., Aarden L., Espevik T. Endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 induce interleukin-6 production in vivo. // Clin. Immunopath., 1989, vol. 53, №1, pp. 488-498.
12. Tran D.D., Cuesta M.A. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis.// Am. J. Gastroenterol., 1992, vol. 87, №5, pp. 604-608.
13. Uhl W., Buchler M.W., Malfeltheiner P., Beger H.G. et al. A randomised double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis.// Gut, 1999, vol. 45, №1, pp. 97-104.
14. Uhl W., Anghelacopoulos S.E., Friess H., Buchler M.W. The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis.// Digestion, 1999, vol. 60(suppl. 2), pp. 23-31.

Репозиторий БГМУ