

ШАГ ВПЕРЕД: ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОБЕЗБОЛИВАНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТИОМ.

А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов, П.А. Семенов, М. М. Шамуилова

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет (кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ).

Резюме:

Острый деструктивный панкреатит (ОДП) остаётся одной из самых актуальных проблем хирургической практики. Проведенные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что заболеваемость острым панкреатитом составляет от 48 до 238 случаев на миллион населения, из них тяжелый панкреатит составляет 10-25%, а общая летальность 9-20%.

Больные острым панкреатитом составляют 5-10% от общего числа пациентов хирургического профиля. В 15-20 % наблюдений развитие острого панкреатита носит деструктивный характер. При панкреонекрозе у 40-70% больных происходит инфицирование очагов некротической деструкции. Инфекционные осложнения составляют 80% причин смерти больных с деструктивным панкреатитом.

Большинство летальных исходов с 7 дня болезни вызваны инфицированным панкреонекрозом и сепсисом.

К основным этиологическим причинам развития острого панкреатита относят желчнокаменную болезнь (40-50% случаев) и злоупотребление алкоголем (20-30% случаев).

Существуют и другие причины развития острого панкреатита: вирусная инфекция (эпидемический паротит (свинка), Коксаки - вирусная инфекция типа В). Бактериальная инфекция (вызванная микроорганизмами *Mycoplasma pneumoniae* и *campylobacter*).

Травматическое повреждение поджелудочной железы. Хирургические операции на поджелудочной железе и желчных путях. Прием некоторых лекарственных средств (гормональные препараты (эстрогенсодержащие средства, кортикостероиды), тиазидные диуретики (гипотиазид) и азатиоприн). К более редким причинам острого панкреатита относят врожденные аномалии развития поджелудочной железы (нарушение нормальной структуры железы), генетические нарушения (наследственный панкреатит), высокий уровень липидов (жиров) в крови (гипертриглицеридемия), а также муковисцидоз (наследственное заболевание желез внутренней секреции, характеризующееся, в первую очередь, поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания).

Согласно существующим общепринятым взглядам, все формы панкреатита развиваются в результате местных и общих реакций организма в ответ на патологическое воздействие активированных протеолитических и липолитических ферментов поджелудочной железы. Мощная воспалительная реакция ткани поджелудочной железы в скором времени сменяется другим патологическим процессом – некрозом, который и обуславливает весь каскад трагических событий при панкреонекрозе.

В структуре осложнений наиболее важными являются: парапанкреатический инфильтрат; панкреатогенный абсцесс; перитонит: ферментативный (абактериальный), бактериальный; септическая флегмона брюшинной клетчатки: парапанкреатической, параколической, паранефральной, тазовой; аррозивное кровотечение; механическая желтуха; псевдокиста (стерильная, инфицированная); внутренние и наружные свищи желудочно-кишечного тракта.

В основе патогенеза острого панкреатита лежит внутрипротоковое аутоактивирование панкреатических ферментов. После повреждения панкреатоцитов запускается весь каскад воспалительной реакции.

При развитии ОДП, в организме развивается воспалительная реакция, которая проходит через известные фазы (В.А.Горский и соавт., 2009):

1. Повреждение тканей активированными панкреатическими ферментами.
2. Экссудацию, с развитием асептического парапанкреатита. Последняя предопределяет выраженность синдрома эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности, иммунодефицита и риск развития инфицированного панкреонекроза.
3. Третья фаза воспалительной реакции при ОДП имеет свои особенности. Она может протекать по «благоприятному» типу (рассасывание парапанкреатического экссудата: полное или с развитием острых псевдокист), или «неблагоприятному» (нагноение со всеми известными его осложнениями).

На сегодняшний день известно, что ведущую роль в патогенезе острого панкреатита играют медиаторы воспаления: провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , а также циклооксигеназа (ЦОГ) и другие медиаторы (рис. 1).

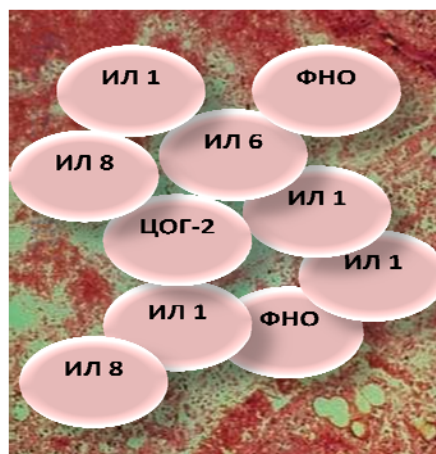


Рис. 1. Схематичное представление патогенеза ОДП

Результатами их влияния является: увеличение сосудистой проницаемости, миграция лейкоцитов, локальное повреждение тканей, генерализация воспалительной реакции, повреждение почек, легких и других органов, и, в особо тяжелых случаях, полиорганной недостаточности. Причиной же выброса цитокинов является активация мононуклеарных клеток посредством Toll-подобных рецепторов (TLR).

Проблема лечения острого панкреатита насчитывает уже не одно десятилетие, однако в настоящее время отсутствует специфическая терапия, эффективно снижающая летальность и тяжесть течения данного заболевания. Ведущими остается симптоматическое лечение, разработанное еще в предыдущем столетии. При этом адекватного контроля бурной воспалительной реакции, характеризующей течение острого панкреатита, не существует.

В.А. Горским и соавт. (2009) была предложена оригинальная идея применения НПВП (лорноксикама) в комплексной терапии ОДП.

Лорноксикам, в отличие от других НПВП, предположительно, обладает антицитокиновой активностью, что было продемонстрировано в одном исследовании, опубликованном в *British J Ophthalmology* в 2008 г., (рис. 2).

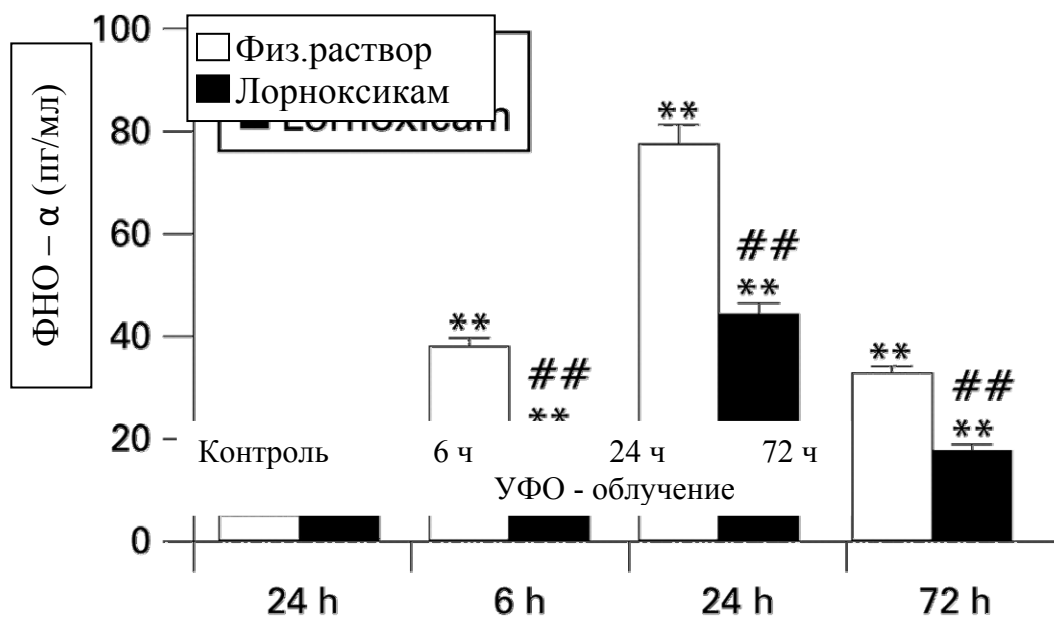


Рис. 2. Демонстрация эксперимента антицитокиновой активности лорноксикама на крови мышей.

В работе В.А. Горского приняло участи 110 пациентов, разделенных случайным образом на две группы. В основной группе (n=45) было 38% с тяжелым течением ОДП, в другой группе (n=65) – контрольной – 37%, соответственно. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию ОДП, включающую: создание физиологического покоя для ПЖ; блокада биосинтеза ферментов ПЖ; блокада панкреатических ферментов в крови; адекватная анальгетическая терапия; спазмолитические препараты; инфузионная терапия; противоотечная терапия; антибактериальная этиотропная терапия; иммуномодуляторы и антиоксиданты; эфферентные методы детоксикации.

В подгруппе тяжелого течения основной группы анальгетическая терапия была представлена лорноксикамом с трамаadolом, а в подгруппе тяжелого течения группы сравнения – неопиоидными анальгетиками с трамаadolом.

В подгруппе среднетяжелого течения основной группы (28 больных) лорноксикам вводили внутривенно в течение первых 3-х суток в дозе 32, 24 и 16мг соответственно. Больным подгруппы тяжёлого течения основной группы (17 пациентов) препарат вводили в круглую связку печени по разработанной методике. В конце диагностической лапароскопии под визуальным контролем катетеризировали круглую связку. Инфузию лорноксикама, разведённого в 100 мл физиологического раствора, осуществляли через инфузомат в течение первых 3-х суток в дозе 32, 24 и 16мг соответственно. При этом суточная доза препарата делилась на 2 введения, что позволяло проводить длительную непрерывную инфузию.

Концентрацию цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и ФНО α , определяли в супернатантах культур клеток и в сыворотках крови с использованием иммуноферментного анализа, применяя тест-системы «Biosource».

В результате исследования было продемонстрировано существенное нивелирование концентрации провосполительных цитокинов в основной группе больных (табл. 1).

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотках крови больных острым панкреатитом

Цитокин	Основная группа	Группа сравнения
(пг/мл)		
ФНОα		
1 сутки	17,3 (9,2-25,4)	16,5 (12,4-20,5)
6 сутки	14,2 (11,3-17,2)	17,3 (14,9-19,7)
ИЛ -6		
1 сутки	313,29 (60,9-565,7)*	8,2 (6,1-10,3)
6 сутки	31,81 (1,01-6,61)	54,4 (0-108,7)
ИЛ-8		
1 сутки	66,7 (54,1-79,4)*	16,1 (1,2-30,9)
6 сутки	32,66 (26,3-39,03)	38,5 (10,4-66,7)
ИЛ-10		
1 сутки	2,2 (0,61-3,79)	2,3 (0,63-3,93)
6 сутки	0,02 (0-0,04)	0,4 (0,16-0,64)

* - достоверность различий с уровнем значимости $p < 0.05$

У всех пациентов с тяжелым течением ОП наблюдался синдром системной воспалительной реакции (ССВР), однако в основной группе, начиная с третьих суток ССВР не выявлялся, в то же время в группе сравнения ССВР регистрировался на 3 и 7 сутки от момента госпитализации больного. Таким образом, применение лорноксикама на начальных этапах развития ОП позволяет предотвратить развитие системной воспалительной реакции.

Кроме этого, было продемонстрировано более низкое число осложнений ОДП (табл. 2).

Также в исследовании отмечено достоверное снижение процента инфицированных форм ОДП в основной группе. При этом в подгруппе среднетяжелого течения основной группы гнойных осложнений панкреонекроза не зафиксировано. В подгруппе тяжелого течения основной группы у 2 пациентов (11,7%) отмечено образование панкреатогенных абсцессов. В группе сравнения у 12 пациентов отмечены гнойные осложнения панкреонекроза - 3(7,3%) и 9 (37,5%) для подгрупп среднетяжелого и тяжелого течения соответственно.

Табл. 2. Частота осложнений в группах сравнения

<i>Осложнения ОДП</i>	<i>Основная группа (%)</i>	<i>Контрольная группа (%)</i>
Делирий	8(17,8)	12(18,5)
Острые язвы, ЖКК	1(2,2)	2(3)
Псевдокиста pancreas	3(6,7%)	11 (16,9)
Панкреатический свищ	1 (2,2)	3 (4,6)
Аррозивное кровотечение	1 (2,2)	5 (7,7)
Вторичный сахарный диабет	10(22,2)	18(27,7)

Это, естественно, отразилось на уровне летальности пациентов (табл. 3).

Табл. 3. Летальность в группах сравнения.

	Среднетяжелое течение (%)		Тяжёлое течение(%)	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Общая	0	2(4,9)	3(17,6)	8(33,3)
Послеоперационная	0	0	1(5,9)	3(12,5)

Таким образом, исследование влияния лорноксикама на выработку цитокинов у больных с ОП показало, что в группе пациентов, получавших лорноксикам дополнительно к стандартной базисной терапии, к 5-6 суткам уровень провоспалительных цитокинов падал, в то время как у пациентов, не получавших лорноксикам, на 5-6 сутки уровень провоспалительных цитокинов не изменялся или возрастал. У больных с ОП в обеих группах содержание ИЛ-10 в сыворотке снижалось на 6 сутки заболевания.

Естественно, что количество осложнений и летальных исходов было меньше в основной группе.

Данное исследование необходимо рассматривать, как пионерскую работу в рамках изучения патогенетической фармакотерапии ОДП. Воплощение идеи адекватной ингибиции провоспалительных цитокинов лорноксикамом повлияло и на клиническое течение заболевания.

Необходимо отметить, что в настоящее время нельзя рассматривать иные НПВП в качестве предполагаемых ингибиторов активации провоспалительных цитокинов до получения дополнительных результатов исследований.

Лорноксикам является достаточно уникальной молекулой среди НПВП. Механизм активности НПВП обусловлен блокадой синтеза изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ), в частности ЦОГ-2 – триггерных факторов активации болевых рецепторов. Отметим, что блокада изофермента ЦОГ-1

большинством неселективных НПВП (н-НПВП) определяет совокупность их побочных эффектов. При этом, блокада синтеза ЦОГ-1 является причиной резкого снижения синтеза лейкотриенов, которые стимулируют синтез эндогенных опиоидов. Отсутствие снижения концентрации динорфина и β -эндорфина в крови и тканях могло бы служить поводом к увеличению анальгетической активности. Среди известных н-НПВП только лорноксикам шунтирует синтез арахидоновой кислоты до лейкотриенов без участия ЦОГ-1. Это, соответственно, сохраняет синтез эндогенных опиоидов и повышает анальгетическую активность лорноксикама, что и было показано в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ).

В исследовании, оценивающем влияние полиморфизма R450 на фармакокинетику лорноксикама, было обнаружено, что кинетика лорноксикама и 5'-гидрокси-лорноксикама одинакова как у лиц, медленно метаболизирующих спартеин/дебризохин или мефенитоин, так и у лиц, быстро метаболизирующих эти вещества, что снижает процент нечувствительных к лорноксикаму пациентов до 2%.

Таким образом, применение лорноксикама у пациентов с ОДП, помимо адекватной анальгезии, преследует цель патогенетической терапии, влияющей на продукцию цитокинов и снижение острой воспалительной реакции, что влечет за собой более благоприятное течение заболевания.