

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ПАНКРЕАТОПРОТЕКТИВНИХ ЕФЕКТІВ САНДОСТАТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

В.М.Демидов, А.М.Торбинський, О.Г.Попов¹, О.Л.Кошельник¹, А.І.Бондарев

Кафедри загальної хірургії (зав. – проф. Б.І.Дмитрієв), ¹топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. О.Г.Попов) Одеського державного медичного університету

Через високу летальність (до 20%), частий розвиток некротичних ускладнень гострий панкреатит (ГП) дотепер є одним з найбільш небезпечних запально-некротичних захворювань органів черевної порожнини [1-6]. Незадовільні результати лікування хворих на ГП пояснюються неповними і недостатніми уявленнями про патогенез даного захворювання та відсутністю через це специфічного лікування [7-9]. Внаслідок цього актуальним постає завдання експериментального пошуку нових патогенетичних ланок ГП, успішне вирішення якого буде сприяти розробці нових схем його комплексного лікування. Слід зазначити, що комплекс негативних побутових, аліментарних, соціальних та кліматичних факторів у поєднанні з численними повсякденними стресовими чинниками сприяє виникненню та розвитку гострого запалення паренхіми підшлункової залози (ПЗ) [7, 8]. Захворювання на ГП знижує працездатність людей у досить молодому віці [10].

Одним із напрямків лікування хворих на ГП є застосування консервативного лікування, спрямованого на усунення патогенетичних ланок хвороби. Так, за умов ГП триває підвищена секреторна активність ПЗ, що є причиною гіперферментемії у хворих [1, 6, 7]. Отже, ймовірно, що застосування блокаторів панкреатичної секреції може бути одним із напрямків консервативного лікування ГП з урахуванням патогенетичних проявів хвороби. В останні роки широко застосовують у хворих на ГП, як складовий компонент комплексного патогенетичного лікування, синтетичний аналог інгібітора панкреатичної секреції "Сандостатин".

Мета дослідження. Клініко-експериментально обґрунтувати доцільність застосування різних форм лікарської сполуки сандостатину в комплексному лікуванні хворих на ГП.

Матеріал і методи. Викладено досвід консервативного лікування у відділеннях хірургії міських клінічних лікарень № 2 та № 10 м. Одеси впродовж останніх 7 років 92 пацієнтів із набряковою формою ГП (табл.1). Середній вік хворих становив $45,4 \pm 4,6$ років, серед них було 43 чоловіки та 49 жінок. Контрольну групу (24 особи, середній вік яких становив $42,0 \pm 3,5$ років) склали практично здорові особи – донори, які проходили медичне обстеження. Підбір хворих в основній і контрольній групах був однорідним, що визначалося статтю, віком, тяжкістю клінічного перебігу захворювання, виходячи з критеріїв прогностичної системи бальної оцінки J.H.C.Ranson (1976,1981), вираженості ендогенної інтоксикації, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

У сироватці крові хворих на ГП та осіб контрольної групи визначали активність панкреатичних ензимів: трипсину – за методом Ерлангера-Шатерніка, інгібітора трипсину – за методом Хавербека в модифікації Шатерніка, α -амілази – за методом Каравея та ліпази – спектрофотометричним методом.

Сандостатин дозою 0,2-0,6 мг/добу застосований у хворих на ГП протягом 5 діб разом з інфузійною та детоксикаційною терапією, внутрішньовенним введенням стандартних доз антиферментних препаратів (контрикал, гордоке), селективних блокаторів H_2 -рецепторів (циметидин, 1 г/добу), цитостатиків (5-фторурацил, 5,0 мг/кг) та антибактеріальних засобів (аміноглікозиди II-III покоління, лінкоміцини, фторхінолони та ін.). Спостерігали тільки за тими хворими, яким застосовано консервативне лікування. В рамках да-

Таблиця 1

Симптомокомплекс гострого панкреатиту у хворих до та після лікування із застосуванням сандостатину

Прояви	Кількість хворих	
	чоловіки, n=43	жінки, n=49
1. Больовий синдром	43/7*	49/11*
2. Нудота	41/4*	40/7*
3. Блювання	10/0	18/4
4. Артеріальна гіпотензія	8/0	14/0
5. Гіперферментемія	37/4*	40/3*
6. Комплекс скарг: загальна слабкість, швидке стомлювання, швидке виснаження, тимчасова гіпертермія та ін.	43/16*	49/17*

Примітки: у чисельнику - кількість осіб зі скаргами до початку лікування, у знаменнику - кількість осіб зі скаргами після консервативного лікування сандостатином;

* - $P < 0,01$ (критерій Крушквал-Валліс).

ної роботи оцінювали лише дані, які одержували на 5-ту добу після лікування хворих на ГП сандостатином.

Експериментальну частину роботи проводили на щурах лінії Вістар масою 220-250 г, яких годували стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах із 12-годинною зміною світла та темряви. Роботу з лабораторними тваринами здійснювали згідно з вимогами Європейської комісії з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з використанням експериментальних тварин різних видів, та відповідно до норм та правил, узгоджених з комісією з етики проведення експериментальних досліджень Одеського державного медичного університету (ОДМУ).

Гострий експериментальний панкреатит (ГЕП) відтворювали через внутрішньоочеревинне (в/о) введення L-аргініну ("Sigma Chemical Co", USA) [11]. L-аргінін розчиняли у 0,9% розчині NaCl та вводили щурам у 20% розчині дозою 5 г/кг. Досліди проводили в таких групах спостережень: 1 група – інтактні щури (контрольна група); 2 група – тварини з ГЕП; 3 група – тварини з ГЕП, яким одноразово вводили сандостатин (50 мкг/кг, в/о); 4 група – тварини з ГЕП, яким одноразово вводили ліпосомальний сандостатин (50 мкг/кг, в/о), синтезований фахівцями ОДМУ з метою подовження терміну дії діючої речовини (Пат. України № 30214). Контрольним тваринам вводили однакові об'єми розчину гліцину [11]. Кожна група складалася щонайменше з 10 щурів.

Через 24 год після введення L-аргініну здійснювали евтаназію тварин передозуванням

етаміналу натрію (85 мг/кг), після чого в їх крові флуорометрично визначали вміст катехоламінів (А.А.Шаталова, 1969). Перекисну резистенцію еритроцитів визначали за методикою В.И.Бенисович, Л.И.Идельсон (1973). Сумарну пероксидазну активність еритроцитів визначали спектрофотометрично (Э.М.Михаэлян и др., 1984).

Отримані дані обробляли загальноприйнятими методами статистичної обробки медико-біологічної інформації з визначенням критерію АНОВА та Крушквал-Валліса.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на ГП відзначається значна гіперферментемія (табл. 2). Так, йдеться про суттєве зростання активності трипсину (в 2,5 раза) у хворих на ГП порівняно з таким показником у сироватці крові практично здорових осіб. Водночас знижується в 1,5 раза вміст інгібітора трипсину, що також є суттєвим порівняно з таким показником у контрольній групі. У пацієнтів з ГП активність амілази на 66% більша, ніж аналогічний показник у сироватці крові практично здорових осіб. Крім того, тривало зростання на 57% активності ліпази.

Під впливом сандостатину суттєво (на 92%) зменшилася активність трипсину, що мало вірогідні відмінності між таким показником у групі осіб, хворих на ГП, до початку лікування. Сандостатин сприяв також зростанню (на 32%) вмісту інгібітора трипсину, що також мало статистичні відмінності між двома групами осіб. При цьому в сироватці крові осіб, хворих на ГП, активність

Таблиця 2

Вплив сандостатину на активність панкреатичних ензимів у хворих на набрякову форму гострого панкреатиту за умов комплексного консервативного лікування (M±m)

Речовини, що досліджуються	Контрольна група, n=24	Основна група (хворі на ГП) до лікування, n=92	ГП + сандостатин, n=92
1. Трипсин, нмоль/с.л.	28,2±5,4	71,9±8,1 *	37,5±10,1 **
2. Інгібітор трипсину, мкмоль/с.л.	10,5±0,3	6,7±0,4 *	8,9±0,8 ***
3. Амілаза, г/ч.л.	873,2±75,9	1449,1±106,4 *	1023,7±111,3 **
4. Ліпаза, мкмоль/с.л.	566,1±70,1	889,7±93,4 *	593,6±77,5 ***

Примітки: * - P<0,001 порівняно з такими показниками в практично здорових осіб;
** - P<0,01; *** - P<0,05 порівняно з такими показниками у хворих на ГП до початку лікування.

Таблиця 3

Вплив ліпосомального сандостатину на концентрацію адреналіну та норадреналіну в крові щурів за умов аргінін-індукованого гострого експериментального панкреатиту (M±m)

Досліджувані групи тварин	Концентрація адреналіну, мкг/мл	Концентрація норадреналіну, мкг/мл	P, порівняно з контролем
1. Контроль (інтактні щури), n=12	5,26±0,16	6,03±0,18	-
2. ГЕП, n=20	9,31±0,22	10,97±0,29	<0,001/ <0,001
3. ГЕП + сандостатин, n=10	8,38±0,21	9,21±0,26	²⁻³ <0,05/ ₂₋₃ <0,05
4. ГЕП + ліпосомальний сандостатин, n=14	7,14±0,23 *	7,67±0,26 *	²⁻⁴ <0,001/ ₂₋₄ <0,001

Примітки: n - кількість тварин в групах;
P - у чисельнику коефіцієнти вірогідності для адреналіну, у знаменнику - для норадреналіну;
* - P<0,001 порівняно з такими значеннями в групі щурів із ГЕП, яким вводили вільний сандостатин.

амілази зменшилася на 42% відносно аналогічного показника в сироватці крові осіб, хворих на ГП, без лікування. Активність ліпази під впливом лікування сандостатином становила 49% від такого показника в хворих з ГП без лікування сандостатином.

Після курсу консервативного лікування сандостатином у хворих на ГП практично зникли основні скарги, з приводу яких вони звернулися до лікувальних закладів. Так, болювий синдром залишився тільки в 7 чоловіків та 11 жінок. Під впливом комплексного лікування зникли також скарги на нудоту, в крові хворих зникла гіперферментемія.

За умов ГЕП в крові тварин суттєво зростала концентрація катехоламінів (табл. 3). Так, концентрація адреналіну та норадреналіну в щурів з ГЕП перевищувала аналогічні контрольні показники в 1,8 раза. Введення щурам із ГЕП вільного сандостатину призвело до вираженого лікувального ефекту, що підтверджувалося зниженням концентрації адреналіну (на 10%) та норадреналіну (на 16%) в крові. Ліпосомальний сандостатин сприяв зниженню рівня катехоламінів у крові на 23% та 30% відповідно. Ефективність у зазначеному аспекті дії ліпосомального сандостатину перевищувала та-

Таблиця 4

Вплив сандостатину на зміни функціональної активності та стабільності клітинних мембран щурів із аргінін-індукованим гострим експериментальним панкреатитом ($M \pm m$)

№	Досліджувані показники	Групи тварин			
		Інтактні щури, n=13	ГЕП, n=20	ГЕП + сандостатин, n=10	ГЕП + ліпосомальний сандостатин, n=14
1.	Перекисна резистенція еритроцитів, %	6,1±1,1	13,5±1,3 @	9,2±0,9 *	6,6±0,8 ** #
2.	Сумарна пероксидазна активність, ум. од.	1,98±0,16	5,93±0,18 @	5,26±0,21 *	4,52±0,19 *** #
3.	Загальний холестерин, ммоль/л	1,92±0,13	3,03±0,12 @	2,58±0,13 *	2,14±0,13 *** #
4.	Загальні фосфоліпіди, ммоль/л	2,23±0,12	1,69±0,12 @	2,09±0,10 *	2,36±0,08 ** #

Примітки: @ - $P < 0,05$ – вірогідні відмінності досліджуваних показників порівняно з аналогічними даними в контрольній групі щурів;
* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ та *** - $P < 0,001$ - вірогідні відмінності досліджуваних показників порівняно з такими значеннями в групі щурів із ГЕП;
- $P < 0,05$ - вірогідні відмінності досліджуваних показників порівняно з такими значеннями в групі щурів із ГЕП, яким вводили вільний сандостатин.

ку у вільного сандостатину на 14% (за впливом на концентрацію адреналіну) та 16% (за корекцією концентрації норадреналіну).

Вплив обох форм сандостатину на зміни функціональної активності та стабільності клітинних мембран щурів із ГЕП наведений у таблиці 4. Під впливом вільного сандостатину показники перекисної резистенції еритроцитів (ПРЕ) знизилися на 32%, сумарної пероксидазної активності (СПА) – на 11%, концентрація загального холестерину – на 16%, а рівень загальних фосфоліпідів зріс на 24%. Такі ж самі, але більш суттєві результати ми отримали при застосуванні ліпосомальної форми сандостатину. Так, ефективність ліпосомального сандостатину перевищувала таку у вільного сандостатину при корекції показників ПРЕ і СПА на 28% та 15% відповідно, а при корекції вмісту загального холестерину та загальних фосфоліпідів – на 17% та 13%.

Отже, блокатор панкреатичної секреції виявляє значний терапевтичний ефект у хворих на ГП (нормалізація активності основних панкреатичних ензимів). Іншим принциповим підсумком роботи є зростання показників ПРЕ та СПА крові щурів за умов ГЕП,

що є об'єктивним критерієм ступеня порушення зсідаючої активності крові, відносним показником забезпеченості мембранних утворень антиоксидантами (у випадку ПРЕ) та непрямим критерієм наявності мембранодеструктивних процесів в еритроцитах (у випадку СПА). Наявність мембранодеструктивних процесів засвідчує також зменшення вмісту загальних фосфоліпідів.

Висновки. 1. Застосування сандостатину в комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит сприяє покращанню їх клінічного стану та зумовлює розвиток панкреатопротективних ефектів. 2. Гострий експериментальний панкреатит супроводжується вираженими мембранодеструктивними процесами, які насамперед стосуються еритроцитів. 3. Позитивні ефекти ліпосомальної форми сандостатину за умов використаної моделі гострого експериментального панкреатиту є експериментальним обґрунтуванням доцільності його клінічного застосування при комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом.

Перспективи наукового пошуку. Безумовно, наведені дані потребують подальших підтверджень ефективності досліджу-

ваного препарату. Ми також не намагаємося повністю заперечувати традиційне консервативне та хірургічне лікування хворих на гострий панкреатит. Ефективність сандостатину в пацієнтів з набряковою формою

гострого панкреатиту є важливим доказом того, що комплексне застосування сандостатину при консервативному лікуванні хворих виявляє досить відчутний лікувальний ефект.

Література

1. Багненко С.Ф., Рухляда Н.В., Толстой А.Д., Гольцов В.Р. Лечение острого панкреатита на ранней стадии заболевания. – СПб., 2002. – 22 с.
2. Гостищев В.К., Федоровский Н.М., Глушко В.А. Деструктивный панкреатит (основные принципы комплексной терапии) // *Анналы хирургии*. – 1997. – № 4. – С. 60-65.
3. Banks P.A. Acute pancreatitis: medical and surgical management // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1994. – V. 89, № 8 (Suppl.) – P. 78-85.
4. Grewal H.P., Kotb M., El Din A.M. et al. Induction of tumor necrosis factor in severe acute pancreatitis and its subsequent reduction after hepatic passage // *Surgery*. – 1994. – V. 115, № 2. – P. 213-221.
5. Савельев В.С., Кубышкин В.А. Панкреонекроз. Состояние и перспективы // *Хирургия*. – 1993. – Т. 6. – С. 22-28.
6. Шалимов А.А., Радзиховский А.П., Ничитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. – К.: Наукова думка, 1990. – 272 с.
7. Десярева И.И. Панкреатит. – К.: Здоров'я, 1992. – 168 с.
8. Запороженко Б.С. Сучасні уявлення про патогенез гострого панкреатиту // *Одеський мед. ж.* – 1998. – № 1. – С. 66-69.
9. Guice K.S., Oldham K.T., Remick D.G. et al. Anti-tumor necrosis factor antibody augments edema formation in caerulein induced acute pancreatitis // *J. Surg. Res.* – 1991. – V. 51, № 5. – P. 495-499.
10. Ивашкин В.Т. Современные проблемы клинической панкреатологии // *Вестн. РАМН*. – 1993. – № 4. – С. 29-34.
11. Czako L., Takacs N., Varga I.S. et al. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis: Inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin // *J. Physiol. (Paris)*. – 2000. – V. 94, № 1. – P. 43-50.

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ПАНКРЕАТОПРОТЕКТИВНИХ ЕФЕКТИВ САНДОСТАТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

В.М.Демидов, А.М.Торбинський, О.Г.Попов, О.Л.Кошельник, А.І.Бондарєв

Резюме. Наведені дані клініко-експериментального вивчення ефективності комплексної терапії хворих на гострий панкреатит з додаванням сандостатину. Вивчили особливості динаміки клінічного стану, а також зміни активності панкреатичних ферментів крові хворих на набрякову форму гострого панкреатиту. Експериментальні дослідження з аргінін-індукованим експериментальним гострим панкреатитом у щурів показали значну ефективність застосування ліпосомальної форми сандостатину при комплексному лікуванні. Відмічено виражене підвищення ефективності лікування хворих на гострий панкреатит з додаванням сандостатину до комплексного лікування, а також доцільність початку клінічного тестування ліпосомальної форми препарату.

Ключові слова: гострий панкреатит, сандостатин, ліпосомальний сандостатин, лікування.

CLINICO-EXPERIMENTAL EVALUATION OF MECHANISMS OF SANDOSTATIN PANCREATOPROTECTIVE EFFECTS IN ACUTE PANCREATITIS

V.M.Demidov, A.M.Torbyns'kyi, O.G.Popov, O.L.Koshelnik, A.I.Bondariev

Abstract. The findings of a clinico-experimental study of the efficacy of multimodality therapy in patients with acute pancreatitis combined with sandostatin are presented. The peculiarities of the dynamics of the clinical condition as well as changes of the activity of pancreatic enzymes of the patients' blood on the edematous form of acute pancreatitis have been studied. Experimental trials with arginine-induced acute pancreatitis in rats have shown a considerable efficiency of the liposomal form of sandostatin with multimodality treatment. A marked elevation of the efficacy of treating patients with acute pancreatitis has been noted in case of a sandostatin addition to multimodality therapy and the expediency of starting clinical testing of the liposomal form of the agent is underlined.

Key words: acute pancreatitis, sandostatin, liposomal sandostatin, treatment.

State Medical University (Odesa)

Надійшла в редакцію 06.02.2004 р.