

УДК 616.37-002-036.11:615.03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЙ СУМАМЕДА, ЭССЕНЦИАЛЕ, АБАКТАЛА И МЕКСИКОРА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

© Локтионов А.Л., Назаренко П.М., Конопля А.И.

Кафедра хирургических болезней № 2, кафедра биологической химии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: ala-loc@yandex.ru

При остром панкреатите в условиях системного воспалительного ответа снижается фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови, что приводит к развитию вторичного иммунодефицита, инфицированию очагов панкреонекроза и развитию гнойных осложнений, а чрезмерное повышение кислородзависимой активности этих клеток оказывает прямое повреждающее действие на ткань поджелудочной железы и усиливает процессы перекисного окисления липидов, приводя к расширению зон некроза. У больных с тяжелым течением острого панкреатита установлено повышение кислородзависимой и угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови. Традиционная терапия только на 25-30 день частично корректирует нарушенные функции полиморфноядерных лейкоцитов. Выявлены корректирующие функциональную активность нейтрофилов эффекты у комбинации препаратов сумамед + эссенциале, в большей степени выраженные у сочетания абактал + мексикор.

Ключевые слова: острый панкреатит, иммунитет, иммунокоррекция, нейтрофилы.

PHARMACOLOGICAL EFFICIENCY OF COMBINATIONS OF SUMAMED, ESSENTIALE, ABAKTAL AND MECSICOR IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Loktionov A.L., Nazarenko P.M., Konoplya A.I.

**Department of Surgical Diseases N 2, Biochemistry Department
of the Kursk State Medical University, Kursk**

In acute pancreatitis in the conditions of the system inflammatory answer the phagocytic activity of neutrophils of peripheric blood decreases that leads to the development of secondary immunodeficiency, contagion of the pancreatonecrosis foci and the development of purulent complications, and the excessive rise of oxygen dependent activity of these cells affects the pancreatic tissue and strengthens the processes of lipid peroxidation, leading to expansion of necrosis areas. In patients with severe acute pancreatitis the increase in oxygen dependent activity and suppression of phagocytic activity of neutrophils of peripheric blood has been established. The traditional therapy partially corrects the disturbed functions of polymorphonuclear leucocytes only on the 25th-30th day. Effects of the combination of Sumamed + Essentiale correcting the functional activity of neutrophils have been revealed that are in greater extent expressed in the combination of Abaktal + Mecsicor.

Key words: acute pancreatitis, immunity, immunocorrection, neutrophils.

До настоящего времени нет единого подхода к консервативной терапии острого панкреатита, однако, по мнению большинства авторов, она должна быть направлена на достижение в максимально короткие сроки прерывания процессов деструкции ацинарных клеток поджелудочной железы, сохранение возможно большей её части неповреждённой, профилактику поздних гнойных осложнений и детоксикацию организма [5, 7, 8]. Большую роль в этих процессах играют полиморфноядерные лейкоциты и процессы перекисного окисления липидов. Нарушение функции

нейтрофилов приводит к альтерации тканей, за счет повышенной кислородзависимой активности этих клеток, кроме того, активируются процессы перекисного окисления липидов, вызывающие дополнительное повреждение поджелудочной железы, а нарушение процессов фагоцитоза является причиной инфицирования очагов панкреатической деструкции и развития поздних гнойных осложнений панкреонекроза [10, 11]. В клинике для профилактики развития поздних осложнений панкреонекроза используются антибактериальные средства широкого спек-

тра действия. Однако состояние вторичного иммунодефицита, развивающееся при панкреонекрозе, является серьезным препятствием, ограничивающим выбор антибактериальных средств, так как большинство из них являются иммуносупрессорами и оказывают угнетающие эффекты на функциональную активность нейтрофилов периферической крови [9, 12]. В отдельных экспериментально-клини-

ческих исследованиях показаны иммуностимулирующие эффекты сумамеда и абактала [11] при неосложненном течении острого панкреатита. В связи с этим в лечении тяжелого деструктивного панкреатита необходим выбор не только антибактериальных препаратов, имеющих иммуномодулирующие эффекты, но и антиоксидантных средств.

Цель – установить фармакологическую эффективность сочетаний сумамед + эссенциале и абактал + мексикор в коррекции функциональных нарушений нейтрофилов у больных с тяжелым течением острого деструктивного панкреатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под постоянным наблюдением находилось 33 пациента с тяжелым течением панкреонекроза в возрасте от 20 до 45 лет, лечившихся с 2003 по 2005 гг. на клинических базах кафедры хирургических болезней № 2 Курского государственного медицинского университета. Постановку диагноза осуществляли на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных, но особое внимание уделяли таким методам, как УЗИ и лапароскопия, на основании которых можно судить о выраженности патологического процесса.

Все больные были разделены на 3 рандомизированные по полу, возрасту, тяжести заболевания и проводимому лечению группы: 1-я группа – 11 пациентов получали традиционное лечение (инфузионная терапия со спазмолитиками и анальгетиками; антиферментные препараты – гордокс, контрикал в стадию ферментной токсемии; антибактериальная терапия, антисекреторная терапия); 2-я группа включала 10 больных, дополнительно получавших к традиционной терапии

сумамед (500 мг в/в через 24 часа в течение 3-5 дней) и эссенциале (250 мг через 12 часов 10-14 дней); 3-ю группу составляли 12 пациентов, дополнительно получавших абактал (400 мг в/в через 12 часов 7-10 дней) в сочетании с мексикором (100 мг через 8 часов 10-14 дней). Для анализа производили забор крови из кубитальной вены. Выделение полиморфноядерных лейкоцитов производили на градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho=1,077-1,078$). В качестве контроля использовали периферическую кровь 12 здоровых доноров добровольцев того же возраста.

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов оценивали по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ) [6]. Кислородзависимую – по реакции восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном и стимулированном зимозаном НСТ-тесте (НСТ-сп., НСТ-ст.). Кроме того, были изучены индекс стимуляции нейтрофилов (ИСН): отношение диформаза-позитивных клеток в стимулированной реакции к диформаза-позитивным клеткам в спонтанной реакции НСТ-теста; и функциональный резерв нейтрофилов (ФРН): разность между диформаза-позитивными клетками в стимулированном и спонтанном НСТ-тестах [13]. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя параметрические и непараметрические методы: критерии Стьюдента, Вилкоксона, Мана-Уитни, [2]. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови оказалось, что при поступлении в клинику ФП, ФЧ и ИАФ были резко снижены по сравнению с контрольной группой. На фоне традиционного лечения к 14-21 суткам наблюдалось повышение этих показателей, но далеко не до уровня здоровых доноров. Именно в эти сроки у больных отмечалось развитие гнойных осложнений панкреонекроза.

Использование предложенных комбинаций препаратов, включавших сумамед + эс-

сенциале и абактал + мексикор, позволило к 14-20 суткам скорректировать ФП, ФЧ и ИАФ до значений, которые приблизительно были в два раза меньше показателей здоровых лиц. Сравнительная оценка предложенных способов лечения показала, что схема терапии с сочетанным применением абактала и мексикора оказалась наиболее эффективной, так как в группе пациентов, получавшей эти препараты, к 14-20 суткам активность фагоцитоза была статистически выше по отношению к другим группам больных (табл. 1). К моменту купирования воспалительных явлений (25-30 сутки от начала заболевания) традиционное лечение корригировало только ФЧ и ИАФ, из трех изученных показателей фагоцитарной активности, при этом ФП оказался на уровне значений лиц, получавших сумамед и эссенциале к 14-20 дню от начала заболевания. Во 2 группе больных ФЧ и ИАФ не отличались от показателей пациентов, получавших традиционное лечение, а ФП повышался до уровня значений 14-20 суток на фоне применения абактала и мексикора. Надо отметить, что даже применение этой комбинации препаратов не нормализовало фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови у больных с осложненным течением панкреонекроза, но отмечалась их коррекция практически до уровня здоровых доноров (табл.).

До лечения у больных с осложненным течением панкреонекроза наблюдалось повышение НСТ-сп. и НСТ-ст. тестов, при этом ФРН не изменялся, а ИСН – снижался по отношению к группе здоровых доноров. К 14-20 суткам, у больных, получавших традици-

онное лечение, отмечалось максимальное, по сравнению с другими группами пациентов, угнетение кислородзависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови: снижались спонтанный и стимулированный зимозаном НСТ-тесты, ФРН, однако, ИСН не отличался от показателя контрольной группы (рис.).

Использование в составе комплексной консервативной терапии сумамеда и эссенциале позволило на 14-20 сутки предотвратить значительное снижение НСТ-сп. и НСТ-ст. тестов, причем НСТ-сп. тест удалось стабилизировать с большим успехом, нежели НСТ-ст., в связи с этим сниженными по сравнению с контрольной группой оказались ФРН и ИСН. На фоне применения абактала и мексикора отмечалось минимальное снижение НСТ-сп. и НСТ-ст. тестов, но даже из-за таких изменений статистически значимо снижался ФРН. ИСН у пациентов этой группы не отличался от показателей здоровых доноров (рис.).

На 25-30 сутки традиционное лечение аналогичным образом, как и на показатели фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов, влияло на кислородзависимый метаболизм клеток: НСТ-сп., НСТ-ст. и ФРН соответствовали показателям на 14-20 сутки от начала заболевания в группе лиц, получавших в составе комплексной терапии сумамед и эссенциале. При этом наблюдалось снижение ИСН. У больных второй группы к моменту выписки отмечалось корригирующее влияние на НСТ-ст. тест, ФРН и нор-

Таблица

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у больных с осложненным течением острого деструктивного панкреатита

№ п/п	Показатель Группа	Сутки заболевания	Показатель		
			ФП	ФЧ	ИАФ
1.	Контроль	—	65,7±1,2	9,0±0,9	5,9±0,7
2.	До лечения	1	10,1±1,8 ^{*1}	0,7±0,4 ^{*1}	0,1±0,05 ^{*1}
3.	Традиционное	14-20	23,8±1,9 ^{*1,2}	3,5±0,7 ^{*1,2}	0,8±0,3 ^{*1,2}
4.	Сумамед + эссенциале	14-20	33,8±2,8 ^{*1-3}	3,3±2,8 ^{*1,2}	1,1±0,2 ^{*1,2}
5.	Абактал + мексикор	14-20	45,5±2,6 ^{*1-4}	4,1±2,1 ^{*1-4}	1,9±0,4 ^{*1-4}
6.	Традиционное	25-30	36,6±2,2 ^{*1-3,5}	7,5±0,4 ^{*1-5}	2,8±0,2 ^{*1-5}
7.	Сумамед + эссенциале	25-30	42,2±4,3 ^{*1-4}	6,5±0,6 ^{*1-5}	2,7±0,3 ^{*1-5}
8.	Абактал + мексикор	25-30	51,9±2,2 ^{*1-7}	7,8±0,3 ^{*1-5,7}	3,8±0,2 ^{*1-6}

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$, цифра рядом со звездочкой указывает, по отношению к значению какой группы показатель достоверно отличается.

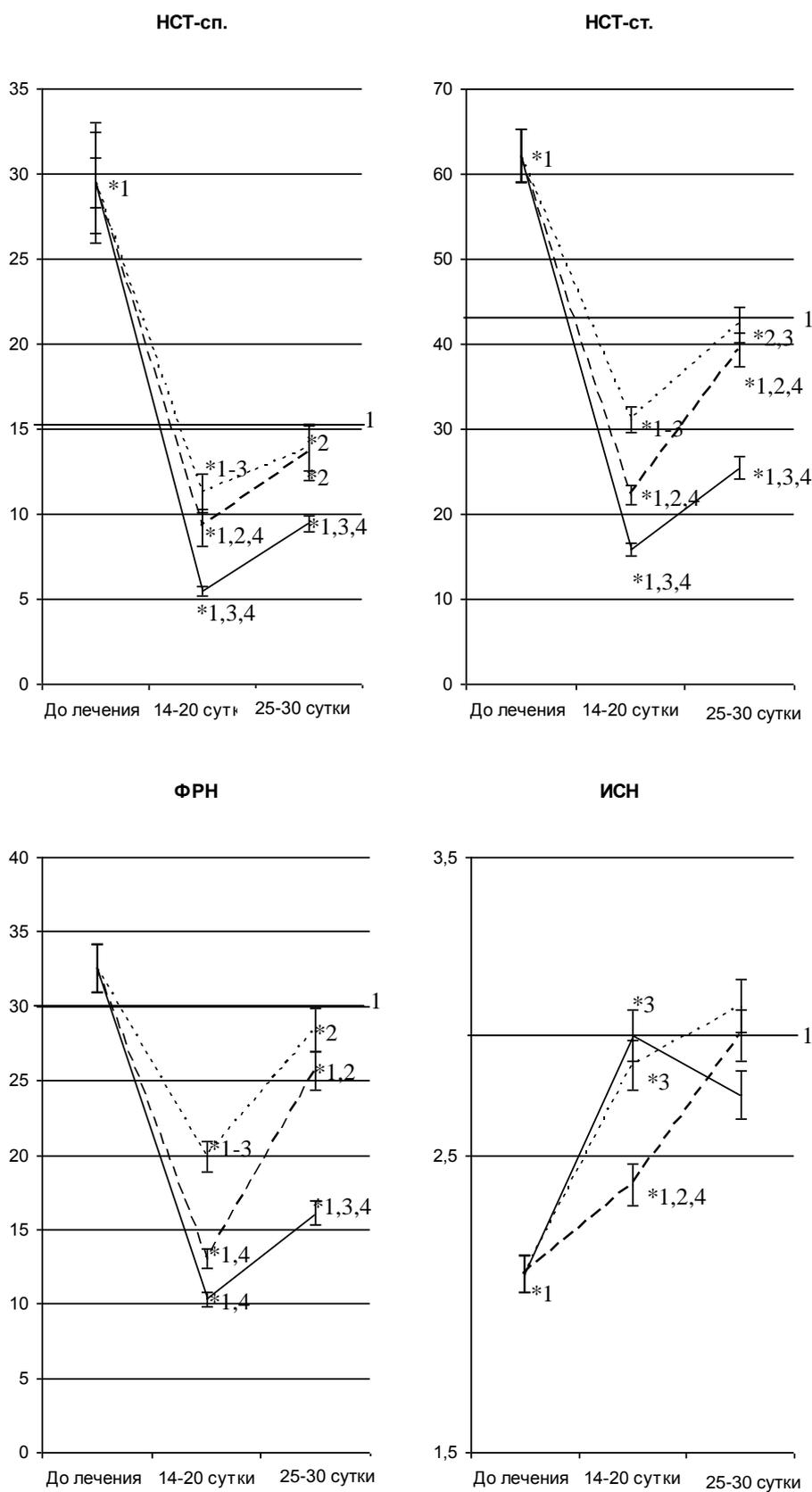


Рис. Изменение кислородзависимых механизмов активности нейтрофилов периферической крови у больных с осложненным течением панкреонекроза на фоне различных схем лечения.

Обозначения: 1. – горизонтальная линия – показатели здоровых доноров; 2. ———— – изменение показателей больных ОП на фоне традиционного лечения; 3. ———— – изменение показателей больных ОП на фоне сумамеда и эссенциале; 4. ———— – изменение показателей больных ОП на фоне абактал и мексикора.

мализующее действие на НСТ-сп. тест и ИСН проводимого комплексного лечения. Наиболее эффективной оказалась схема лечения, включавшая абактал и мексикор, так как только у пациентов этой группы выявлена нормализация всех изученных показателей кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови (рис.).

В 1 группе у 5 больных с острым небилиарным панкреатитом, которым проводили лапароскопическую санацию и дренирование брюшной полости, и 2 пациентов с острым билиарным панкреатитом, которым выполняли эндоскопическую холецистэктомию, в послеоперационном периоде развился инфильтрат, пальпируемый в эпигастральной области. Полное купирование инфильтрата в этой группе произошло на 27-28 день от начала заболевания. У 4 – к 14-20 суткам развились острые жидкостные образования сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки, 2 из которых патологию удалось разрешить при помощи перкутанного дренирования под УЗИ-контролем, а у 2 из-за преобладания тканевого компонента над жидкостным вынуждены были прибегнуть к минилапаротомии и минилюмботомии. Среднее количество койко-дней составило $34 \pm 3,2$ дня.

В группе больных, получавших сумамед и эссенциале, у 5 больных с небилиарным панкреатитом после лапароскопической санации и дренирования брюшной полости и у 1 больного с билиарным панкреатитом после эндоскопической холецистэктомии также наблюдалось развитие парапанкреатического инфильтрата, однако резорбция происходила быстрее – на 25-26 день. Подгруппа больных, у которых развились жидкостные скопления сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки аналогичным образом состояла из 4 пациентов, у 2 из которых удалось решить проблему дренированием под УЗИ-контролем, а у 2 других по той же причине, что и в предыдущей группе, пришлось прибегнуть к минилапаротомии и минилюмботомии. На фоне применения сумамеда и эссенциале наблюдалось более быстрое, по сравнению с группой больных, получавших традиционное лечение, купирование клинической симптоматики. Все пациенты выписаны на $29 \pm 1,3$ суток.

В группе больных, получавших абактал и мексикор, так же, как и во всех предыдущих группах, у 5-х после лапароскопической санации и дренирования брюшной полости и у 2 – после эндоскопической холецистэктомии развился парапанкреатический инфильтрат, но проводимое лечение купировало это патологическое состояние, в среднем, к 24-25 суткам. У 5 больных сформировались жидкостные образования сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки, одному из которых произвели дренирование под УЗИ-контролем, а у остальных были вынуждены прибегнуть к минилапаротомии. Выписку больных этой группы осуществляли на $27 \pm 2,3$ суток.

С патогенетической точки зрения результаты настоящего исследования можно объяснить следующим образом. Полиморфноядерные лейкоциты принимают участие в любых видах воспалительной реакции, включая и синдром системного воспалительного процесса, с позиций которого принято рассматривать острый панкреатит. Известно, что течение острого деструктивного панкреатита фазовое, и обнаруженное снижение функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов происходит на сроках перехода одной фазы в другую.

В отсутствие воспалительного процесса нейтрофилы в основном находятся в кровеносном русле, где составляют большую часть циркулирующих лейкоцитов, однако в ответ на воспалительный стимул происходит их быстрое и довольно часто массивное перераспределение в поврежденные ткани [9]. Развитие синдрома системного воспалительного ответа обусловлено выделением различными клетками, в том числе полиморфноядерными лейкоцитами, каскада простагландинов, лейкотриенов, цитокинов и т.д. От их нормального функционирования во многом зависят степень вовлечения в патологический процесс ткани поджелудочной железы, процессы инфицирования и развитие поздних гнойных осложнений панкреонекроза.

Основная задача гранулоцитов заключается в отграничении патогенного раздражителя, его уничтожении и элиминации, после чего воспаление заканчивается регенерацией и восстановлением гомеостаза [14]. Выявлен-

ные нами серьезные нарушения функции нейтрофилов при панкреонекрозе, характеризующиеся снижением фагоцитарной активности и гиперпродукцией кислородных радикалов в литературе обозначается как синдром "паралича" фагоцитов [4]. Такое состояние полиморфноядерных лейкоцитов наблюдается при многих патологических состояниях: при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, циррозе печени, термических ожогах, тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях, таким образом, обеспечивая не только первичную альтерацию, но и вторичные гнойные осложнения.

Реакции нейтрофилов сложны, и подавлять их могут самые разнообразные фармакологические препараты [1], кроме того, при развитии острого панкреатита наступает "паралич" нейтрофилов. В связи с этим используемые при панкреонекрозе препараты должны обладать не только прямыми антибактериальными эффектами для предотвращения вторичного инфицирования очагов некроза, но и оказывать положительное влияние на функцию нейтрофилов, а также на репаративные процессы в ткани поджелудочной железы.

Абактал в сочетании с мексикором и сумамед в сочетании с эссенциале обладали всеми перечисленными свойствами, но в различной степени выраженности, что получило прямое отражение на клинике течения заболевания. Менее выраженные фармакологические эффекты на функцию нейтрофилов у сочетания сумамед + эссенциале обусловлены способностью сумамеда, как и других макролидов, проникать внутрь фагоцита, а на фоне сниженной функции клетки это оказывается затруднительным [11]. С другой стороны, более низкую фармакологическую эффективность сумамеда можно объяснить его накоплением в клетке и дозированным, пролонгированным выделением в интерстиций. У абактала таких свойств нет, в связи с чем его эффекты, вероятнее всего, опосредованные и обеспечиваются прямыми "быстрыми" антибактериальными эффектами, так как этот препарат в большей степени накапливается в ткани поджелудочной железы, а синдром "паралича" фагоцитов может развиваться на фоне большого количества микробных тел [11].

И эссенциале, и мексикор оказывают прямые положительные эффекты на функцию нейтрофилов, снижая кислородзависимую активность путем стабилизации мембраны гранулоцита и затруднения выделения кислородного анион-радикала, кроме того, эти препараты стимулируют процессы репарации и регенерации. Эссенциале является универсальным донатором жизненно важных фосфолипидов, которые клетка использует для синтеза мембраны, то есть поставляет незаменимый строительный материал, являясь самостоятельно объектом для атаки активных форм кислорода, а мексикор тормозит перекисное окисление липидов и повышает активность антиоксидантной системы за счет активирования энергосинтезирующей функции митохондрий [3]. По-видимому, более широкий спектр фармакологических эффектов мексикора также может быть причиной большей эффективности второй комбинации препаратов.

Основными функциями нейтрофилов в организме являются фагоцитоз и кислородзависимый киллинг. При остром панкреатите в условиях системного воспалительного ответа снижается их фагоцитарная активность, в связи с чем наблюдается угнетение неспецифической резистентности организма, что приводит к перенапряжению иммунной системы и развитию вторичного иммунодефицита, на фоне которых происходит инфицирование очагов панкреонекроза и развитие гнойных осложнений. Чрезмерное повышение кислородзависимой активности полиморфноядерных лейкоцитов оказывает прямое повреждающее действие на ткань поджелудочной железы, так как усиливает процессы перекисного окисления липидов, приводя к расширению зон некроза. В связи с этим необходимо использование средств, обладающих не только антибактериальным действием, но и нормализующим функцию нейтрофилов. Выявлено, что комбинации препаратов сумамед + эссенциале и абактал + мексикор обладают указанными фармакологическими эффектами. Применение данных препаратов открывает новые перспективы в лечении тяжелых, осложненных форм панкреонекроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анишева Т.Н., Конопля Н.А., Локтионов А.Л., Сычов М.Д.* Иммунокорректирующие эффекты препаратов нуклеиновых кислот при экспериментальном остром панкреатите // Курский науч.-практич. вестн. "Человек и его здоровье". – 2005. – № 2. – С.55–64.
2. *Гублер Е.В., Генкин А.А.* Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
3. *Иванов Ю.В.* Эффективность мексидола при остром панкреатите // Клинич. медицина. – 2002. – № 9. – С. 44–46.
4. *Коен С., Уорд П.А., Мак-Класки Р.Т.* Механизмы иммунопатологии. – М.: Медицина, 1983. – 397 с.
5. *Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Бротвейн А.Т. и др.* Лечение больных панкреонекрозом // Хирургия. – 2004. – № 12. – С. 22–27.
6. *Медведев А.Н.* Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
7. *Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Канищев Ю.В.* Хирургические и эндоскопические методы лечения заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки и их клинико-анатомическое обоснование. – Курск, 2005. – 143 с.
8. *Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др.* Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 9. – С. 35–41.
9. *Тотоян А.А.* Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2000. – Ч. 1. – 231 с.
10. *Трухан Д.И., Полуэктов В.Л.* Иммунный и неиммунный варианты острого панкреатита // Вестник хирургии. – 2000. – Т. 159, № 1. – С. 17–20.
11. *Чуева Т.В., Хмелевская Ю.В., Конопля А.И. и др.* Применение макролидов и фторхинолонов для коррекции нарушений иммунитета при экспериментальном панкреатите // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 12. – С. 62.
12. *Шабанов В.В.* Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита // Вестн. Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 9. – С. 44–47.
13. *Щербаков В.И.* Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лабораторное дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.
14. *Hall S.E., Savill J.S., Henson P.M. et al.* Apoptotic neutrophils are phagocytosed by fibroblasts with participation of the fibroblast vitronectin receptor and involvement of a mannose/fucose-specific lectin // J. Immunol. – 1997. – N 153. – P. 3218–3227.