

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ФІБРО МАКС ТЕСТУ У ХВОРИХ
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ПІД
ВПЛИВОМ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АНТРАЛЬ

Н.В. Харченко, І.Я. Лопух, В.М. Стукало

Національна медична академія післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика (Київ)

В статті наведені сучасні дані про поширення і патогенетичні механізми формування неалкогольної жирової хвороби печінки, акцентована увага на актуальності проблеми. Представлено аналіз динаміки клінічних, біохімічних і інструментальних показників у обстежених хворих під впливом лікування препаратом Антраль.

FIBRO MAX TEST CHANGES IN PATIENTS WITH
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE UNDER THE
INFLUENCE OF ANTRAL

N.V. Khachhenko, I.Y. Lopukh, V.M. Stukalo

National medical academy of postgraduate education named
after P. L. Shupyk (Kiev)

The article presents data about the distribution and pathogenetic mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. Attention is accentuated on the urgency of problem. The dynamic analyses of clinical, biochemical and instrumental parameters are presented in examined patients under the influence of treatment by Antral.

УДК 616.37-002-085.355-036.8

Клиническая эффективность лечения атак
хронического панкреатита

С.С. Чубенко, А.И. Дядык, Д.С. Чубенко,

В.О. Гайдуков, И.И. Здоховская, Н.В. Мальцева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Хронический панкреатит (ХП) – серьезная междисциплинарная проблема клинической терапии и хирургии. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении ХП, он по-прежнему приводит к тяжелым осложнениям и в ряде случаев

заканчивается летально. Распространенность ХП варьирует от 0,4 до 5,0% [1, 2]. ХП довольно часто является исходом острого панкреатита, переход которого в хроническую стадию происходит в результате нарушения протоковой проходимости (стеноз, камни, псевдокисты) и фиброзирующего процесса в поджелудочной железе [3].

ХП – полиэтиологическое заболевание, для его развития требуется одновременное воздействие комплекса причин. Таковыми являются внешние токсины (алкоголь, табакокурение), метаболические изменения, иммуноопосредованные факторы, врожденная и приобретенная стриктура панкреатического протока и другие. Одни из них способствуют реализации патогенетических механизмов заболевания, другие вызывают непосредственное повреждение поджелудочной железы (ПЖ), воздействуя на несколько патогенетических звеньев, например курение и употребление алкоголя. Существенный вклад в современное понимание патогенеза ХП внесло открытие генов наследственного панкреатита [1, 2].

Ведущее значение в развитии ХП имеет воздействие факторов, способствующих внутрипанкреатической активации панкреатических ферментов, следствием чего являются аутолиз и воспаление ткани ПЖ.

В настоящее время имеются многочисленные данные о роли и значении оксидативного стресса в развитии и прогрессировании ряда патологических процессов, в том числе острого и хронического панкреатита. Оксидативный стресс – это дисбаланс прооксидантов и антиоксидантов. Соответственно, его развитие инициируется либо недостатком антиоксидантов, либо избыточным поступлением и/или образованием прооксидантных субстратов. Изучение дополнительных показателей антиоксидантного и прооксидантного статуса у больных ХП выявило ряд неоспоримых фактов, подтверждающих наличие оксидативного стресса у данной категории больных, независимо от управляемых внешних факторов. Показатели тиоловой группы антиоксидантов (гомоцистеин, цистеинилглицин и глутатион) и неферментной антиоксидантной системы (железосвязывающая способность сыворотки) значительно снижены у больных ХП, тогда как уровень протеин-карбонила (продукт оксидативного повреждения

белка; биомаркер, отражающий уровень оксидативного стресса) и тиобарбитуровой кислоты. Ряд авторов указывают на ведущую роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в возникновении и развитии ХП. Рассматривая роль ПОЛ в патогенезе тяжелых воспалительных процессов, в том числе ХП, важно подчеркнуть избыточную продукцию цитокинов, среди которых наибольшее значение имеют ИЛ-1b,-6,-8,-12 и ФНО-а [4, 5]. Таким образом, роль оксидативного стресса в патогенезе ХП очевидна, при этом важно знать дисбаланс какого звена (избыток прооксидантов, недостаток антиоксидантов) приводит к подобным изменениям [6, 7].

Непосредственно деструкция ткани ПЖ осуществляется активными формами кислорода и оксидом азота (NO), их продукция находится под влиянием ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,-6,-8, и ФНО-а, ФАТ). Повреждение панкреатической ткани сопровождается изменением ее антигенных свойств и служит триггерным механизмом запуска иммунных процессов [8]. Цитокины стимулируют хемотаксическую, адгезивную, фагоцитарную, цитотоксическую активность, способствуя на ранних стадиях патологического процесса нарушению микроциркуляции, развитию гиперемии и отека, формированию лейкоцитарного инфильтрата и некробиотических реакций [4]. В более поздние периоды под влиянием цитокинов поврежденные клетки фагоцитируются, деструктивный материал утилизируется и запускаются процессы восстановления [1, 3].

Противовоспалительный ИЛ-4 ограничивает распространенность и интенсивность воспаления, ингибирует синтез макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b,-6,-8,-12 и ФНО-а), образование активных метаболитов кислорода, азота. ИЛ-10, мощный противовоспалительный цитокин, ограничивает тяжесть острого панкреатита и снижает выделение ТРФ-б, контролирует фазу регенерации, уменьшает фиброз и атрофию. Детальное изучение эффектов цитокинов может являться базой для разработки медикаментов для лечения острого и хронического панкреатита [2].

При изучении цитокинового статуса при ХП на фоне дефицита антиоксидантов, в частности селена, было выявлено, что на ранних стадиях и пике обострения ХП преобладало повышение концентрации ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-g, ФНО-а [2].

Замечено, что содержание ИЛ-18 и глутатионпероксидазы в сыворотке крови при ХП непосредственно коррелирует с тяжестью панкреатита. Некоторыми авторами они рассматриваются вместе с ИЛ-18 как прогностические факторы течения панкреатита. Выявлена тесная корреляция между уровнем ИЛ-18 и содержанием глутатионпероксидазы, глутатионпероксидазы и селена, селена и ИЛ-18. Назначение препаратов селена снижает концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ФНО-а, интерферона- γ и оксида азота, отмечается редукция активности iNOS [1].

Недостаток антиоксидантов, а именно селена, считается не менее важным аспектом развития не только ХП, но и ряда неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Оценивая обеспеченность организма человека селеном, следует учитывать, что его ассимиляция и ретенция могут быть резко снижены при некоторых патологических состояниях: при язве желудка, гепатите (в т. ч. алкогольного происхождения), циррозе печени, муковисцидозе, кистозном фиброзе, целиакии, синдроме укороченной кишки [1]. Даже на фоне нормального поступления селена с диетой может развиваться нарушение его статуса из-за неэффективности функционирования механизмов утилизации или абсорбции селена. Особенно это касается больных ХП из-за дефицита пищеварительных ферментов и неусваиваемости ряда нутриентов, с преобладающей алкогольной этиологией заболевания, сопровождающейся резким дефицитом антиоксидантов.

Исследование биохимических параметров антиоксидантной защиты при ХП (содержание цинка, селена, глутатионпероксидазы в плазме и эритроцитах, витаминов А и Е) выявило более значительное снижение уровней селена, витаминов А, Е, и глутатионпероксидазы, чем в здоровой популяции, в отличие от С-реактивного протеина и меди, уровни которых значительно превышали аналогичные показатели здоровых добровольцев [3].

Исследования содержания селена в сыворотке крови, соке поджелудочной железы при ХП проводили в конце прошлого века и в 2000-2005 годах. Независимо от этиологии ХП у 41% больных отмечается снижение уровня селена в сыворотке крови, а при развитии сахарного диабета этот показатель увеличивается

еще на 12%. Исследование содержания селена в соке ПЖ с целью подтверждения роли селена как специфического «протективного» фактора для ПЖ не подтвердило это предположение ввиду отсутствия достоверного различия в концентрации селена в соке поджелудочной железы между здоровыми людьми и больными ХП. Это доказывает его роль скорее как «системного» антиоксиданта, нежели как локального протективного фактора [6].

Терапия ХП является достаточно трудной задачей. Основная причина неудовлетворительного лечения – продолжающийся болевой синдром. Как известно, боль является одним из ведущих симптомов ХП, этот клинический признак преобладает над другими по уровню отрицательного влияния на качество жизни, функциональную и социальную активность, при этом механизм боли остается до конца не изученным [3]. Бесспорным утверждением является ее многофакторная природа. Это объясняет в ряде случаев неэффективность парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств, в результате чего в конечном итоге требуется введение опиоидов.

Идея использования антиоксидантов в комплексном лечении ХП, особенно его болевой формы, была предложена после применения ингибитора ксантиноксидазы – аллопуринола, ранее используемого при нарушениях обмена мочевой кислоты, для терапии ХП. Достоверно известно, что аллопуринол, ингибируя ксантиноксидазу, снижает содержание свободных радикалов и активных форм кислорода в крови. Его дополнительное назначение в стандартной схеме терапии ХП показало статистически достоверное снижение болевого синдрома.

Работ, посвященных применению селенсодержащих антиоксидантов при лечении хронического панкреатита, особенно его болевой формы, явно недостаточно.

На фармацевтическом рынке препараты содержащие селен представлены в основном в органических формах – селенметионина и селенцистеина.

Селеназа (селенит натрия) содержит неорганическую форму селена, внутривенное или внутримышечное введение позволяет быстро проявлять антиоксидантное действие, что важно для лечения атак хронического панкреатита с болевым синдромом.

Целью работы явилось повышение эффективности лечения атак панкреатита.

Задачи: изучить клиническую эффективность парентерального введения селеназы при купировании болевого синдрома в сочетании с комплексным лечением, оценить переносимость препарата.

Под наблюдением было 40 больных, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении в 2011 году по поводу атак ХП. Из них мужчин было 62%, женщин – 59%. Средний возраст составлял (51,5±5,2) лет.

Длительность анамнеза составила (9,6±3,4) года. Постхолецистэктомический синдром был у 50% наблюдаемых больных, желчнокаменная болезнь выявлена у 10% больных, сахарный диабет второго типа был у 20% наблюдаемых, клиника гастроэзофагеальной рефлюксной болезни была у 10% больных.

Наблюдаемые больные были рандомизированы на две группы по 20 человек. В первую вошли лица в лечебный комплекс которых включали внутривенное введение 10 мл селеназы, а во вторую вошли больные, которых лечили без ее применения.

Больные были обследованы с применением клинических, лабораторных, биохимических, иммунологических, ультразвукового, эндоскопического методов обследования.

Для диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ применялся метод определения уровня эластазы –1 в кале.

Все больные предъявляли жалобы на длительные приступообразные боли в эпигастрии, левом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, боли иррадировали в спину и носили опоясывающий характер. У 15% больных отмечалась рвота, не приносящая облегчения. Динамика болевого синдрома служила критерием клинической эффективности лечения.

В комплекс лечения включали диетотерапию, щелочное питье, ингибиторы протонной помпы, спазмолитики (предпочтение отдавали селективным миотропным), холинолитики, ферментные препараты, аналгетики, противовоспалительные, антигомотоксические (момордика композитум).

При экскреторной недостаточности предпочтение отдавали минимикросферическим ферментам (креон). В лечебный

медикаментозный комплекс включались препараты для коррекции сопутствующей патологии.

Сравнительный анализ динамики болевого синдрома в группах показал, что у больных первой группы, которым вводили селеназу внутривенно от 5 до 10 раз (в зависимости от материальных возможностей и динамики болевого синдрома) болевой синдром уменьшался с 3-4 дня лечения ($4,2 \pm 1,6$). У лиц второй группы этот показатель составил ($10,4 \pm 2,1$) дня. Это позволило у больных первой группы сократить количество препаратов, употребляемых для купирования болей, расширить диету, повысить качество жизни.

Выводы.

1. Включение парентерального введения селеназы для купирования болевого синдрома при атаках хронического панкреатита повышает эффективность лечения.

2. Введение селеназы хорошо переносится больными и побочных эффектов не отмечается.

1. Гастроэнтерология : национальное руководство / под ред. *В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной*. – М. : ГЭОТАР – Медицина, 2008. – 704 с.
2. Обоснование новых подходов и комплексной патогенетической терапии больных хроническим панкреатитом / *Л.Б. Лазебник, Л.В. Винокурова, Е.А. Дубцова [и др.]* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 7. – С. 3–6.
3. *Передерий В.Т.* Практическая гастроэнтерология : руководство для врачей / *В.Т. Передерий, С.М. Ткач*. – Винница : СПД Коштелянов А.И., 2011. – 776 с.
4. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis / *De las Heras Castano G., Garcia de la Paz A., M.D. Fernandez [et al.]* // Rev. Esp. Enferm. Dig.– 2000.– Vol. 92. – P. 375–85.
5. *McCloy R.* Chronic pancreatitis at Manchester, UK. Focus on antioxidant therapy / *R. McCloy* // Digestion. – 1998. – Vol. 59, suppl. 4. – P. 36–48.

6. *Фадеенко Г.Д.* Селеносодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом / *Г.Д. Фадеенко, К.Ю. Дубров* // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №5. – С. 69–75.
7. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status / *Caroline S. Broome, Francis Mc Ardle, Janet A.M. Kyle [et al.]* // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 80. – P. 154–62.
8. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis / *P. Bhardwaj, S. Thareja, S. Prakash [et al.]* // Trop. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 25. – P. 69–72.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АТАК ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

С.С. Чубенко, О.І. Дядик, Д.С. Чубенко, В.О. Гайдуков,
І.І. Здиховська, Н.В. Мальцева

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
Лікування больового синдрому при атаках хронічного панкреатиту є однією з основних задач.

В роботі показана значна клінічна ефективність включення в терапевтичний комплекс лікування парентерального антиоксиданту, що містить селен - селенази. Це дозволяє скоротити терміни досягнення протибольового ефекту (4,2 порівняно з 10,4 днів).

CLINICAL EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS ATTACKS

SS Chubenko, AI Dyadyk, DS Chubenko, VO Gaidukov,
II Zdihovskaya, NV Maltseva

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky
Treatment of pain syndrome in the attacks of chronic pancreatitis is one of the main tasks.

The work shows a significant clinical effectiveness of inclusion in the therapeutic complex treatment of parenteral antioxidant that contains selenium - selenaza. It allows reducing terms of achieving analgesic effect (4.2 compared with 10.4 days).