

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

УДК 616.37-002-036.11-008.9:615.272.6

**РЕВТОВИЧ
МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ**

**ИНГИБИТОРЫ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ И ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

14.00.27 - хирургия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Минск - 2004

Работа выполнена в Белорусском государственном медицинском университете

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 Белорусского государственного медицинского университета
Леонович С.И.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии и топографической анатомии Белорусской медицинской академии последипломного образования **Рылюк А.Ф.**

доктор медицинских наук, профессор, Главный хирург врачебно-санитарной службы Белорусской железной дороги **Тарун К.Н.**

Оппонирующая организация: **Витебский государственный медицинский университет**

Защита состоится “_____” _____ 2004 года в _____ часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.15.03 "Хирургия, анестезиология и реаниматология, урология" Белорусской медицинской академии последипломного образования по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3 (тел. 2329455)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Автореферат разослан “_____” _____ 2004 года.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор

В.В. Курек

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

УДК 616.37-002-036.11-008.9:615.272.6

**РЕВТОВИЧ
МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ**

**ИНГИБИТОРЫ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ И ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

14.00.27 - хирургия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Минск - 2004

Работа выполнена в Белорусском государственном медицинском университете

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 Белорусского государственного медицинского университета
Леонович С.И.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии и топографической анатомии Белорусской медицинской академии последипломного образования **Рылюк А.Ф.**

доктор медицинских наук, профессор, Главный хирург врачебно-санитарной службы Белорусской железной дороги **Тарун К.Н.**

Оппонирующая организация: **Витебский государственный медицинский университет**

Защита состоится “_____” _____ 2004 года в _____ часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.15.03 "Хирургия, анестезиология и реаниматология, урология" Белорусской медицинской академии последипломного образования по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3 (тел. 2329455)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Автореферат разослан “_____” _____ 2004 года.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор

В.В. Курек

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Проблема острого панкреатита (ОП) остается актуальной в связи с увеличением числа больных и неудовлетворительными результатами лечения этой патологии (В.Г. Владимиров и др., 1986; В.Н. Лекторов, 1995; А.Д. Толстой и др., 1999; J.G. Renner, 1985). За последние 20-30 лет практически полностью отсутствует положительная динамика в показателях летальности от ОП (А.В. Шотт, 1999; Р.В. Вашетко и др., 2000; A.N. Kingsnorth et al., 1995; P.G. Lankisch et al., 1996; K. Takeda et al., 1996). Наряду с увеличением количества больных в 10-70% случаев наблюдается переход ОП в хроническую форму (С.А. Шалимов и др., 1990), частота рецидивов после острых приступов составляет 40-60% (И.Н. Гришин и др., 1993; С.И. Леонович, 1995).

По мнению ряда исследователей неудачи в лечении ОП, особенно его деструктивных форм, могут быть связаны с недостаточным знанием патогенеза этого заболевания (В.И. Рябов и др., 1980; В.С. Савельев и др., 1983; A. Lumsden et al., 1990). Традиционные теории патогенеза ОП не дают ответа на вопросы о факторах, определяющих возникновение системных осложнений ОП. Общепризнанная аутодигестивная теория Г.Хиари (1896г.), объясняя механизмы локального повреждения поджелудочной железы, оставляет за рамками системные проявления заболевания.

Клинические и экспериментальные исследования последних лет продемонстрировали, что в возникновении экстрапанкреатических органных повреждений большая роль принадлежит синдрому системного воспалительного ответа. В его основе лежат эффекты ряда биологически активных веществ, вырабатываемых иммунокомпетентными клетками в ответ на абактериальную деструкцию поджелудочной железы (ПЖ). Большое значение при этом придается продукции провоспалительных цитокинов (М.И. Кузин, 2000; J. Norman, 1998; R. Makhija et al., 2002), которые, являясь медиаторами воспаления, способствуют повреждению различных органов и тканей. Немаловажным для развития как локальных, так и системных проявлений заболевания является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (В.Г. Владимиров и др., 1986; Н.В. Дубинский, 1991; Р.Б. Мумладзе и др., 1997; Е.В. Баранов, 2000; K. Tsai et al., 1998).

Современная комплексная консервативная терапия ОП является основой лечебной программы. Она направлена главным образом на предупреждение и лечение местных постнекротических осложнений (С.И. Леонович, 1981; В.С. Савельев и др., 1983; И.Н. Гришин и др., 1993; И.Ф. Сырбу и др., 1993; D.C. Wyncoll, 1999). При этом пути и способы профилактики системных осложнений недостаточно представлены в данной лечебной программе. Исследовательские работы, посвященные блокаде продукции провоспалительных цитокинов при ОП, носят в основном экспериментальный характер (J. Norman, 1998; R. Makhija et al., 2002), а клинические материалы свидетельствуют лишь о недостаточной эффективности предложенных для этой цели препаратов (J.S. Guice et al., 1991; A.N. Kingsnorth, 1997; C.J. McKay

et al., 1997). Между тем, именно на долю экстрапанкреатических осложнений, приводящих к полиорганной недостаточности, приходится 50% всех летальных исходов при ОП (E. Deitch, 1992; A.N. Kingsnorth, 1995; A. Nathens et al., 1996).

При увеличивающейся в последние годы роли консервативного ведения больных ОП своевременная объективная оценка тяжести процесса необходима для выбора адекватного уровня лечения. Предложенные для этих целей многопараметрические системы громоздки и не позволяют быстро отвечать на поставленные вопросы (J.H. Ranson et al., 1976; N. Agarwal et al., 1991), а используемые в них показатели не удобны для повседневной практики (А.Н. Щербюк, 1991; П.А. Иванов и др., 1992; N. Agarwal et al., 1991; С. Wilson et al., 1991; L. Rebeneck et al., 1993). В связи с этим требуется дальнейшее изучение иммунологических и биохимических сдвигов, возникающих при ОП, с одной стороны для разработки способов своевременного определения тяжести и прогноза течения процесса. С другой стороны - для выявления критериев, позволяющих документировать эффективность лечения и полноту выздоровления пациента. Последнее особенно важно в целях профилактики перехода ОП в хронический. Таким образом, разработка вопросов патогенеза ОП, поиск более эффективных вариантов патогенетической консервативной терапии, в том числе позволяющей влиять на продукцию провоспалительных цитокинов и ПОЛ, выявление показателей для объективной оценки тяжести течения процесса и определения полноты выздоровления больных являются перспективными направлениями улучшения результатов лечения ОП и требуют дальнейшего изучения.

Связь диссертации с крупными научными программами. Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Белорусского государственного медицинского университета в рамках следующих тем: “Разработка новых методов хирургического лечения заболеваний органов пищеварения” (№ гос. регистрации в ЦГР НИОКР 1996260) и “Разработка новых методов диагностики и хирургического лечения заболеваний органов грудной клетки и брюшной полости” (№ гос. регистрации в ЦГР НИОКР 20031739 от 16.07.2003г.).

Цель и задачи исследования. *Цель исследования:* разработать пути воздействия на продукцию провоспалительных цитокинов и активность перекисного окисления липидов для улучшения результатов лечения острого панкреатита.

Задачи исследования:

1. Выяснить выраженность продукции провоспалительных цитокинов и активность перекисного окисления липидов при деструктивных формах острого панкреатита.
2. Выявить диагностическое значение провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-8, показателей перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид) и антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза)

для оценки степени деструктивных изменений в поджелудочной железе и эффективности проводимого лечения.

3. Определить ингибирующее влияние октреотида на продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-8 и активность перекисного окисления липидов при остром панкреатите.
4. Сравнить ингибирующее действие октреотида на продукцию провоспалительных цитокинов и перекисное окисление липидов с аналогичным действием пентоксифиллина, овомина и их совместного влияния на эти процессы при остром панкреатите.
5. Определить наиболее эффективное ингибирующее воздействие на продукцию провоспалительных цитокинов и перекисное окисление липидов при остром панкреатите и разработать рекомендации по улучшению результатов лечения этого заболевания.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования явились 320 больных различными формами острого панкреатита.

Предмет исследования: влияние различных лекарственных препаратов на продукцию провоспалительных цитокинов и ПОЛ у больных острым панкреатитом с целью купирования местного воспалительно-деструктивного процесса в ПЖ и предотвращения системных осложнений заболевания.

Методология и методы проведенного исследования. Для реализации цели и задач работы проведено экспериментальное и клиническое исследования. При этом использованы: клинический, биохимический, иммунологический, гистологический и статистический методы исследования.

Научная новизна и значимость полученных результатов:

1. Выявлено антицитокиновое действие октреотида, заключающееся в подавлении продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-8, ФНО- α как в эксперименте *in vitro*, так и у больных острым панкреатитом.
2. Клинически обоснована целесообразность воздействия на продукцию провоспалительных цитокинов и перекисное окисление липидов при остром панкреатите для снижения летальности, уменьшения количества вынужденных операций, предупреждения последующих рецидивов заболевания путем применения октреотида, пентоксифиллина и ингибиторов протеаз с полиглюкин-новокаиновой смесью.
3. Выявлено диагностическое значение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-8), показателя перекисного окисления липидов - малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталазы) для оценки тяжести процесса, динамики течения, эффективности лечения и разрешения процесса.
4. Предложен коэффициент содержания ИЛ-1 α , отражающий отношение цитокина в сыворотке крови к его содержанию в перитонеальном экссудате, и выявлено его значение в оценке деструктивных процессов в поджелудочной железе.

5. Установлено значение уровня малонового диальдегида и активности каталазы в гемолизатах крови для определения полноты выздоровления больного острым панкреатитом.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Применение препаратов с антицитокиновой и антиоксидантной активностью является одним из компонентов иммунокорректирующей терапии у больных ОП в ранние сроки заболевания и позволяет снизить общую летальность и количество рецидивов панкреатита.

2. Определение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α и ФНО- α в сыворотке целесообразно для уточнения диагноза, объективной оценки тяжести состояния больных ОП и определения фазы развития заболевания.

3. Определение коэффициента содержания ИЛ-1 α , представляющего собой отношение концентрации его в сыворотке крови к концентрации в перитонеальном экссудате, позволяет оценить выраженность деструктивных изменений в ПЖ и их динамику в процессе лечения.

4. Обоснована целесообразность оценки состояния оксидантного статуса по уровню малонового диальдегида и активности каталазы для решения вопроса о полноте выздоровления пациента после перенесенного острого приступа и о достаточности лечебных мероприятий.

Практические предложения и рекомендации диссертационной работы внедрены в отделение экстренной хирургии 10-й клинической больницы г. Минска. Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе на 1-й кафедре хирургических болезней БГМУ. Результаты и выводы проведенных исследований могут служить методическими рекомендациями по проведению эффективной антицитокиновой терапии в комплексном лечении больных ОП, а также для оценки качества проведенного лечения.

Экономическая значимость полученных результатов. Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволило сократить число рецидивов заболевания и получить в связи с этим экономический эффект в 10201471 белорусских рублей.

Определяя экономическую эффективность необходимо учитывать, что октреотид обладает способностью одновременно воздействовать как на цитокиновый каскад, так и на ПОЛ, что исключает необходимость назначения антицитокиновых и антиоксидантных препаратов в отдельности, за счет сочетания этих свойств в одном препарате. Эти затраты трудно поддаются количественному учету, хотя и составляют значительные финансовые расходы.

Оценка тяжести ОП с использованием одного параметра ИЛ-1 α не требует выполнения больших лабораторных исследований с определением многих лабораторных показателей (как это требуется, например, в использованной нами системе Краснорогова В.Б. и соавт. (1991)), что позволит получить экономический эффект 133100 белорусских рублей на каждые 100 лабораторных исследований.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Системный уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α и ФНО- α имеет значение в определении тяжести течения острого панкреатита и в оценке эффективности проводимого лечения.
2. Значение соотношений содержания ИЛ-1 α в сыворотке крови к содержанию его в перитонеальном экссудате позволяют оценить тяжесть морфологических изменений в поджелудочной железе и динамику течения острого панкреатита.
3. Октреотид обладает антицитокиновым и антиоксидантным действием при остром панкреатите.
4. Комбинация октреотида, пентоксифиллина и овомина приводит к потенцированию антицитокинового действия этих препаратов на продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-8.
5. Для уменьшения количества вынужденных операций, снижения летальности и предупреждения последующих рецидивов при остром панкреатите следует включать в комплексное лечение октреотид, пентоксифиллин и ингибиторы протеаз с полиглюкин-новокаиновой смесью.
6. Определение уровня малонового диальдегида и активности каталазы у больных острым панкреатитом позволяет документировать полноту выздоровления.

Личный вклад соискателя. Работа выполнена на кафедре хирургических болезней №1 Белорусского государственного медицинского университета, на базе отделения экстренной хирургии 10-ой городской клинической больницы г. Минска. Планирование и осуществление всех этапов исследования, сбор сведений о пациентах, обработка материала, анализ и интерпретация, формулирование выводов и практических рекомендаций проведены автором лично. Автор принимал участие в обследовании, лечении, наблюдении, а также операциях большинства пациентов, данные о которых внесены в диссертационную работу. Определение показателей перекисного окисления липидов выполнено в лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ автором совместно с научными сотрудниками к.м.н. В.Н. Чумаковым и В.Г. Бескровной. Определение иммунологических показателей - цитокины, иммуноглобулины - проводилось автором совместно с доцентом, к.м.н. Л.Г. Борткевич на базе иммунологической лаборатории санатория «Белорусочка». Экспериментальный раздел работы выполнен автором совместно с доцентом Л.Г. Борткевич и научным сотрудником В.Ф. Мыслицким в лаборатории иммунодиагностики и иммунотерапии НИИ гематологии и переливания крови Республики Беларусь. Исследования биохимических и гематологических показателей проводилось в лабораториях 10-ой городской клинической больницы г. Минска. Морфологические исследования проведены на кафедре клинической и лабораторной диагностики БелМАПО совместно с доцентом, к.м.н. Ю.И. Роговым.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на: XII съезде хирургов Республики Беларусь (20-24 мая 2002г., г. Минск); Международной научно-практической конференции «Неотложная медицина на рубеже третьего тысячелетия (30-31 января 2003 года, г. Гомель), 35-й Встрече Европейского Панкреатологического Клуба (18-22 июня 2003г., г. Ливерпуль), VII Всероссийском научном Форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (23-26 июня 2003г., г. Санкт-Петербург), VIII Республиканской научно-технической конференции студентов и аспирантов «НИРС-2003» (9-10 декабря 2003г., г. Минск), научно-практической конференции, посвященной 25-летию городской клинической больницы скорой медицинской помощи «Стратегия развития экстренной медицинской помощи» (декабрь 2003г., г. Минск), Республиканском семинаре «Достижения гастроэнтерологии - в практику» (25-26 февраля 2004г., г. Минск).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 22 научные работы с общим количеством страниц 47, в том числе в рецензируемых журналах 12, в сборниках научных трудов - 1, в материалах конференций - 4, тезисов к докладам - 5.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа написана на русском языке, изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения и практических рекомендаций, списка использованных источников (всего 313, из них иностранных - 190) и приложения. Основные положения диссертации, исключая таблицы, рисунки и библиографию, изложены на 71 странице. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами и 16 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных в работе задач проведено экспериментальное и клиническое исследования. В экспериментальной части исследования изучена продукция провоспалительных цитокинов интерлейкинов-1 α и 8 (ИЛ-1 α , ИЛ-8) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в супернатантах культуры клеток цельной крови больных ОП при добавлении в неё октреотида, пентоксифиллина, их комбинации и овомина. Выбор именно этой модели был обусловлен сложностями интерпретации системного уровня цитокинов *in vivo* как в эксперименте, так и в клинике из-за нестойкости многих из них в сыворотке и присутствия в кровотоке циркулирующих ингибиторов (С.А. McIntyre, 1992). Доза препарата рассчитывалась с учетом среднего значения объема циркулирующей крови (5000мл) и терапевтической дозы препарата в расчёте на мл крови. Различные дозы препаратов вводились в культуральную среду RPMI-1640 (Serva, США), куда в последующем добавлялась кровь больных. Образцы крови были получены от 5 больных ОП до начала лечения, прогностический балл тяжести которых по Краснорогову В.Б. при поступлении составил $4,0 \pm 0,7$. В зависимости от дозы использованных препаратов выполнено V серий эксперимента *in vitro* (табл. 1).

Таблица 1

Дозы использованных препаратов в различных сериях эксперимента

Серия	Доза препарата			
	Октреотид	Пентокси- филлин	Комбинация октреотида и пентоксифиллина	Овомин
I серия	20 нг	20 мкг	20 нг+20 мкг	20 Ед
II серия	10 нг	10 мкг	10 нг +10 мкг	10 Ед
III серия	5 нг	5 мкг	5 нг +5 мкг	5 Ед
IV серия	2,5 нг	2,5 мкг	2,5 нг +2,5 мкг	2,5 Ед
V серия	40 нг	-	-	-

Примечание: V серия выполнена только с октреотидом. Дозы препаратов рассчитаны на мл.

Полученные после культивирования супернатанты замораживали при температуре -18°C и размораживали непосредственно перед тестированием. Характер влияния препаратов на продукцию цитокинов оценивали по сравнению со спонтанной их продукцией интактными клетками крови больных - отрицательный контроль. В качестве заведомо положительного контроля использовали продукцию цитокинов, стимулированную липополисахаридом (ЛПС; *Escherichia coli* O111:B4 - 5мкг/мл) - 2 серии для каждого больного.

В клинической части работы проанализированы результаты обследования и лечения 320 больных ОП, находившихся на лечении в отделении экстренной хирургии 10 ГКБ г. Минска в период с 1997 по 2003г.г. Мужчин было - 218 (68%), женщин - 102 (32%), в возрасте от 19 до 85 лет. Преобладали лица трудоспособного возраста (88,5%). Всем больным проводились клинические, эндоскопические и ультразвуковые исследования. Оценка тяжести состояния пациента при поступлении и прогноз дальнейшего развития заболевания определяли по развернутой прогностической схеме В.Б. Красногорова и соавт. (1999). Согласно этой схеме в зависимости от суммы баллов прогноза выделяют “потенциально легкий” панкреатит (0-1 балла), от 1 до 2- “потенциально тяжелый”; от 2 до 6 и выше - тяжелый панкреатит с плохим прогнозом. Учитывая, что прогностический балл у пациентов с давностью заболевания до 24 часов соответствует тому или иному объему некроза лишь потенциально, оценку результатов проводимой терапии после 24 часов от начала заболевания проводили по баллам тяжести ОП по Р.А. Сопия (2001). В зависимости от суммы баллов прогноза нами выделены следующие группы пациентов: группа А - 1,3-2,5 балла, мелкоочаговый панкреонекроз; группа Б - 2,6-4,4 балла, некроз средней величины.

Базисное лечение состояло из стандартной комплексной терапии, применяемой при ОП, и включало в числе прочих компонентов инфузии полиглюкин-новокаиновой смеси с ингибиторами протеаз и свежзамороженной плазмы. Изучение влияния проводимого лечения на продукцию цитокинов выполнено у 43 больных деструктивным панкреатитом. В зависимости от варианта консервативной терапии пациенты были разделены на подгруппы: 1 подгруппа - в качестве специфических панкреатотропных

препаратов использовались антиферменты (овомин 60000-120000 АТЕ/сутки и контрикал 40000-50000 ЕД/сутки) в течение 5 суток; 2 подгруппа - использование антиферментов сочетали с пентоксифиллином по 5мл 2% раствора (100мг) 2 раза в сутки в течение 5 суток; 3 подгруппа - в сочетании с антиферментами использовался октреотид по 0,1мг 3 раза в сутки подкожно в течение 5 суток; в 4 подгруппе октреотид применялся совместно с антиферментами и пентоксифиллином в течение 5 суток. Исследование показателей ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) и активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы выполнено в гемолизатах 53 больных деструктивным панкреатитом, которые были разделены на 2 подгруппы: в 1 подгруппе использовали ингибиторы протеаз (как в сочетании с пентоксифиллином, так и без него), во 2 подгруппе в сочетании с ингибиторами протеаз использовали октреотид (как в сочетании с пентоксифиллином, так и без него). Способ применения и дозировки препаратов не отличались от описанных выше. Отдельно были изучены показатели ПОЛ (МДА, СОД, каталаза) у 34 реконвалесцентов, перенесших деструктивные формы панкреатита на 12 и 20 сутки от начала заболевания.

Эффективность лечебного воздействия использованных препаратов оценивали по клиническим данным, динамике лабораторных показателей на 1, 5, 10 сутки лечения. Измерения уровня цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-8) в сыворотке и в супернатантах проведены с помощью «сэндвич»-метода твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА) наборами ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) в сыворотке определялся с помощью ИФА наборами ООО «Полигност» (Санкт-Петербург, Россия). Измерения уровня ФНО- α проведены с помощью тест-системы твердофазного ИФА, амплифицированной авидин-биотиновым взаимодействием с модификациями, позволяющими достоверно детектировать концентрацию ФНО- α - 8-20пг/мл (НИИ гематологии и переливания крови, Республика Беларусь). Определение малонового диальдегида (МДА) проводили по методу T. Asakawa, S. Matsushita (1980). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли методом M.N. Nishikimi, R. Appagi, K. Jagi (1972) в модификации В.Н. Чумакова, Л.Ф. Осинской (1977), активность каталазы методом - Н.С. Мамонтовой и соавт. (1994). Исследованные показатели (МДА, СОД, каталаза) сравнивали с данными, полученными при обследовании практически здоровых лиц (группа сравнения- 21 человек), не имевших в анамнезе заболеваний, влияющих на процессы ПОЛ. Для определения общего анализа крови использовали автоматический гематологический анализатор (Sismex, Дания), для изучения биохимического анализа крови (общий белок, билирубин, мочевины, трансаминазы, амилаза) и диастазы мочи - автоматический анализатор CX5 (Beckman, США). Фибриноген определяли по стандартным унифицированным методикам.

Объектом морфологического исследования были ПЖ, печень, почки, легкие больных, умерших от ОП. Исследовано 98 гистологических препаратов, фиксация и окраска препаратов производилась по общепринятой методике гематоксилином и эозином.

Обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием прикладных программ «MS Excel-98», «Biostat».

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты экспериментального исследования. Оценка влияния каждого из препаратов на продукцию ИЛ-1 α , ИЛ-8, ФНО- α культурой клеток цельной крови больных ОП показала, что наиболее выраженное подавление продукции отмечено нами в отношении ИЛ-1 α и ФНО- α и несколько меньше в отношении ИЛ-8 (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация ИЛ-1 α , ИЛ-8 и ФНО- α (пг/мл) в супернатантах культуры клеток цельной крови в зависимости от дозы препаратов

Цито-кин	Серия эксперимента / Препарат				
	I	II	III	IV	V
Октреотид					
ИЛ-1 α	1210 \pm 351,7 **	2768 \pm 497,3 **	3164 \pm 467,5 **	5018 \pm 328,8	2373 \pm 302,2 **
ИЛ-8	4693 \pm 228,0 **	5273 \pm 364,1 **	5891 \pm 260,5 *	6723 \pm 222,9	5775 \pm 535,4
ФНО- α	98 \pm 19,28 **	215,6 \pm 24,74 **	427 \pm 64,7 **	514,4 \pm 63,92 **	44,2 \pm 3,35 **
Пентоксифиллин					
ИЛ-1 α	1416 \pm 361,1 **	2109 \pm 220,5 **	3600 \pm 643,2 *	3732 \pm 664,7 *	-
ИЛ-8	6127 \pm 298,7 *	6227 \pm 279,1	6802 \pm 465,2	7271 \pm 478	-
ФНО- α	76,58 \pm 13,0 **	251,7 \pm 54,29 **	498,9 \pm 111,2 **	660,6 \pm 63,95 **	-
Сочетание октреотида и пентоксифиллина					
ИЛ-1 α	12,8 \pm 0,49 **	1148 \pm 143,9 **	2142 \pm 320 **	2236 \pm 316,2 **	-
ИЛ-8	3996 \pm 228,8 **	4598 \pm 216 **	5598 \pm 253,2 **	6871 \pm 276,4	-
ФНО- α	33,93 \pm 6,127 **	72,17 \pm 6,68 **	180,6 \pm 37,61 **	424,2 \pm 97,62 **	-
Овомин					
ИЛ-1 α	2046*	2348*	2370*	3045,5*	-
ИЛ-8	5818*	5500	6454,5	7483	-
ФНО- α	591,5*	706,3*	825,2	1014,1	-

Примечание: “-” - нет данных; * p <0,05 и ** p <0,01 - достоверность различий при сравнении со спонтанной продукцией цитокинов.

Для октреотида достоверное снижение концентрации ИЛ-1 α и ИЛ-8 было отмечено нами в I-III сериях опыта, а для ФНО- α - в I-V сериях.

Пентоксифиллин приводил к достоверному уменьшению продукции ИЛ-1 α и ФНО- α в I-IV сериях, влияние на продукцию ИЛ-8 было выражено слабее и наблюдалось в I серии опыта. Использование комбинации октреотида и пентоксифиллина приводило к усилению антицитокинового эффекта и более эффективному подавлению продукции ИЛ-1 α и ФНО- α в I-IV сериях эксперимента, а ИЛ-8 - только в I серии. Овомин лучше снижал концентрацию ИЛ-1 α (I-IV серии), несколько хуже ФНО- α (I-II серии) и ИЛ-8 (I серия).

Таким образом, октреотид и овомин способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, по своей антицитокиновой активности не уступая пентоксифиллину. Комбинация октреотида и пентоксифиллина усиливает антицитокиновые свойства обоих препаратов.

Оценка результатов клинических исследований.

Продукция провоспалительных цитокинов при различных вариантах консервативной терапии деструктивного панкреатита. Эффект подавления продукции провоспалительных цитокинов указанными выше препаратами, выявленный нами в эксперименте, послужил основанием для проведения аналогичных исследований в клинике. Динамика системного уровня провоспалительных цитокинов зависела от использованного варианта консервативной терапии и не имела связи с тяжестью заболевания (то есть была одинаковой как в группе А, так и в группе Б). Использование ингибиторов протеаз (в том числе в сочетании с пентоксифиллином) не сопровождалось снижением системного уровня ИЛ-1 α , ИЛ-8 (табл. 3).

Таблица 3

Динамика провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в зависимости от варианта консервативной терапии

Подгруппа больных	Сутки наблюдения	Концентрация цитокинов (пг/мл), М \pm m		
		ИЛ-1 α	ИЛ-8	ФНО- α
1 подгруппа	1 сутки	292,2 \pm 69,33	331,2 \pm 36,67	53,29 \pm 6,226
	5 сутки	457,8 \pm 74,9	399,2 \pm 24,7	32,68 \pm 2,56
	10 сутки	444,3 \pm 69,66	492,4 \pm 30,7	24,43 \pm 0,923
2 подгруппа	1 сутки	170,8 \pm 18,33	247,1 \pm 31,47	52,63 \pm 0,981
	5 сутки	242,7 \pm 46,33*	303,5 \pm 28,31*	26,74 \pm 1,301*
	10 сутки	263,7 \pm 62,79	353,4 \pm 27,8**	21,97 \pm 0,545*
3 подгруппа	1 сутки	193,8 \pm 30,2	331,9 \pm 28,07	53,62 \pm 3,483
	5 сутки	206,7 \pm 28,16**	289,8 \pm 19,27**	26,39 \pm 1,621*
	10 сутки	296 \pm 42,8	365,4 \pm 14,6*	23,57 \pm 0,879
4 подгруппа	1 сутки	135,6 \pm 5,46	370,0 \pm 27,76	55,74 \pm 3,073
	5 сутки	121,5 \pm 8,98**	262,4 \pm 36,4*	23,01 \pm 0,663**
	10 сутки	107,0 \pm 9,75**	278,5 \pm 31,84**	21,43 \pm 0,155**

Примечание: *p<0,05; **p<0,01 - достоверность различий при сравнении с 1 подгруппой.

Применение октреотида предотвращало рост системного уровня ИЛ-1 α и ИЛ-8, наблюдавшийся в 1 и 2 подгруппах. Использование комбинации октреотида и пентоксифиллина сопровождалось более стойкой и эффективной блокадой продукции провоспалительных цитокинов, о чем свидетельствовали достоверно более низкие их значения в 4 подгруппе по сравнению с другими рассмотренными вариантами консервативной терапии. Динамика ФНО- α характеризовалась снижением его системного уровня при всех вариантах консервативной терапии, наиболее выраженное при использовании октреотида (как изолированно, так и в сочетании с пентоксифиллином).

Сравнение результатов лечения в зависимости от варианта антицитокиновой терапии показало, что у больных, получавших октреотид в 3,5 раза реже встречались легочные осложнения, продолжительность болевого синдрома была в 1,5 раза короче, нормализация ультразвуковой семиотики происходила раньше у больных группы А на 6-7 суток, у больных группы Б на 2-3 суток по сравнению с ингибиторами протеаз. Применение октреотида не привело к сокращению длительности стационарного лечения, продолжительность которого при использовании октреотида и ингибиторов протеаз составила в группе А $12,1 \pm 1,1$ и $12,3 \pm 1,6$ койко-дня, а в группе Б $16,1 \pm 2,2$ и $16,8 \pm 1,4$ койко-дня соответственно. Мы не отметили так же уменьшения количества гнойных осложнений, которые были отмечены нами у 2 пациентов при применении октреотида и у 2 пациентов при применении ингибиторов протеаз.

ПОЛ при различных вариантах консервативной терапии деструктивного панкреатита. У всех больных деструктивным панкреатитом мы отметили активацию процессов ПОЛ при поступлении, что подтверждалось высоким по сравнению с контролем уровнем МДА в гемолизатах и снижением активности каталазы ($p > 0,05$), активность СОД была даже выше таковой у здоровых лиц (табл. 4).

Таблица 4

Содержание МДА, СОД, каталазы в гемолизатах больных деструктивным панкреатитом при поступлении

Показатель	Группы больных	
	Группа А, n=27	Группа Б, n=26
МДА (мкмоль/мгНб)	$1,36 \pm 0,150^*$	$1,35 \pm 0,129^*$
СОД (Ед/мгНб)	$4,7 \pm 0,27$	$5,2 \pm 0,23^*$
Каталаза (мкмольН ₂ О ₂ /мгНб* мл)	$69,9 \pm 2,8$	$69,1 \pm 2,5$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий при сравнении с контролем.

Эти данные являются подтверждением работ других авторов (Ю.С. Винник и др., 1997; Е.В. Баранов, 2000; В.С. Тарасенко, 2000), которые свидетельствуют о том, что активация ПОЛ при ОП обуславливает выраженность патоморфологических изменений в ПЖ и отражает тяжесть деструктивного процесса, так как находится в зависимости от активности фосфолипазы (Н.В. Дубинский, 1991), ответственной за запуск

аутодигестивных процессов в ПЖ (В.С. Савельев и др., 1983). Противоположно направленная динамика активности антиоксидантных ферментов и ПОЛ свидетельствует о развитии окислительного стресса при панкреонекрозе.

Мы не обнаружили зависимости между тяжестью панкреонекроза и активацией процессов ПОЛ (о чем судили по уровню МДА в гемолизатах при сравнении групп А и Б). Это может быть объяснено нарастающей гипоксией при деструктивных формах ОП и её тормозящим влиянием на свободно-радикальное окисление (Ю.С. Винник и др., 1997). Результаты исследования содержания МДА и ферментов антиоксидантной защиты показали, что в динамике этих показателей имеются разнонаправленные тенденции в зависимости от варианта консервативной терапии и не зависящие от тяжести заболевания. В отсутствие применения препаратов антиоксидантного действия происходило достоверное увеличение уровня МДА как по сравнению с исходной его концентрацией, так и по сравнению с контрольным уровнем (табл. 5). Одновременно мы отметили достоверное снижение активности каталазы, значения которой к 10 суткам наблюдения оказались ниже, чем в контроле ($p < 0,01$). Активность СОД в течение всего периода наблюдения оставалась практически неизменной.

Таблица 5

Динамика МДА, СОД, каталазы в гемолизатах крови больных острым панкреатитом при применении ингибиторов протеаз

Показатель	1 сутки (M±m)	5 сутки (M±m)	10 сутки (M±m)
МДА (мкмоль/мг Hb)	1,08±0,031	1,12±0,039*	1,30±0,060**
СОД (Ед/мг Hb)	4,9±0,20	5,5±0,26**	5,0±0,25
Каталаза (мкмольH ₂ O ₂ /мгHb* мл)	71,5±2,41	70,3±2,63	63,8±1,09**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий при сравнении с контролем.

Включение в комплекс консервативной терапии октреотида сопровождалось достоверным снижением уровня МДА к 10 суткам наблюдения, значения которого в этот период оказались ниже, чем при применении антиферментов. Это происходило на фоне достоверного увеличения активности СОД и каталазы (табл. 6).

Таблица 6

Динамика МДА, СОД, каталазы в гемолизатах крови больных острым панкреатитом при применении октреотида

Показатель	1 сутки (M±m)	5 сутки (M±m)	10 сутки (M±m)
МДА (мкмоль/мг Hb)	1,97±0,242**	1,25±0,051**	1,11±0,055
СОД (Ед/мг Hb)	5,0±0,28	5,2±0,30	5,7±0,33
Каталаза (мкмольH ₂ O ₂ /мгHb* мл)	65,0±2,52	72,4±3,37	77,7±3,59

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - достоверность различий при сравнении с контролем.

Таким образом, способность устранять окислительный стресс свидетельствует о наличии у октреотида антиоксидантных свойств. Активация реакций свободно-радикального окисления в значительной мере обуславливает выраженность патоморфологических изменений в ПЖ (J.Y. Seva et al., 2002; C. Altavilla et al., 2003). Максимально ранняя коррекция этих нарушений октреотидом придает проводимой терапии характер упреждающей, то есть способной остановить прогрессирующее местное воспалительно-некротическое процесса в поджелудочной железе.

Анализ результатов лечения 255 больных, поступивших в первые 24 часа от начала заболевания (то есть в период формирования некроза в ПЖ), явился подтверждением сделанного нами предположения о способности октреотида ограничивать деструктивный процесс в ПЖ. Это проявилось уменьшением количества развившихся деструктивных форм заболевания с 36,5% при использовании ингибиторов протеаз до 10% при использовании октреотида. Раннее назначение октреотида сопровождалось уменьшением количества вынужденных операций с 12% при использовании ингибиторов протеаз до 6%, а также снижением общей летальности, которая составила 6,08% при использовании ингибиторов протеаз и 1,43% при применении октреотида.

Гистологически на фоне лечения октреотидом нами отмечена стимуляция продуктивно-ограничительных процессов в области очагов некроза в ПЖ. В противоположность этому использование ингибиторов протеаз характеризовалось формированием значительных по размерам зон некрозов без тенденции к ограничению. Меньшая степень морфологических изменений в ПЖ позволила снизить количество рецидивов заболевания с 37% при использовании ингибиторов протеаз до 11,1% при использовании октреотида.

Таким образом, включение октреотида в комплекс консервативной терапии ОП является обоснованным, поскольку воздействуя на одни из основных звеньев патогенеза, данный препарат позволяет улучшить результаты лечения ОП.

Критерии полноты выздоровления больных острым панкреатитом.

Немаловажной является оценка биохимических и иммунологических нарушений, остающихся после перенесенного острого приступа, поскольку эти изменения могут быть критериями завершения воспалительно-деструктивного процесса в ПЖ. Нами проведено изучение МДА, СОД, каталазы у 34 больных, перенесших деструктивный панкреатит (мелко- и среднеочаговый панкреонекроз), консервативная терапия которых не включала препаратов, влияющих на ПОЛ. В рассматриваемый период, то есть к 12 и 20 суткам от начала заболевания, у всех обследованных нами больных наблюдалось полное исчезновение клинических признаков заболевания, нормализация ультразвуковой семиотики, биохимических показателей (амилаза, диастаза, общий белок, билирубин, трансаминазы, мочевины, фибриноген) и общего анализа крови. Тем не менее мы отметили достоверно высокий по сравнению с контролем уровень МДА у большинства обследованных пациентов. Одновременно с увеличением уровня МДА наблюдалась депрессия каталазы.

Значимых изменений активности СОД нами не отмечено, а уровень ее был сопоставим с таковым в группе контроля (табл. 7).

Таблица 7

**Уровень МДА и активность СОД и каталазы в гемолизатах
реконвалесцентов**

Сутки от начала заболевания	Показатель		
	МДА (мкмоль/мгНв), M±m	СОД (Ед/мгНв), M±m	Каталаза (мкмольН ₂ О ₂ /мгНв*мл), M±m
Контроль, n=21	1,01±0,018	4,4±0,20	73,8±2,0
Группа А (мелкоочаговый панкреонекроз)			
12 сутки, n=11	1,06±0,042	4,5±0,30	63,6±2,01*
20 сутки, n=8	1,16±0,106*	4,5±0,29	64,0±3,94*
Группа Б (некроз средней величины)			
12 сутки, n=9	1,36±0,069**	3,6±0,43	64,3±2,12**
20 сутки, n=6	1,33±0,107**	4,4±0,24	65,0±3,52*

Примечание: *p<0,05; **p<0,01- достоверность различий при сравнении с контролем.

Таким образом, явления окислительного стресса (то есть активация свободно-радикальных процессов на фоне депрессии естественных антиоксидантных систем) сохранялись у больных в течение 3 недель с момента приступа, превышая клиническое течение заболевания. Клинико-лабораторная ремиссия, определяемая по рутинным тестам, не соответствовала завершенности острого воспалительного процесса в ПЖ. Косвенным подтверждением продолжающегося воспалительного процесса, в данном случае в ПЖ, явилось, во-первых, достоверное увеличение абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови больных, которые составили на 10 сутки $0,32 \pm 0,070 \times 10^9/\text{л}$ и $0,44 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ в группах А и Б соответственно (в норме $0,09 \pm 0,001 \times 10^9/\text{л}$), что в совокупности с лимфопенией (в группе А - $1,64 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$, в группе Б - $1,8 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$, при норме $2,36 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$) и моноцитозом (в группе А - $0,42 \pm 0,041 \times 10^9/\text{л}$, в группе Б - $0,52 \pm 0,088 \times 10^9/\text{л}$, при норме $0,27 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$) является неблагоприятным признаком в плане разрешения воспаления (Лебедев И.К., Понякина И.Д., 2003). Во-вторых, наличие в сыворотке больных высокого уровня секреторного IgA (sIgA), характерного для биологических секретов. Это может быть следствием деструкции эпителиальных тканей, в том числе и ацинарного эпителия ПЖ (В.В. Чиркин и др., 1998). Достоверно высокий по отношению к нормальным показателям ($9,15 \pm 3,86$ мкг/мл) уровень его сохранялся в течение всего периода наблюдения как при поступлении больных (в группе А - $407,7 \pm 4,54$, в группе Б - $383,4 \pm 14,89$ мкг/мл), так и на 10 сутки лечения (в группе А - $326,6 \pm 14,46$; в группе Б - $326,2 \pm 14,30$ мкг/мл).

Таким образом, отсутствие нормализации МДА, каталазы на фоне клинико-лабораторной ремиссии может свидетельствовать о незавершенности воспалительно-некротического процесса в ПЖ и позволяет рассматривать эти

показатели как критерии полноты выздоровления после перенесенного острого приступа.

Прогностическое значение провоспалительных цитокинов. Сравнение исследованных нами провоспалительных цитокинов при поступлении показало, что при более тяжелом течении панкреонекроза (у больных группы Б) концентрация их была выше, хотя разница в уровне для ИЛ-8 между двумя группами не была достоверной (табл. 8).

Таблица 8

Концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных острым панкреатитом при поступлении

Показатель	Концентрация цитокина (пг/мл), M±m	
	Группа А	Группа Б
ФНО-α	49,38±2,205	55,42±1,987*
ИЛ-1α	129,4±4,0	297,3±54,37**
ИЛ-8	322,0±25,64	336,7±19,84

Примечание: *- p<0,05, ** - p<0,01.

В сравнительном аспекте были изучены концентрации данных цитокинов в сыворотке крови больных при поступлении и в перитонеальном экссудате пациентов которым был выполнен лапароцентез. При этом вне зависимости от тяжести заболевания концентрация ИЛ-8 в сыворотке была достоверно ниже таковой в перитонеальном экссудате, в то время как для ФНО-α имело место обратное соотношение. Для ИЛ-1α нам удалось выявить определенные закономерности в этих соотношениях, зависящие от тяжести заболевания. Так, у больных группы Б превалировал системный уровень цитокина над таковым в перитонеальном экссудате. В группе А наоборот уровень цитокина в экссудате превышал таковой в сыворотке (табл. 9).

Таблица 9

Концентрация цитокинов в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у больных острым панкреатитом различной степени тяжести

Цитокина	Концентрация цитокина (пг/мл), M±m			
	Группа А (n=8)		Группа Б (n=8)	
	Сыворотка	Экссудат	Сыворотка	Экссудат
ФНО-α	52,18±1,113	20,36±1,006**	52,88±2,255	22,32±2,111**
ИЛ-1α	143,7±6,23	554,9±62,95**	268,3±26,41	183,9±21,31*
ИЛ-8	375±18,44	3988±1188*	291,7±44,03	3890±1144*

Примечание: *- p<0,05, ** - p<0,01.

В связи с этим для практических целей нами предложен коэффициент, представляющий собой отношение сывороточной концентрации ИЛ-1α к его концентрации в перитонеальном экссудате. При этом при более легком течении панкреонекроза, согласно нашим данным, он равен 0,28±0,038 (то есть меньше 1), в то время как при более тяжелых форм панкреонекроза этот показатель составил 2,09±0,450 (то есть больше 1). Таким образом, возрастание

концентрации ИЛ-1 α в сыворотке крови является одним из наиболее ранних и достоверных диагностических лабораторных показателей, свидетельствующих о развитии деструктивных изменений в ПЖ и позволяющих объективно судить о тяжести состояния пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Возникновение и развитие острого панкреатита сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-8, ФНО- α) и активацией перекисного окисления липидов, выраженность которых от длительности процесса, степени изменений в поджелудочной железе и составляет важное звено патогенеза заболевания [3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 15, 22].

2. Определение содержания провоспалительных цитокинов и показателей перекисного окисления липидов при поступлении больных и в процессе лечения позволяет уточнить фазу острого панкреатита, тенденцию в течении и эффективность проводимого лечения [16, 17, 21, 22].

3. Коэффициент, представляющий отношение уровня ИЛ-1 α в сыворотке крови к уровню его содержания в экссудате брюшной полости, отражает выраженность деструктивных изменений в поджелудочной железе и их динамику в процессе лечения больного [16, 17, 22].

4. Октреотид кроме антисекреторного действия обладает выраженным ингибирующим эффектом на продукцию провоспалительных цитокинов и перекисное окисление липидов, что позволяет использовать препарат для патогенетической антицитокиновой и антиоксидантной терапии у больных острым панкреатитом в ранние сроки заболевания [5, 6, 10, 11, 13, 18, 19].

5. Октреотид в сочетании с пентоксифиллином и ингибиторами протеаз вместе с полиглюкин-новокаиновой смесью оказывает наибольшее ингибирующее действие на продукцию провоспалительных цитокинов и активность перекисного окисления липидов при остром панкреатите. Эта комбинация позволяет существенно улучшить результаты лечения больных за счет снижения летальности, уменьшения количества вынужденных операций, предупреждения последующих рецидивов [1, 2, 6, 7, 8, 12, 13, 14].

6. Оценка состояния оксидантного статуса по уровню малонового диальдегида и активности каталазы в гемолизатах позволяет документировать полноту выздоровления больного острым панкреатитом в процессе лечения. Это может быть важным критерием затухания процесса в поджелудочной железе и достаточности лечебных мероприятий, что имеет важное значение в плане предупреждения последующего рецидива [4, 12, 19, 20].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах

1. Леонович С.И., Ревтович М.Ю. Клиника, диагностика, лечение острого панкреатита // Рецепт.- 2002.- № 4.- С. 3-4.
2. Ревтович М.Ю. Целесообразность ранних операций при остром панкреатите // Мед. панорама.- 2002.- № 4.- С. 11-12.
3. Ревтович М.Ю. Актуальность проблемы острого панкреатита сегодня // Рецепт.- 2002.- № 5.- С. 47-50.
4. Леонович С.И., Ревтович М.Ю., Чумаков В.Н., Бескровная В.Г., Попова И.И. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов у больных острым панкреатитом // Белор. мед. журн.- 2003.- № 2.- С. 52-54.
5. Леонович С.И., Ревтович М.Ю., Чумаков В.Н., Бескровная В.Г. Влияние октреотида на перекисное окисление липидов у больных острым панкреатитом // Рецепт.- 2003.- № 3.- С. 52-54.
6. Ревтович М.Ю. Вариант неспецифической антицитокиновой терапии деструктивных форм острого панкреатита // Белор. мед. журн.- 2003.- № 3.- С. 94-97.
7. Ревтович М.Ю. Клиническая оценка эффективности использования октреотида у больных острым панкреатитом // Мед. панорама.- 2003.- №4.- С. 10-11.
8. Леонович С.И., Ревтович М.Ю., Махато Сурендра Максипим при инфекциях в хирургии // Рецепт.- 2003.- № 5.- С. 56-57.
9. Леонович С.И., Ревтович М.Ю. Острый панкреатит: актуальные аспекты проблемы // Мед. новости.- 2003.- № 7.- С. 55-57.
10. Леонович С.И., Ревтович М.Ю., Борткевич Л.Г. Возможности блокады цитокиногенеза при деструктивных формах острого панкреатита // Белор. мед. журн.- 2003.- № 4.- С. 71-73.
11. Ревтович М.Ю., Леонович С.И., Борткевич Л.Г., Рогов Ю.И., Мыслицкий В.Ф. Противовоспалительная активность октреотида в терапии деструктивных форм панкреатита // Белор. мед. журн.- 2004.- № 1.- С. 66-68.
12. Леонович С.И., Ревтович М.Ю., Махато Сурендра Хирургическое лечение осложненных форм хронического панкреатита // Здоровоохранение.- 2004.- № 2.- С. 21-23.

Статьи в сборниках

13. Ревтович М.Ю. Сравнительная оценка методов лечения острого панкреатита // Труды молодых ученых: Сб. науч. тр. / Белор. гос. мед. ун-т; Под общ. ред. С.Л. Кабака.- Минск, 2004.- С. 154-156.

Тезисы

14. Леонович С.И., Протасевич А.И., Ревтович М.Ю., Махато Сурендра, Дубовский В.В. Лечение панкреатогенного перитонита // Материалы XII

съезда хирургов Республики Беларусь (22-24 мая 2002г., Минск).- Минск, 2002.- Ч. I.- С. 66-67.

15. Леонович С.И., Ревтович М.Ю. Причины смерти больных острым панкреатитом // Материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Гомельской городской больницы скорой медицинской помощи / Под ред. проф. А.Н. Лызикова.- Гомель, 2003.- С. 108-109.
16. Ревтович М.Ю., Леонович С.И., Борткевич Л.Г., Бадыгина Н.А. Прогностическая значимость интерлейкина-1 α у больных острым панкреатитом / Материалы VII Всерос. науч. Форума с междунар. участием "Дни иммунологии в Санкт-Петербурге" (23-26 июня 2003г.) // Медицинская иммунология.- 2003.- Т. 5, № 3-4.- С. 440-441.
17. Ревтович М.Ю. Интерлейкин-1 α как фактор прогноза течения острого панкреатита // Тез. докл. VIII Респ. научно-технич. конференции студентов и аспирантов "НИРС-2003".- Минск, 2003.- С. 194-195.
18. Леонович С.И., Ревтович М.Ю., Борткевич Л.Г. Октреотид в неотложной панкреатологии // Матер. науч.-практич. конф., посвященной 25-летию городской клинической больницы скорой медицинской помощи "Стратегия развития экстренной медицинской помощи" / Под ред. Н.В. Завады - Минск, 2003.- С. 267-268.
19. Ревтович М.Ю. Состояние перекисного окисления липидов после перенесенных деструктивных форм острого панкреатита // Альманах гастроэнтерология 2004: Сб. реценз. ст. и тез. к респ. семинару «Достижения гастроэнтерологии - в практику».- Минск, 2004.- С. 195-197.
20. Ревтович М.Ю., Леонович С.И., Борткевич Л.Г., Рогов Ю.И. Сывороточный и секреторный иммуноглобулин при остром панкреатите // Альманах гастроэнтерология 2004: Сб. реценз. ст. и тез. к респ. семинару «Достижения гастроэнтерологии - в практику».- Минск, 2004.- С. 194-195.
21. Леонович С.И., Ревтович М.Ю., Борткевич Л.Г., Рогов Ю.И. Прогностическая значимость некоторых провоспалительных цитокинов при остром панкреатите // Альманах гастроэнтерология 2004: Сб. реценз. ст. и тез. к респ. семинару «Достижения гастроэнтерологии - в практику».- Минск, 2004.- С. 186-187.
22. Revtovich M., Leonovich S., Bortkevich L., Badygina N. Prognostic value of interleukin-1 α in patients with acute pancreatitis // Pancreatology.- 2003.- Vol. 3, № 3.- P. 256.

РЭЗІЮМЭ

Рэўтовіч Міхаіл Юр'евіч

Інгібітары прадукцыі цытакінаў і перакіснага акіслення ліпідаў пры лячэнні вострага панкреатыту

Ключавыя словы: востры панкреатыт, кансерватыўнае лячэнне, цытакіны, перакіснае акісленне ліпідаў, актрэацід, пентоксіфілін, авамін.

Аб'ект даследавання: 320 пацыентаў з рознымі формамі вострага панкреатыту.

Прадмет даследавання - уплыў розных лекавых прэпаратаў на прадукцыю прэзапапенчых цытакінаў і перакіснае акісленне ліпідаў у хворых на востры панкреатыт з мэтай купіравання лакальнага дэструктыўнага працэсу ў падстраўнікавай залозе і прадухілення сістэмных ускладненняў захворвання.

Мэта работы: распрацаваць шляхі ўздзеяння на прадукцыю прэзапапенчых цытакінаў і актыўнасць перакіснага акіслення ліпідаў для паляпшэння вынікаў лячэння хворых на востры панкреатыт.

Метады даследавання: клінічны, біяхімічны, імуналагічны, гісталагічны і статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: эксперыментальна выяўлена магчымасць уздзеяння на прадукцыю прэзапапенчых цытакінаў пры выкарыстанні актрэаціда. Абгрунтавана клінічная эфектыўнасць падаўлення прадукцыі прэзапапенчых цытакінаў і перакіснага акіслення ліпідаў шляхам выкарыстання актрэаціда і яго спалучэння з пентаксіфілінам і інгібітарамі пратэаз. Ужыванне актрэаціда прывяло да зніжэння колькасці вымушаных аперацый, агульнай лятальнасці да 1,43% (пры выкарыстанні прэпарата да 24 гадзін ад пачатку захворвання) і колькасці рэцыдываў захворвання да 11,1%.

Выяўлена дыягнастычнае значэнне прэзапапенчых цытакінаў фактара некроза пухліны- α , інтэрлейкіна-1 α і 8 для ацэнкі цяжару працэсу і ступені дэструктыўных змяненняў у падстраўнікавай залозе. Прапанован і апрабіраваны ў клініцы спосаб адзнакі цяжкасці захворвання, заснаваны на вызначэнні суадносін канцэнтрацыі інтэрлейкіна-1 α ў сываратцы крыві да яго канцэнтрацыі ў перытанэальным эксудаце.

Устаноўлена значэнне ўзроўню малонавага дыальдэгіду і актыўнасці каталазы ў вызначэнні паўнаты ачуньвання хворага на востры панкреатыт.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: у хірургічнай практыцы, а таксама ў аддзяленнях рэанімацыі і інтэнсіўнай тэрапіі пры лячэнні хворых на востры панкреатыт.

Галіна ужывання: экстранная хірургія, інтэнсіўная тэрапія, імуналогія.

РЕЗЮМЕ

Ревтович Михаил Юрьевич

Ингибиторы продукции цитокинов и перекисного окисления липидов в лечении острого панкреатита

Ключевые слова: острый панкреатит, лечение консервативное, цитокины, перекисное окисление липидов, октреотид, пентоксифиллин, овомин.

Объект исследования: 320 больных с разными формами острого панкреатита.

Предмет исследования - влияние различных лекарственных препаратов на продукцию провоспалительных цитокинов и перекисное окисление липидов у больных острым панкреатитом с целью купирования местного воспалительно-деструктивного процесса в поджелудочной железе и предотвращения системных осложнений заболевания.

Цель работы: разработать пути воздействия на продукцию провоспалительных цитокинов и активность перекисного окисления липидов для улучшения результатов лечения острого панкреатита.

Методы исследования: клинический, биохимический, иммунологический, гистологический и статистический методы исследования.

Полученные результаты и их новизна: Экспериментально установлена возможность воздействия на продукцию провоспалительных цитокинов при использовании октреотида. Обоснована клиническая эффективность подавления продукции провоспалительных цитокинов и перекисного окисления липидов путем применения октреотида и его сочетания с пентоксифиллином и ингибиторами протеаз. Применение октреотида сопровождалось снижением количества вынужденных операций, общей летальности до 1,43% (при использовании препарата до 24 часов от начала заболевания) и количества рецидивов заболевания до 11,1%.

Выявлено диагностическое значение провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-1 α и 8 для оценки тяжести процесса и степени деструктивных изменений в поджелудочной железе. Предложен и апробирован в клинике способ оценки тяжести заболевания, основанный на определении отношения концентрации интерлейкина-1 α в сыворотке крови к его концентрации в перитонеальном экссудате.

Установлено значение уровня малонового диальдегида и активности каталазы в определении полноты выздоровления больного острым панкреатитом.

Рекомендации по использованию: в хирургической практике, а также в отделениях реанимации и интенсивной терапии при лечении больных острым панкреатитом.

Область применения: экстренная хирургия, интенсивная терапия, иммунология.

SUMMARY

M.Yu. Revtovich

Inhibitors of cytokines production and lipid peroxidation in acute pancreatitis treatment

Key words: acute pancreatitis, conservative therapy, cytokines, lipid peroxidation, octreotide, pentoxiphylline, ovomin, contrical.

Subject of research: 320 patients with different forms of acute pancreatitis.

Object of research: the influence of different medicinal preparations on the production of proinflammatory cytokines and lipid peroxidation at the patients with acute pancreatitis aimed at stopping the local inflammatory destructive process at pancreas and prevention of system complications of the disease.

Purpose of research: working out the ways of influence of proinflammatory cytokines production and activity of lipid peroxidation aimed at improving the results of acute pancreatitis treatment.

Methods of reaserch: clinical, biochemical, immunological, histological and statistical.

Achieved results and their novelty: the experiments proved a possibility of influence on proinflammatory cytokines production in the time of octreotide application. The clinical efficiency of suppression of proinflammatory cytokines production and lipid peroxidation by octreotide application and its combination with pentoxiphylline and prothease inhibitors was grounded. The octreotide application was accompanied by reduction of forced operations, general lethality down to 1,43% (if the drug was used during the first 24-hours after the beginning of the disease) and the reduction of disease recurrence down to 11,1 %.

The importance of proinflammatory cytokines of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α and 8 for assessing the gravity of the process and the degree of the destructive changes at pancreas. We offered and clinically tested the estimation method of disease's gravity based on the ratio determination of interleukin-1 α in blood serum – its concentration at peritoneal exudate.

The importance of malondialdehyde level and of catalase activity in determination of the recovery degree of patients with acute pancreatitis was established.

Recommended usage: at surgery as well as at the departments of resuscitation and intensive therapy during the treatment of patients with acute pancreatitis.

Field of application: emergency surgery, intensive therapy, immunology.